

ONİKİNCİ BASKI

Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji

John E. HALL, Ph.D.

Arthur C. Guyton Profesör ve Başkan
Fizyoloji ve Biyofizik Anabilim Dalı
Araştırmadan Sorumlu Rektör Yardımcısı
Mississippi Üniversitesi Tıp Merkezi
Jackson, Mississippi

Çeviri Editörü

Prof. Dr. Berrak ÇAĞLAYAN YEĞEN
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı
İstanbul

Editör Yardımcıları

Prof. Dr. İnci ALİCAN
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı
İstanbul

Prof. Dr. Zeynep SOLAKOĞLU

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı
İstanbul

Tıbbi Fizyoloji

ISBN: 978-975-420-956-3

Guyton ve Hall tarafından hazırlanan Tıbbi Fizyoloji, 12. basımı Türkçe yayını Elsevier Limited, The Boulevard, Langford Lane, Kidlington OX15 1GB United Kingdom ile anlaşmalı olarak yayınlanmıştır.

Tüm hakları saklıdır. 5846 ve 2936 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri yasası gereği herhangi bir bölümü, resmi veya yazısı, yazarların ve yayıncısının yazılı izni alınmadan tekrarlanamaz, basılamaz, kopyası çıkarılamaz, fotokopisi alınamaz veya kopya anlamı taşıyabilecek hiçbir işlem yapılamaz.

TEXTBOOK OF MEDICAL PHYSIOLOGY

Copyright © 2011 Elsevier Inc.

John Edward Hall

ISBN: 978-1-4160-4574-8



This Turkish edition of the "Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 12th Ed" by John Hall, is published by arrangement with Elsevier Limited, The Boulevard, Langford Lane, Kidlington OX15 1GB United Kingdom

www.elsevierhealth.com

Yayımcı	: Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti. Millet Cad. No:111 34104 Fatih-İstanbul
Yayımcı Sertifika No	: 15710
Baskı / Cilt	: No-bel Matbaacılık San. Tic. Ltd. Şti. Kurtini Mevki, General Şükrü Kanatlı Cad. Ömerli - Hadımköy - İstanbul
Matbaa Sertifika No	: 12565
Sayfa Tasarımı - Düzenleme	: Nobel Tıp Kitabevleri, Cenk Akay, Selçuk Ertürk
Kapak Tasarım	: Cenk Akay
Baskı Tarihi	: Ağustos 2013 - İstanbul



NOBEL TIP KİTABEVLERİ TİC. LTD. ŞTİ.

MERKEZ - ÇAPA
Millet Cad. No:111 Çapa-İstanbul
Tel: (0212) 632 83 33
Fax: (0212) 587 02 17

CERRAHPAŞA
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Karşısı
Park içi Cerrahpaşa-İstanbul
Tel: (0212) 586 17 58

KADIKÖY
Rıhtım Cad. Derya İş Merkezi No: 7
Kadıköy-İstanbul
Tel: (0216) 336 60 08

ANKARA
Sağlık Sokak No:17/C Çankaya (Sıhhiye)
Tel: (0312) 434 10 87

ANTALYA
Meltem Mah. Dumlupınar Bulv.
Başkent Sitesi, B Blok No: 4 Meltem
Tel: (0242) 238 15 55

BURSA
Sakarya Mah. Bahriye Üçok Cad.
Menekşe Sok. N: 21/18 Görükle Nilüfer
Tel: (0224) 224 60 21

DIYARBAKIR
Kurt İsmail Paşa 2. Sokak No: 12/C Ofis
Tel: (0412) 228 93 93

ELAZIĞ
Yahya Kemal Cad. Üniversite Mah. No: 36/B
Tel: (0424) 233 43 43

İZMİR
Kazım Dirik Mahallesi, 186 Sokak No: 21/B
Bornova
Tel: (0232) 343 10 50

SAMSUN
Ulugazi Mah. 19 Mayıs Bulvarı 16/6
Tel: (0362) 435 08 03

Aileme

Büyük destekleri için, sabırları ve anlayışları için
ve sevgileri için

Arthur C. Guyton'a

Yaratıcı ve yenilikçi araştırmaları için,
Kendisini eğitime adanmışlığı için,
Bize fizyolojinin heyecanını ve keyfini gösterdiği için
Ve ilham verici bir rol model olduğu için.

Önsöz

Tıbbi Fizyoloji'nin ilk basımı Arthur C. Guyton tarafından neredeyse 55 yıl önce yazılmıştır. Yirmi ya da daha fazla yazarla hazırlanan pek çok tıp kitabından farklı olarak, *Tıbbi Fizyoloji*'nin ilk 8 basımı tümüyle Dr. Guyton tarafından yapıp her yeni basımı belirlenen takvime uyum içinde 40 yıl boyunca çıkmıştır. İlk kez 1956'da basılan *Tıbbi Fizyoloji* hızla dünyada en-çok-satan tıp kitabı haline gelmiştir. Dr. Guyton'ın karmaşık fikirleri açık ve ilginç bir şekilde ifade edebilme yeteneği fizyoloji çalışmayı eğlenceli bir hale getirmiştir. Guyton'ın kitabı yazma amacı öğrencilerin fizyoloji öğrenmelerine yardım etmek olmuştur; çevresindekileri profesyonel anlamda etkilemek gibi bir amacı olmamıştır.

Dr. Guyton ile neredeyse 30 yıl kadar yakın bir şekilde çalıştım ve 9. ve 10. basımların bölümlerini yazma şerefine sahip oldum. Dr. Guyton'ın bir araba kazasında üzücü ölümünden sonra, 11. basımı tamamlama sorumluluğunu üzerime aldım.

Tıbbi Fizyoloji'nin 12. basımı için, önceki basımlarda olduğu gibi aynı amacım var: öğrenciler tarafından kolayca anlaşılabilir dilde, insan vücudundaki farklı hücrelerin, dokuların ve organların yaşamı sürdürmek için nasıl birlikte çalıştıklarını açıklamak olacaktır. Bu görev zor ve eğlenceli olmuştur; çünkü hızla artan fizyoloji bilgimiz vücut işlevlerinin yeni bilinmeyenlerini ortaya çıkarmaya devam etmektedir. Moleküler ve hücresel fizyoloji alanındaki ilerlemeler birçok fizyoloji prensibini, birbirinden ayrışık ve açıklanamayan fenomenler serisi yerine, moleküler ve fiziksel bilimlerin terminolojisi ile açıklamayı olası kılmıştır.

Ancak, *Tıbbi Fizyoloji*, alanındaki en güncel ilerlemelerin bir özetini sunmaya alışan bir referans kitabı değildir. Bu kitap öğrenci için yazılmış olma geleneğini sürdüren bir kitaptır. Tıp, diş hekimliği ve hemşirelik gibi sağlık alanında kariyere başlamak için olduğu gibi, biyoloji ve sağlık bilimleri lisansüstü öğrencileri için de gerekli olan fizyolojinin temel prensiplerine odaklanan bir kitaptır. Kitap ayrıca insan hastalıklarının patofizyolojisini anlamak için temel prensipleri hatırlamak isteyen hekimler ve diğer sağlık profesyonelleri için de yararlı olmalıdır.

Daha önce öğrencilere yararlı olan metnin aynı birleştirilmiş düzenlenmesini korumaya çalıştım. Kitabın yeterince ve derinlemesine bilgi içermesini ve böylece

öğrencilerin profesyonel yaşamlarında da kitabı kullanmaya devam etmelerini sağlamayı amaçladım.

Ümidim odur ki, bu kitap insan vücudun heybetini ve pek çok işlevinin temelini iletir ve öğrencileri kariyerleri boyunca fizyoloji çalışmaya teşvik eder. Fizyoloji temel bilimler ile tıp arasındaki bağlantıdır. Fizyolojinin büyük güzelliği, tüm vücudun farklı hücrelerinin, dokularının ve organlarının bireysel işlevlerini bir işlevsel bütüne entegre edebilmesidir. Aslında, insan vücudu parçalarının toplamından çok daha fazlasıdır ve yaşam sadece diğerlerinden ayrılmış bireysel vücut parçalarının işlevine değil, bu toplam işleve bağlıdır.

Bu bizi önemli bir soruya getirir: Ayrı organlar ve sistemler vücudun uygun işlevini sürdürmek için nasıl düzenlenirler? Vücutlarımız geribildirim kontrollerin yaygın bir ağı ile donanmıştır ve bu kontrollerle ulaşılan gerekli dengeler olmadan yaşamamız mümkün olamazdı. Fizyologlar bu yüksek düzeyde iç vücut kontrolüne *homeostaz* adını verir. Hastalık durumlarında, işlevsel dengelemler sıklıkla ciddi olarak etkilenir ve homeostaz bozulur. Sadece tek bir dengesizlik bir sınıra ulaşırsa bile, tüm vücut artık yaşamı sürdüremez. Bu metnin amaçlarından biri, bu nedenle, vücudun homeostaz mekanizmalarının etkinliğini ve güzelliğini vurgulamak kadar, hastalık durumunda anormal işlevlerini de sunmaktır.

Bir diğer hedef de, olabildiğince yanlışsız olmaktır. Dünyanın her tarafındaki çok sayıdaki öğrencilerden, fizyologlardan ve klinisyenlerden öneriler ve eleştiriler alınmış ve sonrasında gerçeğe dayalı olarak doğruları kontrol etmek ve dengelemek için kullanılmıştır. Buna rağmen, binlerce bilgiyi bir araya getirme sırasında hata yapmak kaçınılmaz olduğundan, tüm okuyuculara hata veya yanlış ile ilgili düzeltmelerini yollamaları için bir ricada bulunmak isterim. Fizyologlar vücudun doğru işlev görmesi için geribildirim önemini anlarlar; benzer şekilde, fizyoloji kitabının da ilerleyerek gelişebilmesi için geribildirim önemlidir. Şimdiye kadar yardım etmiş çok sayıda kişiye içten teşekkürlerimi ifade ederim.

Onikinci basımın bazı özellikleri hakkında kısa bir açıklama gereklidir. Fizyolojinin yeni prensiplerini dahil etmek için birçok bölüm gözden geçirilmişse de, kitabın tıp öğrencileri ve sağlık alanı profesyonelleri için fizyoloji derslerinde etkin olarak kullanılabilmesi amacıyla, kitap

boyutunu sınırlandırmak üzere, metin uzunluğu sıkıca takip edilmiştir. Şekillerin çoğu yeniden çizilmiştir ve tümü renklidir. Yeni kaynaklar fizyolojik prensipleri sunuşları, kendi kaynaklarının kalitesi ve kolay ulaşılabilirlikleri dikkate alınarak seçilmiştir. Bölümlerin sonundaki kaynaklar, Pubmed internet sitesinin <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/> adresinden ücretsiz ulaşılabilircek yakın zamanda yayımlanmış bilimsel dergilerden alınmış makalelerin listesini vermektedir. Bu kaynakları kullanmak bunlardan ulaşılacak kaynaklarla birlikte, öğrenciye fizyolojinin tüm alanının neredeyse tamamını kapsama şansı verir. Olabildiğince sınırlı olma çabası, ne yazık ki, çok sayıda fizyolojik prensibin normalde arzu edebileceğinden daha basitleştirilmiş ve dogmatik bir şekilde sunulmasını gerekli kılmıştır. Ancak, kaynaklar sağlıkta ve hastalıkta insan vücudunun karmaşık işlevlerini kavrarken karşılaşılan çelişkiler ve yanıtlanmamış sorular hakkında daha çok öğrenmek için kullanılabilir.

Diğer bir özellik, basımın iki boyutta hazırlanmasıdır. Büyük puntolu içerik öğrencilerin hemen tüm tıbbi etkinliklerinde ve çalışmalarında ihtiyaç duyacakları bilgiyi oluşturmaktadır.

Küçük puntolu içerik farklı şekillerdedir: birincisi, tartışmalar için öncelikle gerekli olan fakat çoğu öğrencinin başka derslerde daha detaylı öğreneceği anatomi, kimya

veya diğer bilgileri içerir; ikincisi, klinik tıbbın bazı alanlarına dair özel önemi olan fizyolojik bilgilerdir; üçüncüsü belirli fizyolojik mekanizmaları daha derinlemesine çalışmayı arzu eden öğrenciler için değer taşıyan bilgilerdir.

Bu kitabı hazırlamada yardım eden, aralarında değerli öneriler sunan Mississippi Üniversitesi Tıp Merkezi Fizyoloji ve Biyofizik Anabilim Dalı'ndaki çalışma arkadaşlarımda da bulunduğu çok sayıda kişiye içten teşekkürlerimi ifade etmek isterim. Anabilim dalı kadromuzun üyeleri ve anabilim dalımızın araştırma ve eğitim etkinliklerinin kısa tanımı <http://physiology.umc.edu/> adresinden bulunabilir. Stephanie Lucas ve Courtney Horton Graham'e de mükemmel sekreterlik hizmetleri için, Michael Schenk ve Walter (Kyle) Cunningham'a usta grafik çalışmaları için ve William Schmitt, Rebecca Grulow, Frank Morales ve tüm Elsevier Saunders takımına süregelen editörlük ve basımdaki mükemmellik için minnettarım.

Son olarak, *Tıbbi Fizyoloji*'ye katkıda bulunmak gibi büyük ayrıcalık için, fizyolojideki heyecan dolu bir kariyer için, dostluğu için ve onu tanıyan herkese verdiği ilham için Arthur Guyton'a müthiş bir minnet borçluyum.

John E. Hall

Çeviri Editörünün Önsözü

Guyton ve Hall'un Tıbbi Fizyoloji kitabının çevirisi, disiplinimizin “**temel alan kitabı**” olma özelliğini korumaktadır. Özgün Türkçe kitapların özlemini çekmemize rağmen, günümüzde tıp ve veteriner fakültelerinde müfredatın dayandırıldığı birinci sıradaki kaynak kitap olan, mezuniyet sonrası dönemde ise vazgeçilmez başvuru kitabı olan **Guyton ve Hall'un Tıbbi Fizyoloji** kitabının çevirisinin iyileştirilmesi yolunda beklentimiz bu nedenle çok yüksektir. **Tıbbi Fizyoloji**'nin Türkçe'ye çevrilmiş olan ilk basımı 1977 yılında yayımlanmış ve Türkçe dahil 5 dile çevrilmiş olan 5. basımdı. Bu ilk çeviri kitapta daha çok klinik bilimler olmak üzere İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyeleri yer almıştı. İkinci çeviri kitap ise, 1987'de yayımlanıp 7 dile tercüme edilmiş olan 7. basımdı ve Türkçe'ye saygıdeğer hocalarımız Prof. Dr. Nuran GÖKHAN ve Prof. Dr. Hayrünnisa ÇAVUŞOĞLU tarafından kazandırılmıştı. Daha sonra 2001 tarihli 10. basımda ve 2007 tarihli 11. basımda çeviriye katılanların sayısı katlanarak arttı. Emekli olmaları nedeniyle çeviri görevini “eğitimde ak-

tif rol alanlar”a nezaketle bıraktıkları için veya ekibin genişlemesine katkıda bulunmak üzere 11. basımdaki görevlerini devrettikleri için, elinizdeki 12. basımda 84 bölümün her biri bir öğretim üyesi tarafından çevrildi. Farklı üniversitelerden çok sayıda öğretim üyesinin çeviri ekibinde yer alması ve çeviri bölümlerinin konularının öğretim üyelerinin araştırma ve ilgi alanlarıyla ilişkili olması çeviriye zenginlik katmaktadır. Çeviri ekibimizde üçü vakıf üniversitesi olmak üzere toplam 33 üniversitede görevli 5 yardımcı doçent, 8 doçent ve 71 profesör yer aldı. Onikinci basımda aramızda yer almayan, ama açtıkları yolda bize ışık olan 2010'da kaybettiğimiz Hayrünnisa Hocamızı ve 2013'te kaybettiğimiz Nuran Hocamızı minnetle ve saygıyla anıyoruz.

Guyton ve Hall'un Tıbbi Fizyoloji kitabının yeniden düzenlenmiş 12. basımının yayına hazırlanmasında gösterdikleri özen nedeniyle YÜCE Yayımları A.Ş. ile Nobel Ltd. Şti.'ye, sayfa düzenlemelerini yapan Cenk AKAY ve Selçuk ERTÜRK'e ve dizgi kontrollerini titizlikle yapan sayın Fahri SAVAŞÇI'ya sonsuz teşekkürlerimizi sunarız.

Prof. Dr. Berrak ÇAĞLAYAN YEĞEN

Türkçe'ye Çevirenler

1	Prof. Dr. Mustafa GÜL Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
2	Prof. Dr. Günfer TURGUT Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
3	Prof. Dr. Nimet ÜNAY GÜNDOĞAN Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
4	Prof. Dr. Memet Hanifi EMRE İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
5	Prof. Dr. Nurbay ATEŞ Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
6	Prof. Dr. Berkant Muammer KAYATEKİN Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Spor Fizyolojisi Bilim Dalı
7	Prof. Dr. Osman AÇIKGÖZ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
8	Prof. Dr. Nazan UYSAL HARZADIN Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Davranış Fizyolojisi Bilim Dalı
9	Yard. Doç. Dr. Sibel BAYRAK Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
10	Doç. Dr. Meltem TUNCER Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
11	Prof. Dr. Haluk KELEŞTİMUR Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
12	Prof. Dr. Bayram YILMAZ Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
13	Prof. Dr. Ahmet AYAR Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
14	Prof. Dr. Sadettin ÇALIŞKAN Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
15	Prof. Dr. M. Fehmi ÖZGÜNER Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
16	Prof. Dr. Hızır KURTEL Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Spor Fizyolojisi Bilim Dalı
17	Yard. Doç. Özgür KASIMAY ÇAKIR Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
18	Prof. Dr. Nazan DOLU Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

19	Prof. Dr. Ayhan BOZKURT Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
20	Prof. Dr. Hüseyin BEYDAĞI Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
21	Prof. Dr. Hakkı GÖKBEL Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
22	Prof. Dr. Hakan FIÇICILAR Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
23	Prof. Dr. Metin BAŞTUĞ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
24	Prof. Dr. Demet TEKİN Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
25	Prof. Dr. Şükrü ÖTER Gülhane Askeri Tıp Akademisi Fizyoloji Anabilim Dalı
26	Prof. Dr. Ümit Kemal ŞENTÜRK Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
27	Prof. Dr. Filiz BASRALI Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
28	Prof. Dr. Kubilay UZUNER Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
29	Prof. Dr. Yasemin AYDIN Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
30	Prof. Dr. Neyhan ERGENE Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
31	Prof. Dr. Hüseyin UYSAL Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
32	Prof. Dr. Canan KALAYCIOĞLU Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
33	Prof. Dr. Gülriz ERİŞGEN Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
34	Prof. Dr. Güher SARUHAN DİRESKENELİ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
35	Prof. Dr. Dilek TAŞKIRAN Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
36	Prof. Dr. Kasım ÖZLÜK Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
37	Prof. Dr. Lütfi ÇAKAR İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
38	Prof. Dr. Gökhan METİN İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
39	Doç. Dr. İbrahim GÜNER İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
40	Prof. Dr. Gülderen ŞAHİN İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
41	Prof. Dr. Nermin YELMEN İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
42	Prof. Dr. Gönül ŞİMŞEK İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

43	Prof. Dr. Selim KUTLU Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
44	Prof. Dr. Gıyasettin BAYDAŞ Bingöl Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
45	Prof. Dr. Cem SÜER Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
46	Prof. Dr. Asuman GÖLGELİ Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
47	Yard. Doç. Dr. Ferihan ÇETİN İzmir Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
48	Prof. Dr. Lamia PINAR Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
49	Prof. Dr. Ersin O. KOYLU Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
50	Prof. Dr. Lütüye KANIT Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
51	Prof. Dr. Faruk BAĞIRICI Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
52	Prof. Dr. Şeref ERDOĞAN Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
53	Yard. Doç. Dr. Besim ÖZAYKAN Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
54	Doç. Dr. Mehmet YILDIRIM Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
55	Prof. Dr. Mustafa AYYILDIZ Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
56	Prof. Dr. Erdal AĞAR Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
57	Prof. Dr. Gönül Ö. PEKER Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
58	Prof. Dr. Özlem YILMAZ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
59	Prof. Dr. Tamer DEMİRALP İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
60	Prof. Dr. Abdullah ARSLAN Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
61	Prof. Dr. Ahmet AKGÜN Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
62	Doç. Dr. Rauf Onur EK Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
63	Doç. Dr. Sefa GÜLTÜRK Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
64	Prof. Dr. İnci ALİCAN Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
65	Prof. Dr. Osman GENÇ Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
66	Prof. Dr. Ahmet ERGÜN Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı

67	Doç. Dr. Selma Arzu VARDAR Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
68	Doç. Dr. Nurettin AYDOĞDU Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
69	Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
70	Prof. Dr. M. Orhan DENLİ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
71	Prof. Dr. Abdurrahman ŞERMET Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
72	Prof. Dr. Mukadder ATMACA Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
73	Prof. Dr. Cihat GÜZEL Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
74	Prof. Dr. Z. Dicle BALKANCI Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
75	Yard. Doç. Dr. Bilge PEHLİVANOĞLU Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
76	Doç. Dr. Ayşen ERDEM Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
77	Prof. Dr. Ayşe DOĞAN Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
78	Prof. Dr. Sanlı Sadi KURDAK Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Spor Fizyolojisi Bilim Dalı
79	Prof. Dr. Sami AYDOĞAN Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
80	Prof. Dr. Halil TUNALI İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
81	Prof. Dr. Nuran DARIYERLİ İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
82	Prof. Dr. F. Aytül UYAR İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
83	Prof. Dr. Ümmühan İŞOĞLU ALKAÇ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
84	Prof. Dr. Safnaz ALBAYRAK YILDIZ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Spor Hekimliği Anabilim Dalı

İçindekiler

ÜNİTE I

Fizyolojiye Giriş: Hücre ve Genel Fizyoloji

BÖLÜM 1

İnsan Vücudunun İşlevsel Organizasyonu ve "İç Ortam"ın Kontrolü 3

Vücudun Canlı Birimleri Olarak Hücreler 3

Hücre dışı Sıvı-"İç Ortam" 3

Temel İşlevsel Sistemlerin "Homeostatik" Mekanizmaları 4

Vücudun Kontrol Sistemleri 6

Özet-Vücudun Otomatik İşleyişi 9

BÖLÜM 2

Hücre ve İşlevleri 11

Hücrenin Organizasyonu 11

Hücrenin Fiziksel Yapısı 12

Hayvan Hücresi İle Yaşamın Hücre Öncesi Biçimlerinin Karşılaştırılması 17

Hücrenin İşlevsel Sistemleri 18

Hücrelerin Hareketi 23

BÖLÜM 3

Protein Sentezi, Hücre İşlevi ve Hücre Çoğalmasının Genetik Kontrolü 27

Hücre Çekirdeğinde Bulunan Genler 27

Hücre Çekirdeğinde Bulunan DNA

Şifresinin Hücre Sitoplazmasındaki RNA'ya Aktarılması-Kopyalama İşlemi 30

Hücrede Diğer Maddelerin Sentezi 35

Hücrede Biyokimyasal Aktivite ve Genetik İşlevlerin Kontrolü 35

DNA-Genetik Sistemi Hücre Çoğalmasını da Kontrol Eder 37

Hücre Farklılaşması 39

Apoptoz-Programlanmış Hücre Ölümü 40

Kanser 40

ÜNİTE II

Zar Fizyolojisi, Sinirli ve Kas

BÖLÜM 4

Hücre Zarından Maddelerin Taşınması 45

Hücre Zarının Lipit Engeli ve Hücre Zarının Taşıyıcı Proteinleri 45

Difüzyon 46

Zarlardan Maddelerin "Aktif Taşınması" 52

BÖLÜM 5

Zar Potansiyelleri ve Aksiyon Potansiyelleri 57

Zar Potansiyellerinin Temel Fiziği 57

Zar Potansiyelinin Ölçülmesi 58

Sinirlerde Zar Dinlenim Potansiyeli 59

Sinir Aksiyon Potansiyeli 60

Aksiyon Potansiyeli Sırasında Diğer İyonların Rollerini 64

Aksiyon Potansiyelinin İlerlemesi 64

Aksiyon Potansiyelleri Tamamlandıktan Sonra Sodyum ve Potasyum İyon Farkının Yeniden Oluşması- Enerji Metabolizmasının Önemi 65

Bazı Aksiyon Potansiyellerinde Plato 66

Bazı Uyarılabilen Dokularda Ritmik Aktivite-Tekrarlayan Deşarjlar 66

Sinir Gövdelerinde Sinyal İletiminin Özel Durumları 67

Uyarılma-Aksiyon Potansiyeli Oluşturma Süreci 68

Zar Potansiyellerinin ve Aksiyon Potansiyellerinin Kaydı 69

BÖLÜM 6

İskelet Kasının Kasılması	71
İskelet Kasının Fizyolojik Anatomisi	71
Kas Kasılmasının Genel Mekanizması	73
Kas Kasılmasının Molekül Düzeyinde Mekanizması	74
Kas Kasılmasının Enerji Kullanım Özellikleri	78
Tüm Kasın Kasılma Özellikleri	79

BÖLÜM 7

İskelet Kasının Uyarılması:	
Sinir-Kas İletimi ve Uyarılma-Kasılma Eşleşmesi	83
Sinir Uçlarından İskelet Kası Liflerine Uyarıların İletimi: Sinir-Kas Kavşağı	83
Asetilkolin Oluşumu ve Serbestlenmesinin Moleküler Biyolojisi	86
Sinir-Kas Kavşağında İletimi Artıran veya Engelleyen İlaçlar	86
Miyasteniya Gravis Kas Felcine Neden Olur	86
Kas Aksiyon Potansiyeli	87
Uyarılma-Kasılma Eşleşmesi	88

BÖLÜM 8

Düz Kasın Uyarılması ve Kasılması	91
Düz Kasın Kasılması	91
Düz Kas Kasılmasının Sinirsel ve Hormonal Kontrolü	94

ÜNİTE III**Kalp****BÖLÜM 9**

Kalp Kası; Bir Pompa Olarak Kalp ve Kalp Kapaklarının İşlevi	101
Kalp Kasının Fizyolojisi	101
Kalp Döngüsü	104
Kalp Seslerinin Kalbin Pompalama İşlevi ile İlişkisi	107
Kalbin İş Verimi	107
Kalp Kasılması için Gereken Kimyasal Enerji: Kalbin Oksijen Kullanımı	109
Kalbin Pompalama İşlevinin Düzenlenmesi	110

BÖLÜM 10

Kalbin Ritmik Uyarılması	115
Kalbin Özelleşmiş Uyarı ve İletim Sistemi	115
Kalp Uyarılma ve İletiminin Kontrolü	118

BÖLÜM 11

Normal Elektrokardiyogram	121
Normal Elektrokardiyogramın Özellikleri	121
Elektrokardiyogram Kayıt Yöntemleri	123
Kalp Döngüsü Esnasında Kalbin Çevresindeki İyon Akımı	123
Elektrokardiyografik Derivasyonlar	124

BÖLÜM 12

Kalp Kası ve Koroner Kan Akımı Bozukluklarının Elektrokardiyoğrafiye Dayalı Yorumu: Vektörlerle Hesaplamalar	129
Elektrokardiogramların Vektörler Kullanarak Hesaplanmasının İlkeleri	129
Normal Elektrokardiyogramın Vektörler Aracılığıyla Değerlendirilmesi	131
Ventrikül QRS'inin Ortalama Elektriksel Eksen ve Önemi	134
QRS Kompleksinde Anormal Voltajlara Neden Olan Durumlar	137
Uzamış ve Karmaşık Biçimli QRS Kompleksleri	137
Zedelenme Akımı	138
T Dalgası Anormallikleri	141

BÖLÜM 13

Kardiyak Aritmiler ve Elektrokardiyografik Yorumu	143
Anormal Sinüs Ritimleri	143
Kalp Uyarılarının Kalbin Kendi İletim Yollarında Engellenmesine Bağlı Ritim Bozuklukları	144
Erken Kasılmalar	146
Paroksizmal Taşikardi	148
Ventrikül Fibrilasyonu	149
Atriyum Fibrilasyonu	151
Atriyum Flutteri	152
Kalp Durması	153

ÜNİTE IV**Dolaşım****BÖLÜM 14**

Dolaşım Sistemine Genel Bakış; Basınç, Akım ve Direncin Biyofiziği	157
Dolaşımın Fiziksel Özellikleri	157
Dolaşım İşlevinin Temel Prensipleri	158
Basınç, Akım ve Direnç İlişkileri	159

BÖLÜM 15

Damarların Gerilebilirliği, Arteriyel ve Venöz Sistemlerin İşlevleri	167
Damarların Gerilebilirliği	167
Arteriyel Basınç Pulsasyonları	168
Venler ve İşlevleri	171

BÖLÜM 16

Mikrodolaşım ve Lenfatik Sistem: Kapiller Sıvı Değişimi, İnterstisyel Sıvı ve Lenf Akımı	177
Mikrodolaşım ve Kapiller Sistemin Yapısı	177
Kapillerde Kan Akımı-Vazomasyon	178
Kan ve İnterstisyel Sıvı Arasında Besinlerin ve Diğer Maddelerin Değişimi	179
İnterstisyum ve İnterstisyel Sıvı	180
Kapillerden Sıvı Filtrasyonu Hidrostatik ve Kolloid Ozmotik Basınçlar ile Kapiller Filtrasyon Sabiti Tarafından Belirlenir	181
Lenfatik Sistem	186

BÖLÜM 17

Doku Kan Akımının Yerel ve Humoral Kontrolü	191
Dokunun Gereksinimine Göre Kan Akımının Yerel Kontrolü	191
Kan Akımının Kontrol Mekanizmaları	191
Dolaşımın Humoral Kontrolü	199

BÖLÜM 18

Dolaşımın Sinirsel Düzenlenmesi ve Arter Basıncının Hızlı Kontrolü	201
Dolaşımın Sinirsel Düzenlenmesi	201
Arter Basıncının Hızlı Kontrolünde Sinir Sisteminin Rolü	204
Arter Basıncının Sinirsel Kontrolünün Özel Durumları	209

BÖLÜM 19

Arter Basıncının Uzun Süreli Kontrolü ve Hipertansiyonda Böbreklerin Rolü: Arter Basıncının Düzenlenmesinde Entegre Sistem	213
Arter Basıncının Kontrolünde Böbrek-Vücut Sıvısı Sistemi	213
Renin-Anjiyotensin Sistemi: Arter Basıncı Kontrolündeki Rolü	220
Arter Basıncının Entegre ve Çok Aşamalı Olarak Düzenlenmesinin Özeti	226

BÖLÜM 20

Kalp Debisi, Venöz Dönüş ve Düzenlenmeleri	229
Kalp Debisinin İstirahatte ve Aktivite Sırasında Normal Değerleri	229
Kalp Debisinin Venöz Dönüş Tarafından Kontrolü-Kalbin Frank-Starling Mekanizmasının Rolü	229
Patolojik Olarak Yüksek ve Düşük Kalp Debileri	232
Kalp Debisini Ölçme Yöntemleri	240

BÖLÜM 21

Egzersizde Kas Akımı ve Kalp Debisi; Koroner Dolaşım ve İskemik Kalp Hastalığı	243
İskelet Kaslarındaki Kan Akımının İstirahatte ve Egzersiz Sırasında Düzenlenmesi	243
Koroner Dolaşım	246

BÖLÜM 22

Kalp Yetmezliği	255
Kalp Yetmezliğinde Dolaşımın Dinamiği	255
Tek Taraflı Sol Kalp Yetmezliği	259
Düşük Debili Kalp Yetmezliği-Kardiyojenik Şok	259
Kalp Yetmezliği Olan Hastalarda Ödem	259
Kalp Yedeği	261

BÖLÜM 23

Kalp Kapakları ve Kalp Sesleri; Kapak Bozuklukları ve Doğumsal Kalp Hastalıkları	265
Kalp Sesleri	265
Kalp Kapağı Hastalığında Anormal Dolaşım Dinamiği	268
Doğumsal Kalp Bozukluklarında Anormal Dolaşım Dinamiği	269
Kalp Cerrahisi Sırasında Vücut Dışı Dolaşımın Kullanılması	271
Kalp Kapağı ve Doğumsal Kalp Hastalıklarında Kalp Hipertrofisi	272

BÖLÜM 24

Dolaşım Şoku ve Tedavisi	273
Şokun Fizyolojik Nedenleri	273
Hipovoleminin Neden Olduğu Şok— Hemorajik Şok	274
Nörojenik Şok – Vasküler Kapasite Artışı	279
Anafilaktik Şok ve Histamin Şoku	280
Septik Şok	280

Şokta Tedavinin Fizyolojisi	280
Dolaşımın Durması	281

ÜNİTE V

Vücut Sıvıları ve Böbrekler

BÖLÜM 25

Vücut Sıvı Bölmeleri: Hücre dışı ve Hücre içi Sıvılar; Ödem	285
Kararlılık Koşullarında Sıvı Alımı ve Atılması Denge İçindedir	285
Vücut Sıvı Bölmeleri	286
Hücre dışı Sıvı Bölmesi	287
Kan Hacmi	287
Hücre dışı ve Hücre içi Sıvıların Bileşenleri	287
Çeşitli Vücut Sıvı Bölmelerinde Sıvı Hacimlerinin Ölçümü – İndikatör-Seyreltme İlkesi	287
Özgül Vücut Sıvı Bölmelerinin Hacimlerinin Belirlenmesi	289
Hücre içi ve Hücre dışı Sıvılar Arasında Sıvı Değişimi ve Osmotik Dengenin Düzenlenmesi	290
Osmoz ve Osmotik Basıncın Temel İlkeleri	290
Hücre içi ve Hücre dışı Sıvılar Arasında Osmotik Denge Korunmaktadır	291
Anormal Durumlarda Hücre dışı ve Hücre içi Sıvıların Hacim ve Osmolaliteyi	292
Beslenme Amacı ile Uygulanan Glikoz ve Diğer Çözeltiler	294
Sıvı Hacminin Düzenlenmesinde Klinik Bozukluklar: Hiponatremi ve Hipernatremi	294
Ödem: Dokularda Aşırı Sıvı	296
Vücudun “Potansiyel Boşluklar”ındaki Sıvılar	300

BÖLÜM 26

Böbreklerde İdrar Oluşumu: I. Glomerül Filtrasyonu, Böbrek Kan Akımı ve Bunların Kontrolü	303
Böbreklerin Çoklu İşlevi	303
Böbreklerin Fizyolojik Anatomisi	304
İşeme	307
Mesane'nin Fizyolojik Anatomisi	307
İdrarın Böbrekten Üreterler Aracılığı ile Mesaneye Taşınması	308
Mesane'nin Dolması ve Mesane Duvar Tonusu; Sistometrogram	309
İşeme Refleksi	309

İşeme Bozuklukları	310
Glomerül Filtrasyonu, Tübül Geri Emilim ve Tübül Sekresyonu Sonucu İdrar Oluşumu	310
Glomerül Filtrasyonu - İdrar Oluşumunda İlk Basamak	312
Glomerül Filtrasyon Hızını Belirleyen Faktörler	314
Böbrek Kan Akımı	316
Böbrek Kan Akımının ve Glomerül Filtrasyonunun Fizyolojik Kontrolü	317
Böbrek Kan Akımının ve GFR'nin Otoregülasyonu	319

BÖLÜM 27

Böbreklerde İdrar Oluşumu: II. Tübüllerde Geri Emilim ve Sekresyon	323
Böbrek Tübüllerinde Geri Emilim ve Sekresyon	323
Tübül Geri Emilimi Pasif ve Aktif Mekanizmaları Kapsar	323
Nefronun Farklı Kısımları Boyunca Geri Emilim ve Sekresyon	329
Tübülde Geri Emilimin Düzenlenmesi	334
Böbrek İşlevlerini Ölçmek İçin Klirens Yöntemlerinin Kullanılması	340

BÖLÜM 28

İdrarın Yoğunlaştırılması ve Seyreltilmesi; Hücre dışı Sıvı Ozmolaritesinin ve Sodyum Yoğunluğunun Düzenlenmesi	345
Böbrek Fazla Suyu Seyreltilmiş İdrar Oluşturarak Atar	345
Böbrekler Konsantre İdrar Oluşturarak Suyun Vücutta Tutulmasını Sağlarlar	346
Böbreklerde İdrarın Yoğunlaştırılmasının ve Seyreltilmesinin Hesaplanması: “Serbest Su” ve Ozmolar Klirensler	354
İdrarın Yoğunlaştırılması ile İlgili Bozukluklar	354
Hücre dışı Sıvı Ozmolaritesi ve Sodyum Konsantrasyonunun Kontrolü	355
Osmoreseptör- ADH Geribildirim Sistemi	355
Hücre dışı Sıvı Ozmolaritesinin ve Sodyum Konsantrasyonunun Kontrolünde Susamanın Önemi	357
Hücre dışı Sıvı Sodyum Konsantrasyonunun ve Hacminin Kontrolünde Tuz İştahı Mekanizması	360

BÖLÜM 29

Potasyum, Kalsiyum, Fosfat ve Magnezyumun Böbrek Tarafından Düzenlenmesi; Kan Hacmi ve Hücre dışı Sıvı Hacminin Kontrolünde Böbrek Mekanizmalarının Birlikte Çalışması	361
Potasyumun Atılması ve Hücre dışı Sıvıda Potasyum Konsantrasyonunun Düzenlenmesi	361

Böbrekten Kalsiyum Atılmasının ve Hücre dışı Kalsiyum İyon Konsantrasyonunun Kontrolü	367
Böbreklerde Magnezyum Atılmasının ve Hücre dışı Magnezyum İyon Konsantrasyonunun Kontrolü	369
Hücre dışı Sıvının Kontrolü İçin Böbrek Mekanizmalarının Birlikte Çalışması	370
Vücut Sodyum ve Sıvı Dengesinin Korunmasında Basınç Natriürezinin ve Basınç Diürezinin Önemi	371
Hücre dışı Sıvının İnterstisyel Boşluklar ve Damar Sistemi Arasındaki Dağılımı	373
Sinirsel ve Hormonal Faktörler Böbrek-Vücut Sıvısı Geribildirim Kontrolünün Etkinliğini Artırır	373
Sodyum Alımındaki Değişikliklere Verilen Yanıtlar	376
Kan Hacminde ve Hücre dışı Sıvı Hacminde Büyük Artışlara Neden Olan Durumlar	376
Hücre dışı Sıvı Hacminde Büyük Artışlara Neden Olan Fakat Kan Hacminin Normal Olduğu Durumlar	377
BÖLÜM 30	
Asit-Baz Düzenlenmesi	379
H ⁺ Konsantrasyonu Hassas Olarak Düzenlenmektedir	379
Asit ve Bazlar - Tanımları ve Anlamları	379
H ⁺ Konsantrasyonundaki Değişikliklere Karşı Savunma: Tamponlar, Akciğerler ve Böbrekler	380
Vücut Sıvılarında H ⁺ 'nin Tamponlanması	380
Bikarbonat Tampon Sistemi	381
Fosfat Tampon Sistemi	383
Proteinler Önemli Hücre içi Tamponlarıdır	383
Asit-Baz Dengesinde Solunumsal Düzenleme	384
Asit-Baz Dengesinin Böbrekler Tarafından Kontrolü	385
Böbrek Tübüllerinden H ⁺ Sekresyonu ve HCO ₃ ⁻ Geri emilimi	386
Tübüllerde Fosfat ve Amonyak Tamponlarının Fazla H ⁺ ile Birleşmesi "Yeni" HCO ₃ ⁻ Oluşturur	388
Böbrekten Asit-Baz Atılmasının Hesaplanması	389
Asidozun Böbrekler Tarafından Düzeltilmesi- H ⁺ Atılmasında Artma ve Hücre dışı Sıvıya HCO ₃ ⁻ İlavesi	391
Alkalozun Böbrekler Tarafından Düzeltilmesi— H ⁺ Sekresyonunda Azalma ve HCO ₃ ⁻ Atılmasında Artma	391
Alkaloz Böbrek Tübül Sıvısındaki HCO ₃ ⁻ /H ⁺ Oranını Artırır	392
Asidoz ve Alkalozun Tedavisi	393
Asit-Baz Bozukluklarının Klinik Ölçümleri ve Analizi	393

BÖLÜM 31

Diüretikler, Böbrek Hastalıkları	397
Diüretikler ve Etki Mekanizmaları	397
Böbrek Hastalıkları	399
Akut Böbrek Yetmezliği	399
Kronik Böbrek Yetmezliği: İşlevsel Nefronların Sayısında Geri Dönüşümsüz Azalma	401
Özgül Tübül Bozuklukları	408
Böbrek Yetmezliğinin Transplantasyon veya Yapay Böbrek ile Diyaliz Yoluyla Tedavisi	409

ÜNİTE VI**Kan Hücreleri, Bağışıklık ve Kan Pıhtılaşması****BÖLÜM 32**

Alyuvarlar, Anemi ve Polisitemi	413
Alyuvarlar (Eritrositler)	413
Anemiler	420
Polisitemi	421

BÖLÜM 33

Vücudun Enfeksiyona Direnci: I. Lökositler, Granülositler, Monosit-Makrofaj Sistemi ve İnflamasyon	423
Lökositler (Akyuvarlar)	423
Enfeksiyonlara Karşı Korunmada Nötrofiller ve Makrofajlar	425
Monosit-Makrofaj Hücre Sistemi (Retiküloendotelyal Sistem)	426
İnflamasyon: Nötrofil ve Makrofajların Rolü	428
Eozinofiller	430
Bazofiller	431
Lökopeni	431
Lösemiler	431

BÖLÜM 34

Vücudun Enfeksiyona Direnci: II. Bağışıklık, Doğal Bağışıklık ve Alerji	433
Edinsel (Kazanılmış) Bağışıklık	433
Alerji ve Aşırı Duyarlılık	443

BÖLÜM 35

Kan Grupları; Transfüzyon; Doku ve Organ Transplantasyonu	445
Antijen Özelliği Kanda İmmün Reaksiyonlara Yol Açar	445
O-A-B Kan Grupları	445
Rh Kan Grupları	447
Doku ve Organ Nakli	449

BÖLÜM 36

Hemostaz ve Kanın Pıhtılaşması	451
Hemostazdaki Olaylar	451
Damar Kasılması	451
Kan Pıhtılaşma Mekanizması	453
İnsanda Aşırı Kanamaya Neden Olan Durumlar	457
İnsanda Tromboembolik Durumlar	459
Klinik Kullanımda Antikoagülanlar	459
Kan Pıhtılaşma Testleri	460

ÜNİTE VII**Solunum****BÖLÜM 37**

Akciğer Ventilasyonu	465
Akciğer Ventilasyonunun Mekaniği	465
Akciğer Hacim ve Kapasiteleri	469
Dakika Solunum Hacmi, Soluk Hacmi ve Solunum Hızının Çarpımına Eşittir	471
Alveol Ventilasyonu	471
Solunum Yollarının İşlevleri	472

BÖLÜM 38

Pulmoner Dolaşım, Pulmoner Ödem, Plevra Sıvısı	477
Pulmoner Dolaşım Sisteminin Fizyolojik Anatomisi	477
Pulmoner Sistemdeki Basınçlar	477
Akciğerlerin Kan Hacmi	478
Akciğerlerde Kan Akımı ve Dağılımı	479
Akciğerlerdeki Hidrostatik Basınç Farklarının Bölgesel Pulmoner Kan Akımına Etkisi	479
Pulmoner Kapiller Dinamikler	481
Plevra Boşluğunda Sıvı	483

BÖLÜM 39

Gaz Değişiminin Fiziksel İlkeleri; Solunum Zarında Oksijen ve Karbondioksit Difüzyonu	485
Gaz Difüzyonu ve Gaz Parsiyel Basınçlarının Fiziği	485
Alveol Havası ve Atmosfer Havaının Bileşimleri Farklıdır	487
Ekspirasyon Havası Ölü Boşluk Havası ile Alveol Havaının Karışımıdır	489
Ventilasyon-Perfüzyon Oranının Alveoldeki Gaz Konsantrasyonu Üzerine Etkisi	492

BÖLÜM 40

Kanda ve Doku Sıvılarında Oksijen ve Karbondioksitin Taşınması	495
Akciğerlerden Vücut Dokularına Oksijen Taşınması	495
Karbondioksitin Kanda Taşınması	502
Solunumsal Değişim Oranı	504

BÖLÜM 41

Solunumun Düzenlenmesi	505
Solunum Merkezi	505
Solunumun Kimyasal Kontrolü	507
Solunum Aktivitesinin Kontrolünde Periferik Kemoreseptör Sistemi—Solunumun Kontrolünde Oksijenin Rolü	508
Egzersizde Solunumun Düzenlenmesi	510
Solunumu Etkileyen Diğer Faktörler	512

BÖLÜM 42

Solunum Yetersizliği—Patofizyolojisi, Tanısı, Oksijen Tedavisi	515
Solunum Anormalliklerini İncelemede Kullanılan Faydalı Yöntemler	515
Özgül Pulmoner Anormalliklerin Patofizyolojisi	517
Hipoksi ve Oksijen Tedavisi	520
Hiperkapni- Vücut Sıvılarında Karbondioksit Fazlalığı	522
Yapay Solunum	522

ÜNİTE VIII**Uçuş, Uzay ve Derin Deniz Dalış Fizyolojisi****BÖLÜM 43**

Havacılık, Yüksek İrtifa ve Uzay Fizyolojisi	527
Düşük Oksijen Basıncının Vücuttaki Etkileri	527
Havacılık ve Uzay Fizyolojisinde Hızlanma Kuvvetlerinin Vücuda Etkileri	531
Kapalı Uzay Aracında “Yapay İklim”	533
Uzayda Ağırlıksızlık	533

BÖLÜM 44

Sualtı Dalış Fizyolojisi ve Diğer Hiperbarik Koşullar	535
Bireysel Gazların Yüksek Parsiyel Basınçlarda Vücuttaki Etkileri	535
Suçiğeri (Scuba: Self-Contained Underwater Breathing Apparatus) ile Dalış	539
Denizaltılarda Özel Fizyolojik Problemler	540
Hiperbarik Oksijen Tedavisi	540

ÜNİTE IX**Sinir Sistemi: Genel İlkeler ve Duyu Fizyolojisi****BÖLÜM 45****Sinir Sisteminin Organizasyonu, Sinapsların****Temel İşlevleri ve Aracı Maddeler 543**

Sinir Sisteminin Genel Düzeni 543

Merkezi Sinir Sisteminin Başlıca Düzeyleri 545

Sinir Sisteminin bir Bilgisayar ile Karşılaştırılması 546

Merkezi Sinir Sistemi Sinapsları 546

Sinaptik İletinin Bazı Özgül Nitelikleri 557

BÖLÜM 46**Duyusal Reseptörler, Bilginin İşlenmesinde Nöron Devreleri 559**

Duyusal Reseptörlerin Tipleri ve Duyarlı Oldukları Uyaranlar 559

Duyusal Uyaranların Sinir İmpulslarına Çevrilmesi 560

Farklı Tiplerde Sinyalleri İleten Sinir Lifleri ve Sinir Liflerinin Fizyolojik Sınıflandırılması 563

Sinir Traktuslarında Farklı Şiddette Sinyallerin İletimi-Uzaysal ve Zamansal Ekleme 564

Nöron Havuzlarında Sinyallerin İletilmesi ve İşlenmesi 564

Nöron Devrelerinin Kararlılık ve Kararsızlığı 569

BÖLÜM 47**Somatik Duyular: A. Genel Organizasyon, Dokunma ve Pozisyon Duyuları 571**

Somatik Duyuların Sınıflandırılması 571

Dokunma Duyularının Algılanması ve İletilmesi 571

Somatik Sinyalleri Merkezi Sinir Sistemine İleten Duyusal Yollar 573

Dorsal Kolon-Medyal Lemniskal Sistemde İleti 573

Daha Az Önemli Duyusal Sinyallerin Anterolateral Yolda İletilmesi 580

Somatik Duyusal İşlevlerin Bazı Özel Nitelikleri 581

BÖLÜM 48**Somatik Duyular: II. Ağrı, Baş ağrısı ve Termal Duyular 583**

Ağrı Tipleri ve Nitelikleri-Hızlı Ağrı ve Yavaş Ağrı 583

Ağrı Reseptörleri ve Bunların Uyarılması 583

Ağrı Sinyallerinin Merkezi Sinir Sistemine İkili İletimi 584

Beyin ve Omurilikte Bulunan, Ağrıyı Baskılama ("Analjezi") Sistemi 586

Yansıyan Ağrı 588

Viseral Ağrı 588

Ağrı ve Diğer Somatik Duyularla İlgili Bazı Klinik Anormallikler 590

Baş ağrısı 590

Termal Duyular 592

ÜNİTE X**Sinir Sistemi: B. Özel Duyular****BÖLÜM 49****Göz: I. Görme Optiği 597**

Optiğin Fiziksel İlkeleri 597

Gözün Optiği 600

Oftalmoskop 605

Gözün Sıvı Sistemi – Göziçi Sıvılar 606

BÖLÜM 50**Göz: II. Retinanın Reseptör ve Sinirsel İşlevi 609**

Retinanın Yapısal Unsurlarının Anatomisi ve İşlevi 609

Görmenin Fotokimyası 611

Renkli Görme 615

Retinanın Sinirsel İşlevi 616

BÖLÜM 51**Göz: III. Görmenin Merkezi Nörofizyolojisi 623**

Görme Yolları 623

Görme Korteksinin Organizasyonu ve İşlevi 624

Görsel Resmin Değerlendirilmesi Sırasında Nöronların Uyarılma Modelleri 626

Görme Alanları; Perimetri 627

Göz Hareketleri ve Kontrolleri 627

Akomodasyonun ve Pupilla Açıklığının Otonom Kontrolü 631

BÖLÜM 52**İşitme Duyusu 633**

Kulak Zarı ve Kemikçik Sistemi 633

Kohlea 634

Merkezi İşitme Mekanizmaları 639

İşitme Bozuklukları 642

BÖLÜM 53

Kimyasal Duyular - Tat ve Koku	645
Tat Duyusu	645
Koku Duyusu	648

ÜNİTE XI**Sinir Sistemi: C. Motor ve Bütünleştirici Nörofizyoloji****BÖLÜM 54**

Omuriliğin Motor İşlevleri; Omurilik Refleksleri	655
Motor İşlevler İçin Omuriliğin Organizasyonu	655
Kas Duyusal Reseptörleri - Kas İğcikleri ve Golgi Tendon Organları-ve Kas Kontrolündeki Roller	657
Fleksör Refleks ve Geri Çekme Refleksleri	661
Çapraz Ekstensör Refleks	663
Zıt İnhibisyon ve Zıt İnervasyon	663
Duruş (Postür) ve Hareket Refleksleri	663
Kaşınma Refleksi	664
Kas Spazmına Neden Olan Omurilik Refleksleri	664
Omurilikteki Otonom Refleksler	665
Omurilik Kesisi ve Spinal Şok	665

BÖLÜM 55

Motor İşlevin Korteks ve Beyin Sapı Tarafından Kontrolü	667
Motor Korteks ve Kortikospinal Yol	667
Motor İşlevin Kontrolünde Beyin Sapının Rolü	673
Vestibüler Duyular ve Dengenin Korunması	674
Bilinçdışı, Tekrarlayıcı Hareketlerin Kontrolünde Beyin Sapı Çekirdeklerinin İşlevleri	678

BÖLÜM 56

Serebellum ve Bazal Gangliyonların Genel Motor Kontrole Katkıları	681
Serebellum ve Motor İşlevleri	681
Bazal Gangliyonlar-Motor İşlevleri	689
Motor Kontrol Sisteminin Birçok Bölümünün Bütünleştirilmesi	694

BÖLÜM 57

Beyin Korteksi, Beynin Zihinsel İşlevleri, Öğrenme ve Bellek	697
Beyin Korteksinin Fizyolojik Anatomisi	697
Beyin Korteksinin Özgül Alanlarının İşlevleri	698

Beynin İletişimdeki İşlevi – Dilin Girdileri ve Çıktıları	703
Korpus Kallozum ve Ön Komisürün, Düşünce, Anı, Öğrenme ve Diğer Bilgileri İki Beyin Yarıküresi Arasında Aktarma İşlevi	704
Düşünceler, Bilinç ve Bellek	705

BÖLÜM 58

Beynin Davranış ve Motivasyonla İlgili Mekanizmaları-Limbik Sistem ve Hipotalamus	711
Beynin Uyarıcı - Güdüleyici Sistemleri	711
Limbik Sistem	714
Limbik Sistemin İşlevsel Anatomisi; Hipotalamusun Anahtar Konumu	714
Hipotalamus, Limbik Sistemin Temel Kontrol Merkezi	715
Limbik Sistemin Diğer Bölümlerinin Özgül İşlevleri	718

BÖLÜM 59

Beyin Etkinlik Durumları-Uyku, Beyin Dalgaları, Epilepsi, Psikozlar	721
Uyku	721
Epilepsi	725
Psikotik Davranış ve Demans - Özgül Nörotransmitter Sistemlerinin Roller	726
Şizofreni – Olasılıkla Dopamin Sisteminin Bir Kısımının Aşırı İşlevi	727

BÖLÜM 60

Otonom Sinir Sistemi ve Adrenal Medulla	729
Otonom Sinir Sisteminin Genel Organizasyonu	729
Sempatik ve Parasempatik İşlevin Temel Özellikleri	731
Otonom Refleksler	738
Organların Sempatik ve Parasempatik Sistemler Tarafından Bazı Durumlarda Sınırlı, Diğer Bazı Durumlarda da Kütlesel Uyarımı	738
Otonom Sinir Sistemi Farmakolojisi	739

BÖLÜM 61

Beyin Kan Akımı, Beyin-Omurilik Sıvısı ve Beyin Metabolizması	743
Beyin Kan Akımı	743
Beyin-Omurilik Sıvısı Sistemi	746
Beyin Metabolizması	749

ÜNİTE XII**Sindirim Fizyolojisi****BÖLÜM 62****Gastrointestinal İşlevin Genel İlkeleri-
Hareketlilik, Sinirsel Kontrol ve
Kan Dolaşımı**

Gastrointestinal Hareketliliğin Genel Kuralları	753
Gastrointestinal İşlevin Sinirsel Kontrolü-Enterik Sinir Sistemi	755
Gastrointestinal Kanaldaki Hareketlerin İşlevsel Tipleri	759
Gastrointestinal Kan Akımı- “Splanchnik Dolaşım”	759

BÖLÜM 63**Sindirim Kanalında Besinlerin İlerlemesi ve
Karışması**

Besin Alımı	763
Midenin Motor İşlevleri	765
İnce Bağırsak Hareketleri	768
Kolon Hareketleri	770
Kalın Bağırsak Aktivitesini Etkileyen Diğer Otonom Refleksler	772

BÖLÜM 64**Sindirim Kanalının Salgı İşlevleri**

Sindirim Kanalı Salgılarının Genel İlkeleri	773
Tükürük Salgılanması	775
Özofagusta Salgilama	776
Mide Salgilaması	777
Pankreas Salgısı	780
Karaciğerden Safra Salgılanması; Safra Yollarının İşlevleri	783
İnce Bağırsak Salgıları	786
Kalın Bağırsaktan Mukus Salgılanması	787

BÖLÜM 65**Sindirim Yolunda Sindirim ve Emilim**

Çeşitli Besinlerin Hidrolizle Sindirimi	789
Gastrointestinal Emilimin Temel İlkeleri	793
İnce Bağırsakta Emilim	794
Kalın Bağırsakta Emilim: Dışkının Oluşumu	797

BÖLÜM 66**Sindirim Hastalıklarının Fizyolojisi**

Yutma Bozuklukları ve Özofagus Hastalıkları	799
---	-----

Midenin Hastalıkları	799
İnce Bağırsak Hastalıkları	801
Kalın Bağırsak Bozuklukları	802
Gastrointestinal Kanalın Genel Bozuklukları	803

ÜNİTE XIII**Metabolizma ve Vücut Sıcaklığının
Düzenlenmesi****BÖLÜM 67****Karbonhidrat Metabolizması ve
Adenozin Trifosfat Yapımı**

Glikozun Karbonhidrat Metabolizmasındaki Merkezi Rolü	809
Hücre Zarında Glikoz Taşınması	810
Glikojen Karaciğer ve Kasta Depolanır	811
Glikozdan Glikolitik Yolla Enerji Serbestlenmesi	812
Pentoz Fosfat Yoluyla Glikozdan Enerji Serbestlenmesi	816
Protein ve Yağlardan Karbonhidratların Oluşumu “Glikoneojenez”	817
Kan Glikozu	817

BÖLÜM 68**Lipit Metabolizması**

Vücut Sıvılarında Lipitlerin Taşınması	819
Yağ Depoları	821
Enerji İçin Trigliseritlerin Kullanımı: Adenozin Trifosfat Oluşumu	822
Trigliseritlerden Enerji Serbestlenmesinin Düzenlenmesi	825
Fosfolipitler ve Kolesterol	826
Ateroskleroz	827

BÖLÜM 69**Protein Metabolizması**

Temel Özellikler	831
Amino Asitlerin Taşınması ve Depolanması	831
Plazma Proteinlerinin İşlevsel Roller	833
Protein Metabolizmasının Hormonal Düzenlenmesi	835

BÖLÜM 70**Bir Organ Olarak Karaciğer**

Karaciğerin Fizyolojik Anatomisi	837
Karaciğerin Damar ve Lenf Sistemleri	837
Karaciğerin Metabolik İşlevleri	839
Safra Bilirubin Düzeyi Ölçümünün Klinik Tanı Aracı Olarak Kullanımı	840

BÖLÜM 71

Diyetteki Dengeler; Beslenmenin Düzenlenmesi; Şişmanlık ve Açlık; Vitaminler ve Mineraller	843
---	------------

Sabit Koşullarda Enerji Alımı ve Tüketimi Dengelidir	843
Diyetteki Dengeler	843
Beslenmenin ve Enerji Depolamanın Düzenlenmesi	845
Şişmanlık (Obezite)	850
Zayıflık, Anoreksi ve Kaşeksi	851
Açlık	852
Vitaminler	852
Mineral Metabolizması	855

BÖLÜM 72

Enerji Vericiler ve Metabolizma Hızı	859
Adenozin Trifosfat Metabolizmada “Enerjinin Parabirimi” Olarak İşlev Yapar	859
Hücrede Enerji Serbestlenmesinin Denetimi	861
Metabolizma Hızı	862
Enerji Metabolizması-Enerji Tüketimini Etkileyen Faktörler	863

BÖLÜM 73

Vücut Sıcaklığının Düzenlenmesi ve Ateş	867
Normal Vücut Sıcaklıkları	867
Vücut Sıcaklığı, Isı Kaybına Karşı Isı Üretimi Dengeleyerek Kontrol Edilir	867
Vücut Sıcaklığının Düzenlenmesi-Hipotalamusun Rolü	871
Vücut Sıcaklık Düzenlenmesindeki Bozukluklar	875

ÜNİTE XIV**Endokrinoloji ve Üreme****BÖLÜM 74**

Endokrinolojiye Giriş	881
Vücut İşlevlerinin Kimyasal Haberciler ile Düzenlenmesi	881
Hormonların Kimyasal Yapısı ve Sentezi	881
Hormonların Salgılanması, Taşınması ve Kandan Temizlenmesi	884
Hormonların Etki Mekanizmaları	886
Kandaki Hormon Düzeylerinin Ölçülmesi	891

BÖLÜM 75

Hipofiz Hormonları ve Hipotalamus Tarafından Kontrolleri	895
Hipofiz Bezi ve Hipotalamus İle İlişkisi	895
Hipotalamus Hipofiz Salgısını Kontrol Eder	897
Büyüme Hormonunun Fizyolojik İşlevleri	898
Arka Hipofiz Bezi ve Hipotalamus ile İlişkisi	904

BÖLÜM 76

Tiroidin Metabolik Hormonları	907
Tiroit Metabolik Hormonlarının Yapımı ve Salgılanması	907
Tiroit Hormonlarının Fizyolojik İşlevleri	910
Tiroid Hormonunun Salgısının Düzenlenmesi	914
Tiroit Hastalıkları	916

BÖLÜM 77

Adrenokortikal Hormonlar	921
Adrenokortikal Hormonların Sentez ve Salgılanması	921
Mineralokortikoidlerin İşlevleri-Aldosteron	924
Glukokortikoidlerin İşlevleri	928
Adrenal Androjenler	934
Adrenokortikal Salgı Bozuklukları	934

BÖLÜM 78

İnsülin, Glukagon ve Diyabetes Mellitus	939
İnsülin ve Metabolik Etkileri	939
Glukagon ve İşlevleri	947
Somatostatin, Glukagon ve İnsülin Salgısını Baskılar	949
Kan Glukozunun Düzenlenmesinin Özeti	949
Diyabetes Mellitus	950

BÖLÜM 79

Paratiroid Hormonu, Kalsitonin, Kalsiyum ve Fosfat Metabolizması, D Vitamini, Kemik ve Dişler	955
Hücre dışı Sıvıda ve Plazmada Kalsiyum ve Fosfat Düzeylerinin Düzenlenmesine Genel Bakış	955
Kemik ve Kemğin Hücre dışında Bulunan Kalsiyum ve Fosfatla İlişkisi	957
D Vitamini	960
Paratiroid Hormonu	962
Kalsitonin	966
Kalsiyum İyon Konsantrasyonunun Kontrolünün Özeti	966

Paratiroid Hormonunun Fizyopatolojisi, D Vitamini ve Kemik Hastalıkları	967
Dişlerin Fizyolojisi	969

BÖLÜM 80

Erkekte Üreme İşlevleri ve Hormonlara Bağlı İşlevler (ve Pineal Bezin İşlevleri) 973

Erkek Cinsel Organlarının Fizyolojik Anatomisi	973
Spermatojenez	973
Erkek Cinsel Eylem	978
Testosteron ve Diğer Erkek Cinsiyet Hormonları	979
Erkek Cinsel İşlevinin Bozuklukları	984
Erkekte Erektile Fonksiyon Bozukluğu	985
Pineal Bez ve Bazı Hayvanlarda Mevsime Bağlı Fertiliteyi Kontrol Etme İşlevi	986

BÖLÜM 81

Gebelik Öncesi Kadın Fizyolojisi ve Kadın Hormonları 987

Kadın Cinsel Organlarının Fizyolojik Anatomisi	987
Kadında Hormonal Sistem	987
Aylık Over Döngüsü; Gonadotropik Hormonların İşlevi	988
Over Hormonlarının İşlevleri-Östradiyol ve Progesteron	991
Kadında Aylık Ritmin Düzenlenmesi-Over Hormonları ve Hipotalamus-Hipofiz Hormonlarının Etkileşimleri	996
Overlerde Salgı Bozuklukları	999
Kadında Cinsel Aktivite	1000
Kadında Fertilite (Doğurganlık)	1000

BÖLÜM 82

Gebelik ve Emzirme	1003
Yumurtanın Olgunlaşması ve Döllenmesi	1003
Embriyonun Erken Dönemdeki Beslenmesi	1005

Plasentanın İşlevi	1005
Gebelikte Hormonal Faktörler	1007
Anne Vücudunun Gebeliğe Yanıtı	1009
Doğum	1011
Emzirme	1014

BÖLÜM 83

Fetusun ve Yenidoğanın Fizyolojisi	1019
Fetusun Büyümesi ve İşlevsel Gelişimi	1019
Organ Sistemlerinin Gelişimi	1019
Yenidoğanın Uterus Dışındaki Yaşama Uyumu	1021
Yenidoğanın Beslenmesi	1023
Yenidoğana Özgü İşlevsel Problemler	1023
Çocuğun Büyümesi ve Gelişmesi	1027

ÜNİTE XV

Spor Fizyolojisi

BÖLÜM 84

Spor Fizyolojisi	1031
Egzersizde Kaslar	1031
Egzersizde Solunum	1036
Egzersizde Kardiyovasküler Sistem	1038
Egzersizde Vücut Isısı	1039
Egzersizde Vücut Sıvıları ve Tuz	1040
İlaçlar ve Atletler	1040
Bedensel Zindelik Yaşamı Uzatır	1041

İndeks

1043



Fizyolojiye Giriş: Hücre ve Genel Fizyoloji

1. İnsan Vücudunun İşlevsel Organizasyonu ve “İç Ortam” ın Kontrolü
2. Hücre ve İşlevleri
3. Protein Sentezi, Hücre İşlevi ve Hücre Çoğalmasının Genetik Kontrolü

İnsan Vücudunun İşlevsel Organizasyonu ve “İç Ortam” ın Kontrolü



Fizyolojinin amacı, yaşamın başlangıcı, gelişimi ve ilerlemesinden sorumlu olan fiziksel ve kimyasal etkenleri açıklamaktır. Çok basit bir virüsten, en büyük ağaca ya da karmaşık yapıdaki

insana dek her yaşam biçiminin kendine özgü işlevsel özellikleri vardır. Bu yüzden fizyolojinin çok geniş olan kapsamı *virüs fizyolojisi, bakteri fizyolojisi, hücresel fizyoloji, bitki fizyolojisi, insan fizyolojisi* gibi bölümlere ve daha bir çok alt bölüme ayrılabilir.

İnsan Fizyolojisi. *İnsan fizyolojisinde* biz, insan vücudunun canlılığını sağlayan özgül nitelikleri ve mekanizmaları açıklamaya çalışırız. Bizi canlı tutan yegane gerçek, açlığın bizi yiyecek aramaya, korkunun bizi bir sığınak aramaya sevk etmesi gibi karmaşık kontrol sistemlerinin bir sonucu olmasıdır. Üşüme duygusu bizi sıcak bir ortam bulmaya zorlar. Diğer güdüler eş aramamıza ve çoğalmamıza neden olur. O halde, bir çok açıdan insan bir robot gibidir ve biz algılayan, hisseden ve bilgili varlıklar olarak yaşamın bu otomatik dizilişinin bir parçasıyız; bu özel nitelikler çok değişik koşullar altında yaşayabilmemizi mümkün kılar.

Vücudun Canlı Birimleri Olarak Hücreler

Vücudun temel canlı birimi hücredir. Her organ birçok farklı hücrenin, hücrelerarası destekleyici yapılarla bir araya gelmesiyle oluşmuştur.

Her bir hücre tipi bir ya da birkaç özel işlevi gerçekleştirmek üzere uzmanlaşmıştır. Örneğin, her insanda toplam 25 trilyon kırmızı kan hücresi oksijeni akciğerlerden dokulara taşır. Bu hücre tipi vücutta belki en fazla sayıda bulunan hücredir, ancak vücutta kırmızı kan hücrelerinin işlevlerinden farklı işlevler yapan 75 trilyon hücre daha bulunur. Yani tüm vücutta toplam 100 trilyon hücre vardır.

Vücuttaki hücrelerin çoğu birbirinden belirgin biçimde farklı olsa da tüm hücreler birbirine benzeyen belli temel özelliklere sahiptirler. Örneğin, tüm hücreler-

de hücre işlevlerinin gerektirdiği enerjiyi sağlamak için oksijen, karbonhidrat, yağ ya da proteinlerle tepkimeye girer. Üstelik besinleri enerjiye dönüştüren genel mekanizmalar, tüm hücrelerde temel olarak aynıdır, ve tüm hücreler kimyasal reaksiyonların son ürünlerini kendilerini çevreleyen sıvıya verirler.

Hemen hemen bütün hücrelerin kendilerine benzer hücreler üretmek çoğalma yeteneği de vardır. Neyse ki, belli bir tip hücre herhangi bir nedenle hasarlandığında, bu tip geri kalan hücreler gereksinim karşılanıncaya kadar çoğalırlar.

Hücre dışı Sıvı-“İç Ortam”

Erişkin insan vücudunun yüzde 60'ı iyon ve diğer maddelerin sudaki çözeltilerinden oluşan bir sıvıdır. Bu sıvının büyük bölümü hücrelerin içinde bulunur ve *hücre içi sıvı* (intraselüler sıvı) adını alır, üçte biri ise hücre dışındaki alandadır ve *hücre dışı sıvı* (ekstraselüler sıvı) olarak isimlendirilir. Bu hücre dışı sıvı tüm vücutta sürekli hareket halindedir. Dolaşımdaki kanla hızla taşınır, daha sonra kan ve doku sıvıları, kapiller damar duvarından difüzyon yoluyla birbirine karışır.

Hücre dışı sıvı içinde bulunan iyon ve besinler hücrelerin canlılıklarını sürdürmeleri için gereklidirler. Bu durumda, tüm hücreler aslında aynı ortam içinde -hücre dışı sıvıda- yaşarlar. Bu nedenle hücre dışı sıvı vücudun *iç ortamı* ya da yüz yıl önce, 19. yüzyılın büyük Fransız fizyoloğu Claude Bernard'ın ifade ettiği biçimiyle *milieu intérieur* olarak isimlendirilir.

Hücreler bu iç ortamda uygun konsantrasyonlarda oksijen, glikoz, farklı iyonlar, amino asitler, yağlar ve diğer yapıtaşları bulunduğu sürece yaşar, büyür ve özel işlevlerini yapabilirler.

Hücre dışı ve Hücre içi Sıvılar Arasındaki Farklar.

Hücre dışı sıvı çok miktarda *sodyum, klor* ve *bikarbonat iyonu*yla birlikte hücreler için gerekli *oksijen, glikoz, yağ asitleri* ve *amino asitler* gibi besinler içerir. Ayrıca hücrelerden atılmak üzere akciğerlere taşınan *karbondioksit* ve böbrekler yoluyla atılacak diğer hücresel atıklar da hücre dışı sıvı içinde yer alır.

Hücre içi sıvı hücre dışı sıvıdan büyük ölçüde farklıdır; örneğin, hücre dışı sıvıda bulunan sodyum ve klor iyonları yerine, çok miktarda *potasyum*, *magnezyum* ve *fosfat iyonları* bulunur. Hücre zarlarından iyonların geçişini düzenleyen özel mekanizmalar hücre içi ve hücre dışı sıvılar arasındaki bu konsantrasyon farklılıklarını korur. Bu taşıma mekanizmaları Bölüm 4'de tartışılmıştır.

Temel İşlevsel Sistemlerin “Homeostatik” Mekanizmaları

Homeostaz

Fizyologlar tarafından kullanılan *homeostaz* terimi, *iç ortamın, yaklaşık olarak sabit koşullarda korunması* anlamına gelir. Vücuttaki tüm organ ve dokular bu sabit koşulları korumaya yardım etmek üzere bir görev üstlenmiştir. Örneğin akciğerler, hücreler tarafından kullanılan oksijeni karşılamak üzere hücre dışı sıvıya sürekli oksijen sağlarlar; böbrekler iyon derişimini sabit tutar, sindirim sistemi besinleri sağlar.

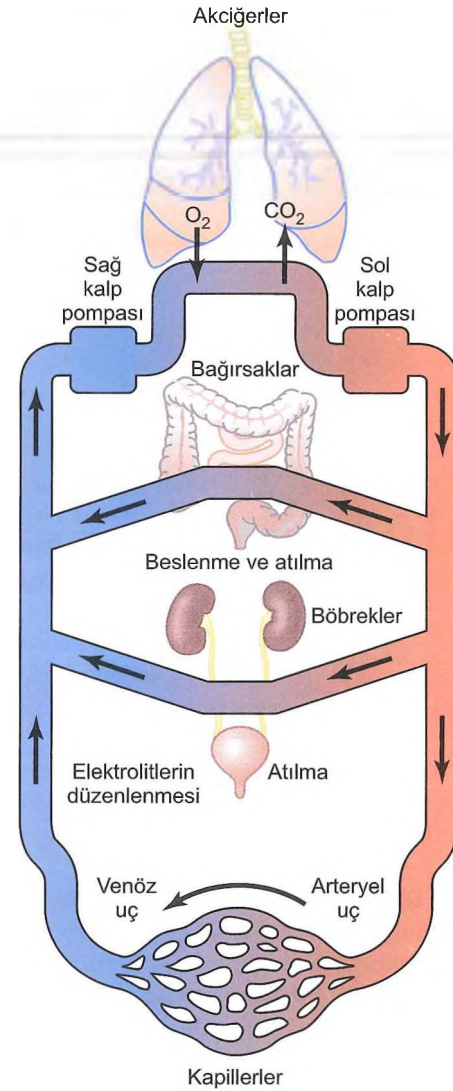
Bu kitabın büyük bölümü her bir organ ya da dokunun homeostaza nasıl katkıda bulunduğunu anlatmaktadır. Bu tartışmaya başlamak için, bu bölümde vücudun farklı işlevsel sistemleri ve bunların homeostaza olan katkıları kısaca özetlenmiştir, daha sonra işlevsel sistemlerin birbiriyle uyum içinde çalışmasını sağlayan kontrol sistemlerinin temel kuramını özetleyeceğiz.

Hücre dışı Sıvı Taşıma ve Karıştırma Sistemi-Kan Dolaşımı Sistemi

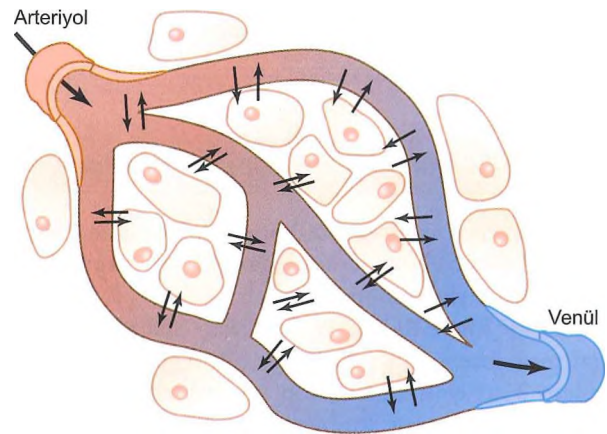
Hücre dışı sıvı vücudun tüm bölgelerinde iki aşamada dolaşır. Birinci aşama kanın vücutta damarlar içinde hareketidir, ikinci aşama ise sıvının kapiller damarlar ile doku hücreleri arasındaki *hücrelerarası boşluk* (interstisyel aralık) arasında dolaşmasıdır.

Şekil 1-1 kanın genel dolaşımını göstermektedir. Dolaşım yollarındaki bütün kan, dinlenme durumundaki bir insanda tüm dolaşım döngüsünü bir dakikada tamamlar, bu süre aşırı aktif bir insanda dakikada altı kez olacak kadar kısadır.

Kan, kapiller damarlardan geçerken, kanın plazma bölümüyle hücrelerarası boşluğu dolduran interstisyel sıvı arasında sürekli bir alışveriş gerçekleşir. Bu süreç Şekil 1-2'de gösterilmiştir. Kapiller damar çeperleri kan plazmasındaki kapillerlerden geçmek için oldukça büyük olan protein molekülleri dışındaki birçok moleküle geçirgendir. Böylece çok miktarda sıvı ve içinde erimiş haldeki yapıtaşları kanla doku aralığı arasında oklarla gösterildiği gibi iki yöne doğru da *difüze* olabilir. Difüzyon, hem hücrelerarası hem de plazmadaki moleküllerin kinetik hareketlerinden kaynaklanır. Yani, sıvı ve içindeki çözünmüş moleküller hücrelerarası sıvı ve plazma içinde her yönde hareket eder ve sıçrarlar, kapil-



Şekil 1-1 Dolaşım sisteminin genel organizasyonu.



Şekil 1-2 Sıvıların ve çözünmüş bileşenlerin kapiller duvarlardan ve interstisyel boşluklardan difüzyonu.

ler damar deliklerinden de (porlar) geçerler. Hücrelerin kapiller damara uzaklığı 50 mikrometreden daha fazla değildir, böylece bütün maddelerin kapillerden hücreye birkaç saniye içinde difüze olması sağlanır. Böyle-

ce vücudun her yerindeki hücre dışı sıvı –hem plazma hem de hücreler arası boşluktaki sıvı - sürekli olarak karışır, sonuçta tüm vücutta tam olarak homojen bir bileşimde tutulur.

Hücre dışı sıvıdaki besinlerin kaynağı

Solunum Sistemi. Şekil 1-1'de kanın her defasında vücudun yanı sıra akciğerlerden de geçtiği görülmektedir. Kan, alveollerden geçerken oksijen tutar, böylece hücrelerin gereksindiği oksijen sağlanır. Alveol ile pulmoner kapiller damar arasındaki alveol zarının kalınlığı sadece 0,4-2 mikrometredir; bu sayede oksijen molekülleri hareketlerle bu zardan kana hızla difüze olur.

Gastrointestinal Sistem. Kalbin pompaladığı kanın büyük bölümü sindirim sistemi organlarının çeperlerinden de geçer. Burada *karbonhidratlar, yağ asitleri ve amino asitleri* içeren çözünmüş besinler kanın hücre dışı sıvısına emilirler.

Karaciğer ve Esas Olarak Metabolik İşlev Üstlenen Diğer Organlar. Sindirim sisteminden emilen maddelerin hepsi hücreler tarafından kullanılabilir durumda olmayabilir. Karaciğer, bu maddelerin birçoğunun kimyasal bileşimini değiştirerek daha iyi kullanılabilir hale getirir. Vücuttaki diğer dokular-yağ hücreleri, sindirim sistemi mukozası, böbrekler ve endokrin bezler- ise emilen besinlerde değişiklik yapılmasına ya da onların gerektiği zaman kullanılmak üzere depo edilmesine yardımcı olurlar.

İskelet ve Kas Sistemi. İskelet ve kas sistemi vücudun homeostatik işlevlerine nasıl katkı sağlar? Yanıt basit ve açıktır: Bu sistem olmasaydı, vücut beslenmesi için gerekli yiyeceklere ulaşabilmek üzere doğru zamanda doğru yerde olamazdı. İskelet ve kas sistemi ayrıca olumsuz çevre koşullarından korunabilmek için gerekli hareketliliği de sağlar; bu sistem olmasaydı, homeostatik mekanizmalarıyla birlikte bütün vücut anında tahrip olabilirdi.

Metabolizma Artıklarının Uzaklaştırılması

Karbondioksitin Akciğerler Tarafından Atılması. Kanın akciğerlerde oksijeni yakalamasıyla eş zamanlı olarak, *karbondioksit* de kandan alveol havasına geçer, solunum hareketleriyle alveol havasının içeri ve dışarı taşınması karbondioksitin atmosfere verilmesini sağlar. Karbondioksit metabolizma sonucu oluşan tüm son ürünler arasında en fazla miktarda oluşandır.

Böbrekler. Kan böbreklerden geçerken hücrelere gerekli olmayan karbondioksit dışındaki maddelerin çoğu

plazmadan uzaklaştırılır. Bu maddeler arasında üre ve ürik asit gibi hücre metabolizmasının farklı son ürünleri ve beslenme sırasında alınan, hücre dışı sıvıda birikebilecek fazla su ve iyonlar da bulunur.

Böbrekler işlevlerini önce çok miktarda plazmayı glomerullardan tübüllere süzerek, daha sonra da vücut için gerekli olan glikoz, amino asitler, yeterli miktarda su ve iyonların büyük bölümü geri emerek gerçekleştirir. Vücudun, gereksinim duymadığı maddelerin çoğu, özellikle üre gibi metabolik artıklar çok az emilirler ve böbrek tübüllerinden idrara geçerler.

Gastrointestinal Sistem. Gastrointestinal sisteme giren sindirilmemiş maddeler ve bazı metabolizma artıkları feçes ile vücuttan uzaklaştırılırlar.

Karaciğer. Karaciğerin işlevleri arasında vücuda alınan birçok ilaç ve kimyasal maddenin zehirsizleştirilmesi ve vücuttan uzaklaştırılması da vardır. Karaciğer bu artıkların çoğunu sonunda feçes yoluyla vücuttan atılmak üzere safraya salgılar.

Vücut işlevlerinin Düzenlenmesi

Sinir Sistemi. Sinir sistemi üç temel bölümden oluşmuştur: *duysal girdi bölümü, merkezi sinir sistemi bölümü* (veya *entegratif bölüm*) ve *motor çıktı bölümü*. Duysal reseptörler vücudun ya da dış ortamın durumunu saptar. Örneğin deride bulunan reseptörler derinin herhangi bir noktasına değen bir cismin yerini bilmemizi sağlar. Gözler çevrenin görsel görüntüsünü sağlayan duysal organlardır. Kulaklar da duysal organlardır. Merkezi sinir sistemi beyin ve omurilikten oluşmuştur. Beyin bilgiyi saklar, düşünceleri üretir, istekleri yaratır ve duylara yanıt olarak vücudun göstereceği tepkileri belirler. Daha sonra sinir sisteminin motor çıktı bölümünden uygun sinyaller iletilerek işin yapılması sağlanır.

Sinir sisteminin büyük bir bölümü otonom sinir sistemi olarak isimlendirilir. Bu sistem bilinçaltı düzeyde çalışır ve kalbin pompalama aktivitesinin düzeyi, sindirim sisteminin hareketleri ve vücuttaki salgı bezlerinin salgı yapması gibi birçok iç organın işlevini denetler.

Hormonal Sistemler. Vücutta bulunan sekiz ana *endokrin bez, hormon* adı verilen kimyasal maddeler sentezler. Hormonlar hücre dışı sıvı içinde tüm vücuda dağılır ve hücre işlevlerinin düzenlenmesine yardımcı olurlar. Örneğin *tiroid hormonu* bütün hücrelerde kimyasal reaksiyonların çoğunun hızını artırır, bu yolla vücut aktivitesinin temposunun oluşumuna yardım eder. *İnsülin*, glikoz metabolizmasını kontrol eder; *böbreküstü bezi hormonları*, sodyum ve potasyum iyonlarını ve protein metabolizmasını kontrol eder; *paratiroid hormonu* ise

kemik kalsiyum ve fosfatını kontrol eder. Bu şekilde hormonlar sinir sistemini tamamlayan bir kontrol sistemi oluşturur. Sinir sistemi temel olarak vücuttaki kas ve salgı aktivitesini denetlerken, hormonal sistem temel olarak metabolik işlevleri denetler.

Vücudun Korunması

Bağışıklık Sistemi. Bağışıklık sistemi, bakteri, virüs, parazit ve mantar gibi patojenlerden vücudu koruyan beyaz kan hücreleri (lökositler), beyaz kan hücrelerinden türemiş doku hücreleri, timus, lenf düğümleri, ve lenf damarlarından oluşur. Bağışıklık sisteminin vücutta sağladığı mekanizmalar: 1) kendi hücrelerini yabancı hücrelerden ve maddelerden ayırt etmek ve 2) istilacı *fagositoz* yoluyla veya *duyarlı lenfositler* üreterek yok etmek veya istilacıyı ya yok eden ya da etkisiz kılan özel proteinler (örneğin *antikorlar*) üretmektir.

Deri ve Ekleri. Deri ile saç, tırnaklar ve diğer yapıları içeren ekleri, vücudun daha derindeki dokuları ve organlarını örter, darbelerin hızını keser ve korur. Deri genellikle vücudun iç çevresi ile dış dünya arasında bir bariyer oluşturur. Deri aynı zamanda ısı düzenlenmesi, artık maddelerin uzaklaştırılması için önemlidir, ayrıca vücut ve dış çevre arasında duysal bir arayüz sağlar. Deri genellikle vücut ağırlığının %12-15'ini oluşturur.

Üreme

Üreme kimi zaman homeostatik bir işlev olarak değerlendirilmez. Oysa üreme türün, ölen bireylerinin yerini alacak yeni bireylerin oluşumunu sağlayarak homeostazın sürdürülmesini sağlar. Bu ifade biçimi *homeostaz* teriminin kullanımı açısından biraz zorlama olarak düşünülebilir, ama sonuç olarak, aslında bütün vücut yapıları yaşamın otomatikliğini ve sürekliliğini sürdürmeye yardımcı olacak şekilde düzenlenmiştir.

Vücudun Kontrol Sistemleri

Vücutta binlerce kontrol sistemi bulunur. Bunlar arasında en karmaşık olanı, bütün hücre içi ve hücre dışı işlevleri kontrol eden genetik kontrol sistemleridir. Bu konu Bölüm 3'de anlatılmaktadır.

Diğer kontrol sistemlerinden birçoğu, organların değişik bölümlerinin işlevlerini kontrol etmek üzere *organların içinde* iş görür. Bazı kontrol sistemleri ise *organlar arası ilişkiyi kontrol etmek* üzere tüm vücut düzeyinde etkilidir. Örneğin, solunum sistemi sinir sistemiyle birlikte çalışarak hücre dışı sıvıdaki karbondioksit derişimini düzenler. Karaciğer ve pankreas birlikte çalışarak hücre dışı sıvıdaki glikoz derişimini düzenler. Böbrekler hücre dışı sıvıdaki hidrojen, sodyum, potasyum, fosfat ve diğer iyonların derişimlerini düzenler.

Kontrol Mekanizmalarına Örnekler

Hücre dışı Sıvısında Oksijen ve Karbondioksit Derişimlerinin Düzenlenmesi. Oksijen hücredeki kimyasal reaksiyonlar için gereken en önemli maddelerden biri olduğu için, vücudun hücre dışı sıvısının oksijen konsantrasyonunu kesin ve sabit sınırlar içinde tutan özel bir kontrol mekanizması bulunmaktadır. Bu mekanizma ilke olarak bütün kırmızı kan hücrelerinde bulunan *hemoglobinin* kimyasal niteliklerine bağlıdır. Kan, akciğerlerden geçerken hemoglobin oksijene bağlanır. Daha sonra kan doku kapiller damarlarından geçerken eğer bu bölgede zaten yüksek düzeyde oksijen varsa, hemoglobin oksijene yüksek bir afinite gösterdiği için oksijeni serbest bırakmaz. Fakat eğer doku sıvısındaki oksijen derişimi çok düşükse, uygun derişimi sağlamak üzere yeterince oksijen serbest bırakılır. Yani dokulardaki oksijen derişiminin düzenlenmesi temel olarak hemoglobinin kimyasal özelliklerine bağlıdır. Bu düzenlemeye *hemoglobinin oksijen-tamponlayıcı işlevi* denir.

Hücre dışı sıvıdaki karbondioksit konsantrasyonu çok farklı bir yolla düzenlenir. Karbondioksit, hücrelerdeki oksidatif reaksiyonların temel son ürünüdür. Eğer hücrelerde oluşan karbondioksidin tümü doku sıvılarında birikseydi, kısa bir süre sonra hücrelerin enerji veren reaksiyonlarının tümü dururdu. Neyse ki, kan karbondioksit konsantrasyonunun artışı solunum merkezini uyarır ve bireyin derin ve hızlı solunum yapmasına neden olur. Böylece karbondioksidin solunumla atılması artar, karbondioksidin kan ve doku sıvılarından uzaklaştırılması sağlanır. Bu olay, konsantrasyon normale dönünceye kadar devam eder.

Arter Kan Basıncının Düzenlenmesi. Arter basıncının düzenlenmesine birkaç sistem katılır. Bunlardan biri olan *baroreseptör sistemi*, hızlı çalışan bir kontrol sisteminin basit ve mükemmel bir örneğidir. Boyundaki karotis arterin çatallanma bölgesinde ve aort arkının duvarlarında bulunan çok sayıdaki sinir reseptörü, *baroreseptör* adını alır ve arter duvarının gerilmesiyle uyarılır. Arter basıncı arttığı zaman baroreseptörler beyindeki medullaya yoğun bir dizi uyarı gönderir. Bu bölgeye gelen uyarılar *vazomotor merkezi* baskılar, sempatik sinirler aracılığıyla kalbe ve kan damarlarına giden uyarıların sayısı azalır. Bu uyarıların azalması kalbin pompa olarak çalışmasını azaltır ve kan damarlarının gevşemesini sağlar, böylece damarlardan kan akışı kolaylaşır. Bu iki etken birlikte arter kan basıncının normale dönmesini sağlar.

Bunun aksine arter basıncında normal değerlerin altına düşmesi, gerim reseptörlerinin gevşemesine neden olur, bu vazomotor merkezin normalden daha aktif olmasına izin verir. Bunun sonucunda kalbin pompaladığı kan miktarı artar, damarlar daralır ve böylece kan basıncı normal değerine yükselir.

Hücre dışı Sıvının Önemli Bileşenlerinin Normal Değerleri ve Fiziksel Özellikleri

Hücre dışı sıvının önemli bileşenleri ve fiziksel nitelikleri, normal değerleri, normal sınırları, ölüme neden olmayacak maksimum sınırlarıyla birlikte Tablo 1-1'de sıralanmıştır. Her bir değer için normal sınırların dar bir aralıkta bulunduğu dikkat ediniz. Bu sınırların dışındaki değerler genellikle bir hastalığa bağlıdır.

Daha önemlisi, bu değerlerin aşılması ölüme neden olabilir. Örneğin, vücut sıcaklığının normale göre 7°C yükselmesi bile, hücreleri haraplayacak hücresel metabolizma artışına neden olan kısır bir döngüye yol açabilir. Vücudun asit-baz dengesinin de dar sınırlar içinde tutulduğuna dikkat ediniz. Normal pH değeri olan 7,4'un her iki yöne doğru yalnızca 0,5 kadar değişmesi öldürücüdür. Bir başka önemli faktör potasyum iyonudur, çünkü derişimi normalin üçte birinin altına düştüğünde sinirlerin uyaran taşıma yetenekleri kaybolduğu için kişi felç olabilir. Tersine, potasyum derişiminin normalin iki ya da üç katına yükselmesi kalp kasının ciddi biçimde baskılanmasına neden olur. Kalsiyum iyonunun derişimi normalin yarısına düşerse tüm vücutta periferik sinirlerin kendiliğinden uyarı oluşturması nedeniyle tetanik kas kasılmaları oluşur. Glikoz derişimi yarıya düşerse kişide sıklıkla şiddetli aşırı uyarılabilirlik ve hatta konvülsiyonlar ortaya çıkabilir.

Bu örneklerden yola çıkarak bir değer neden son derece titizlikle sabit tutulduğunu, hatta vücudun sağlıklı kalmasını sağlayan çok sayıda kontrol sisteminin varlık nedenini de anlayabiliriz. Bu kontrol sistemlerinden herhangi birinin yokluğu, ciddi bir hastalık ya da ölümle sonuçlanabilir.

Kontrol Sistemlerinin Özellikleri

Yukarıda verilen homeostatik kontrol mekanizması örnekleri vücuttaki binlerce kontrol sisteminden yalnızca birkaçıdır. Bu kontrol mekanizmaları açıklandığı gibi belli ortak özelliklere sahiptirler.

Kontrol Sistemlerinin Çoğu Negatif Geribildirim Niteliğindedir

Vücutta kontrol sistemlerinin çoğu *negatif geribildirim* yoluyla çalışır. Bu çalışma yolu daha önce anlatılan homeostatik kontrol sistemleri gözden geçirerek tanımlanabilir. Karbondioksit derişiminin düzenlenmesinde, hücre dışı sıvıda karbondioksit derişiminin artışı akciğer ventilasyonunun artmasına neden olur. Bu, akciğerlerden atılan karbondioksit miktarını artırarak derişimin düşmesini sağlar. Bir başka deyişle karbondioksit derişiminin artışı, başlatan uyarıya zıt (*negatif*) yönde bir etki göstererek derişimin normale doğru azalmasına neden olan bir mekanizmayı çalıştırmıştır. Tersine, karbondioksit derişimi çok düşerse, bu derişimi artıran bir mekanizmanın işlemesine neden olur. Bu yanıt da başlatan uyarıya zıt yönde iş görmüş olur.

Arter basıncını düzenleyen mekanizmalarda basınç yükselmesi, basıncı düşüren bir dizi tepkiyi harekete geçirir, basıncın düşmesi ise basıncı artıran mekanizmaları devreye sokar. Her iki durumda da yanıt, başlatan etken zıt yöndedir.

Bu nedenle genellikle bazı faktörler eksik ya da fazla olduğunda bir kontrol sistemi *negatif geribildirim*i başlatır; bu, o faktörün değerini normal düzeye çeken bir dizi değişikliği içerir, böylece homeostaz korunmuş olur.

Bir Kontrol Sisteminin "Kazancı". Sabit koşulları korumakla görevli bir kontrol sisteminin etkinlik düzeyi negatif geribildirim kazancıyla belirlenir. Örneğin, baroreseptör basınç kontrol sistemi çalışmayan bir bireye çok miktarda kan transfüzyonu yapıldığını ve arter kan basıncının 100 mm Hg'den 175 mm Hg'ye yükseldiğini varsayalım. Aynı bireye daha sonra aynı miktarda kanı bu kez baroreseptör sistemi çalışırken verdiğimiz ve bu kez kan basıncının 100 mm Hg'den 125 mm Hg'ye çıktığını düşünelim. Bu durumda geribildirim kontrol sistemi -50 mm Hg'lik bir düzeltme sağlamıştır (175-125=50). Basıncıdaki 25 mm Hg'lik artış "hata" olarak isimlendirilir ve kontrol sisteminin değişikliği düzeltme açısından %100

Tablo 1-1. Hücre dışı Sıvının Önemli Bileşenleri ve Fiziksel Özellikleri.

	Normal Değer	Normal Sınır	Kısa Sürede Öldürücü Olmayan Yaklaşık Sınır	Birim
Oksijen	40	35-45	10-1000	mm Hg
Karbondioksit	40	35-45	5-80	mm Hg
Sodyum iyonu	142	138-146	115-175	mmol/L
Potasyum iyonu	4,2	3,8-5,0	1,5-9,0	mmol/L
Kalsiyum iyonu	1,2	1,0-1,4	0,5-2,0	mmol/L
Klor iyonu	108	103-112	70-130	mmol/L
Bikarbonat iyonu	28	24-32	8-45	mmol/L
Glikoz	85	75-95	20-1500	mg/dl
Vücut sıcaklığı	37,0 (98,4)	37,0 (98-98,8)	18,3-43,3 (65-110)	°C (°F)
Asit-baz	7,4	7,3-7,5	6,9-8,0	pH

verimle çalışmadığını gösterir. Sistemin kazancı aşağıdaki formülle hesaplanır:

$$\text{Kazanç} = \frac{\text{Düzeltilme}}{\text{Hata}}$$

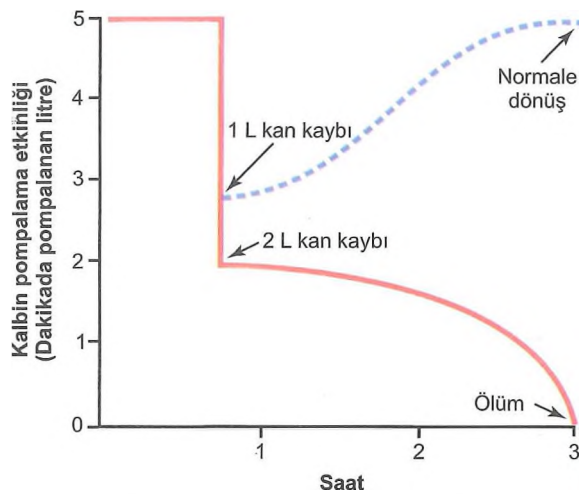
O halde, baroreseptör sistemi örneğinde, -50 mm Hg'lik düzeltmeye karşı +25 mm Hg'lik hata vardır. Bu durumda bu bireyin baroreseptör sisteminin kazancı, $(-50) / (+25) = -2$ 'dir. Yani, arter kan basıncını artıran ya da azaltan bir faktörün, bu kontrol sistemi olmadan oluşturabileceği etkinin yalnızca üçte birini oluşturabildiğini göstermektedir.

Başka fizyolojik kontrol sistemlerinin sağladığı kazançlar, baroreseptör sistemininkinden daha fazladır. Örneğin vücut sıcaklığını kontrol eden sistemin kazancı kişi orta derecede soğuk havaya maruz bırakıldığında yaklaşık -33'dür. Bu durumda, sıcak kontrol sisteminin, baroreseptör basınç kontrol sisteminden çok daha etkili olduğu görülebilir.

Pozitif Geribildirim Bazen Kısır Döngüye ve Ölüme Yol Açabilir

Vücutta çalışan kontrol sistemlerinin çoğunun neden pozitif değil de negatif geribildirim ile çalıştığı sorusu sorulabilir. Eğer pozitif geribildirim yapısını dikkate alırsanız, bu yolun durumun sabit tutulmasına değil, giderek daha fazla bozulmasına ve sıklıkla ölüme yol açabileceğini görebilirsiniz.

Şekil 1-3'de pozitif geribildirimden kaynaklanabilecek ölüme bir örnek görülüyor. Bu şekilde kalbin pompalama gücü gösterilmektedir, normalde kalp dakikada yaklaşık 5 litre kan pompalar. Eğer birdenbire 2 litre kan kaybedilirse vücutta kalan kan miktarı kalbin etkin bir pompa olarak çalışmasına yetmez. Sonuçta arter kan basıncı düşer ve koroner damarla kalbe ulaşan kan miktarı azalır. Bu, kalp kasının zayıflamasına ve pompa etkinliğinin daha da azalmasına neden olur. Koroner damarlara ulaşan kan daha da azalır, kalp biraz daha güçten düşer.



Şekil 1-3 Bir litre kan kaybindan sonra *negatif geribildirim* yoluyla kalbin pompa etkinliğinin normale dönüşü. İki litre kan kaybında ise *pozitif geribildirim* ölüme neden olur.

Bu süreç tekrar tekrar kendini yineler ve ölüme sonuçlanır. Burada her bir geribildirim aşamasının kalbin daha da zayıflamasına neden olduğuna dikkat ediniz. Diğer bir deyişle, burada olayı başlatan uyarı, kendisinin güçlenmesine neden olmaktadır, bu *pozitif geribildirim* dir.

Pozitif geribildirim bir "kısır döngü" olarak da tanımlanabilir, ancak fazla güçlü olmayan bir pozitif geribildirim döngüsü vücudun negatif geribildirim kontrol mekanizmaları tarafından baskılanabilir. Örneğin yukarıda sözü edilen kişiden 2 litre yerine 1 litre kan alınırsa kalp debisini ve arter basıncını kontrol eden normal negatif geribildirim mekanizmaları, pozitif geribildirime üstün gelecek ve hasta Şekil 1-3'de noktalı eğriyle gösterildiği gibi iyileşebilecektir.

Pozitif Geribildirim Bazen Yararlı Olabilir. Bazı nadir durumlarda vücut pozitif geribildirimini kendi yararına kullanmayı öğrenir. Kanın pıhtılaşması pozitif geribildirimde işe yarayacak biçimde kullanılmasına bir örnektir. Bir kan damarı yırtıldığı ve bir pıhtı oluşmaya başladığı zaman, *pıhtılaşma faktörleri* adı verilen çok sayıda enzim, pıhtının kendi içinde aktive edilir. Bu enzimlerden bazıları diğerleri üzerine etki ederek pıhtının hemen yakınındaki bölgede bulunan aktiflenmemiş enzimleri aktifler ve pıhtının büyümesini sağlar. Bu süreç damardaki delik kapanıp kanama duruncaya kadar devam eder. Bazen bu mekanizma kendiliğinden işlemeye başlar ve istenmeyen pıhtıların oluşumuna neden olur. Çoğu akut kalp krizi, koroner arter içinde yer alan bir aterosklerotik plak üzerinde oluşmaya başlayan pıhtının arter tamamen tıkanıncaya kadar büyümesi nedeniyle ortaya çıkar.

Doğum, pozitif geribildirimde önemli rol oynadığı durumlar için bir başka örnektir. Uterus kasılmaları bebeğin başını uterus boynuna doğru yeterince güçlü biçimde itmeye başladığında gerilen uterus boynundan başlayan uyarılar uterus gövdesindeki kaslara iletilerek bu kasların daha güçlü kasılmasını sağlar. Böylece, uterus kasılmalarının artması uterus boynunun daha fazla gerilmesine, bu gerilme uterus kaslarının daha şiddetli kasılmasına neden olur. Bu süreç yeterince güçlendiği zaman doğum gerçekleşir. Eğer kasılmalar yeterince güçlü değilse, genellikle azalır, yok olurlar ve tekrar başlamadan önce birkaç gün geçer.

Pozitif geribildirimde bir başka önemli kullanım yeri sinir sinyallerinin oluşumudur. Bir sinir lifi zarının uyarılması, zarda bulunan sodyum kanallarından hücre içine bir miktar sodyumun sızmasına neden olur. Lif içine giren sodyum zarın potansiyelini değiştirir, bu da daha fazla kanalın açılmasına, zar potansiyelinin daha da fazla değişmesine ve yine daha da fazla kanalın açılmasına yol açar. Böylece hafif bir sodyum sızıntısı hücre içine çok miktarda sodyum girişi patlamasına yol açar, bu da sinir aksiyon potansiyelini oluşturur. Oluşan aksiyon potansiyeli, lifte hem hücre içinde, hem de hücre dışında elektrik akımları oluşturur ve yeni aksiyon potansiyellerini başlatır. Olay, uyarı sinir lifinin tüm sonlanmalarına ulaşınca kadar devam eder.

Pozitif geribildirim yararlı olduğu her durumda pozitif geribildirim kendisi, bir negatif geribildirim sürecinin bir parçasıdır. Örneğin, pıhtılaşma olayında pıhtılaşmadaki pozitif geribildirim süreci, kan hacminin korunmasını sağlayan bir negatif geribildirimdir. Sinir sinyallerini oluşturan pozitif geribildirim süreci, sinirin aynı zamanda sinirsel kontrol sistemleri içindeki binlerce negatif geribildirim mekanizmasına katılmasını sağlar.

Kontrol Sistemlerinin Daha Karmaşık Bazı Tipleri-Adaptif Kontrol Sistemi

Kitabın daha sonraki bölümlerinde sinir sistemini inceleyen bu sistemin birbiriyle bağlantılı çok sayıda kontrol mekanizmaları olduğunu göreceğiz. Bunlardan bazıları, yukarıda anlatılanlara benzer basit geribildirim sistemleridir, ancak birçoğu daha karmaşıktır. Örneğin, vücudun bazı hareketleri çok hızlıdır ve hareketi kontrol etmek için vücudun periferik bölümünden gelen sinyallerin beyne kadar bütün bir sinir lifi boyunca gitmesi ve verilen yanıtın yeniden perifere taşınması için yeterli zaman yoktur. Beyin bu durumda *ileri-beslemeli kontrol* adı verilen bir ilkeyle gerekli kasların kasılmasını sağlar. Hareket eden bölümden gelen duysal sinir sinyalleri, daha sonra beyne, yapılan hareketin doğru olup olmadığı konusunda bilgi verir. Eğer doğru değilse beyin, aynı hareketin gerektiği bir *sonraki* denemede kasa gönderilen ileri beslemeli sinyalleri düzeltir. Bir düzeltme daha gerekiyorsa, bu düzeltme bir sonraki harekette yapılır. Buna *adaptif kontrol* denir. Adaptif kontrol gecikmiş bir negatif geribildirim sayılabilir.

Bu örnek vücuttaki kontrol sistemlerinin ne kadar karmaşık olabileceğini göstermektedir. İnsanın yaşamı bu sistemlerin tümüne bağlıdır. Bu nedenle bu kitabın büyük bölümü bu yaşamsal mekanizmaların tartışılmasına ayrılmıştır.

Özet-Vücudun Otomatik İşleyişi

Bu bölümün amacı önce, vücudun bir bütün olarak organizasyonunu tanımlamak ve ikinci olarak da vücudun farklı bölümlerinin bir uyum içinde çalışma yollarını vurgulamaktır. Özetle, vücut yaklaşık 100 trilyon hücrenin bir sosyal düzen içinde, bazıları organ adını alan farklı işlevsel yapılar halinde düzenlenmesiyle oluşur.

Her işlevsel yapı, iç ortam olarak isimlendirilen hücre-dışı sıvıdaki homeostatik koşulların korunması için bir görev üstlenir. Bu iç ortamdaki normal koşullar korunduğu sürece vücuttaki hücreler yaşamaya ve işlev görmeye devam ederler. Böylece, her bir hücre, homeostazdan yarar sağlar ve öte yandan da homeostazın korunmasına katkıda bulunur. Bu karşılıklı etkileşimler bir ya da birden fazla işlevsel sistem, üstlendiği işlevi yerine getiremez duruma gelinceye kadar, vücudun sürekli otomatik işleyişini sağlar. Bir hücre grubunun işleyişi bozulduğu zaman, vücuttaki bütün hücreler etkilenir. İşlev bozukluğunun aşırılığı ölüme yol açarken, daha hafif işlev bozuklukları hastalıkla sonuçlanır.

Kaynaklar

- Adolph EF: Physiological adaptations: hypertrophies and superfunctions, *Am Sci* 60:608, 1972.
- Bernard C: *Lectures on the Phenomena of Life Common to Animals and Plants*, Springfield, IL, 1974, Charles C Thomas.
- Cannon WB: *The Wisdom of the Body*, New York, 1932, WW Norton.
- Chien S: Mechanotransduction and endothelial cell homeostasis: the wisdom of the cell, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292:H1209, 2007.
- Csete ME, Doyle JC: Reverse engineering of biological complexity, *Science* 295:1664, 2002.
- Danzler WH, editor: *Handbook of Physiology, Sec 13: Comparative Physiology*, Bethesda, 1997, American Physiological Society.
- DiBona GF: Physiology in perspective: the wisdom of the body. Neural control of the kidney, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289:R633, 2005.
- Dickinson MH, Farley CT, Full RJ, et al: How animals move: an integrative view, *Science* 288:100, 2000.
- Garland T Jr, Carter PA: Evolutionary physiology, *Annu Rev Physiol* 56:579, 1994.
- Gao Q, Horvath TL: Neuronal control of energy homeostasis, *FEBS Lett* 582:132, 2008.
- Guyton AC: *Arterial Pressure and Hypertension*, Philadelphia, 1980, WB Saunders.
- Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: *Cardiac Output and Its Regulation*, Philadelphia, 1973, WB Saunders.
- Guyton AC, Taylor AE, Granger HJ: *Dynamics and Control of the Body Fluids*, Philadelphia, 1975, WB Saunders.
- Herman MA, Kahn BB: Glucose transport and sensing in the maintenance of glucose homeostasis and metabolic harmony, *J Clin Invest* 116:1767, 2006.
- Krahe R, Gabbiani F: Burst firing in sensory systems, *Nat Rev Neurosci* 5:13, 2004.
- Orgel LE: The origin of life on the earth, *Sci Am* 271:76, 1994.
- Quarles LD: Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation, *J Clin Invest* 118:3820, 2008.
- Smith HW: *From Fish to Philosopher*, New York, 1961, Doubleday.
- Tjian R: Molecular machines that control genes, *Sci Am* 272:54, 1995.

Hücre ve İşlevleri



İnsanda bulunan 100 trilyon hücrenin her biri yaşayan yapılardır ve kendilerini çevreleyen sıvı uygun besinleri içerdiği sürece aylar veya yıllar boyunca yaşamlarını sürdürebilirler. Vüc

cuttaki organların ve diğer yapıların işlevlerini anlamak için önce hücrenin temel organizasyonunu ve hücre bölümlerinin işlevlerini anlamamız gerekir.

Hücrenin Organizasyonu

Işık mikroskopunda görülen tipik bir hücre Şekil 2-1'de gösterilmiştir. Hücrenin iki ana bölümü *çekirdek* ve *sitoplazma*dır. Çekirdek, sitoplazmadan bir *çekirdek zarı* ile ayrılmıştır. Sitoplazma, kendini çevreleyen sıvıdan *plazma zarı* olarak da adlandırılan *hücre zarı* ile ayrılır.

Hücreyi oluşturan farklı maddeler topluca *protoplazma* olarak adlandırılır. Protoplazma esas olarak beş temel maddeden oluşur: su, elektrolitler, proteinler, lipitler ve karbonhidratlar.

Su. Hücrenin temel sıvı ortamı sudur ve yağ hücreleri hariç olmak üzere birçok hücrenin %70-85'i sudan oluşmuştur. Birçok hücrenel kimyasallar suda çözünmüş durumdadır. Diğer maddeler suyun içerisinde parçacıklar halinde süspanse olmuştur. Kimyasal reaksiyonlar erimiş kimyasalların arasında, süspanسیون halindeki parçacıkların veya zarların yüzeyinde gerçekleşir.

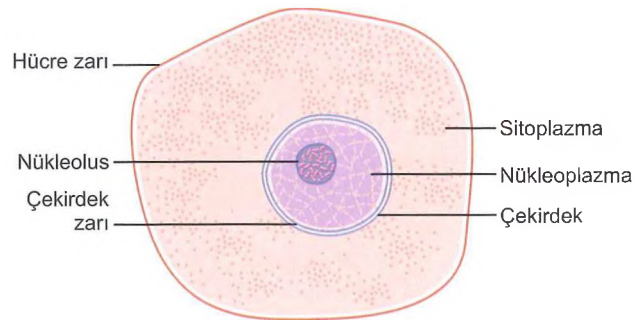
İyonlar. Hücre içindeki en önemli iyonlar *potasyum*, *magnezyum*, *fosfat*, *sülfat*, *bikarbonat* ve daha az miktarlarda *sodyum*, *klor* ve *kalsiyumdur*. Bu iyonlar hücre içi ve hücre dışı sıvılar arasındaki ilişkilerin yer aldığı Bölüm 4'te ayrıntılı olarak tartışılmıştır.

İyonlar, hücrenel reaksiyonlar için gerekli olan inorganik kimyasalları oluştururlar. Ayrıca iyonlar bazı hücrenel kontrol mekanizmalarının işlemesi için de gereklidirler. Örneğin, hücre zarı üzerinde etkili olan iyonlar, sinir ve kas liflerinde elektrokimyasal uyarıların iletisini sağlamak için gereklidir.

Proteinler. Normalde hücre kütlelerinin %10-20'sini oluşturan ve birçok hücrede sudan sonra en fazla miktarda bulunan madde proteindir. Proteinler *yapısal proteinler* ve *işlevsel proteinler* olarak ikiye ayrılabilir.

Hücrede bulunan *yapısal proteinler* çoğunlukla birçok protein molekülünün polimeri olan uzun filamentler şeklindedir. Bu tür hücre içi filamentlerin en bilinen kullanımı *mikrotübüller* şeklindedir. Mikrotübüller silya, sinir aksonu ve mitoz geçiren hücrelerin mitotik iğcikleri gibi bazı "hücre iskeleti" organellerini oluştururlar. Ayrıca hücrenin sitoplazma ve nükleoplazma kısımlarının kendi bölmelerinde birlikte kalmalarını sağlayan ince filamentöz tübüllerin karmaşık kütleleri de bu filamentler tarafından meydana getirilir. Fibriler proteinler hücre dışı olarak özellikle bağ dokusunun kollajen ve elastin liflerinde bulunurlar. Bu liflerde kan damarı duvarları, tendonlar, ligamentler ve bunlara benzer yapıların içinde bulunurlar.

İşlevsel proteinler tamamen farklı tiptedir ve genellikle tübüloglobüler şeklindeki birkaç molekülün birleşmesiyle oluşmuştur. Bu proteinler genellikle hücrede *enzim* işlevi görür ve fibriler proteinlerin aksine hücre sıvısı içerisinde sıklıkla hareketlidirler. Önemli bir bölümü de hücre içindeki zarsı yapılara yapışık durumdadır. Bu enzimler hücre sıvısı içerisindeki diğer maddelerle doğrudan ilişki içerisinde ve böylece hücre içerisindeki özgül kimyasal reaksiyonları katalizlerler. Örneğin, glikozu bileşenlerine ayırdıktan sonra oksijenle birleştirip karbondioksit ve suyun oluşumu esnasında eşzamanlı olarak hücrenel işlevler için gerekli enerjinin sağlanması bir dizi protein enzim tarafından katalizlenir.



Şekil 2-1 Hücre yapılarının ışık mikroskopundaki görünüşü.

Lipitler. Lipitler, ortak özellikleri yağ çözücülerde erimek olan birkaç tip maddeyi kapsar. *Fosfolipitler* ve *kolesterol* özellikle önemli lipitlerdir ve bunlar toplam hücre kitlesinin %2'sini oluştururlar. Fosfolipit ve kolesterolün önemli bir özelliği suda erimemesidir. Bu özellik farklı hücre bölümlerinin birbirinden ayrılmasını sağlayan hücre içi zarı ve hücre zarının oluşumunu sağlar.

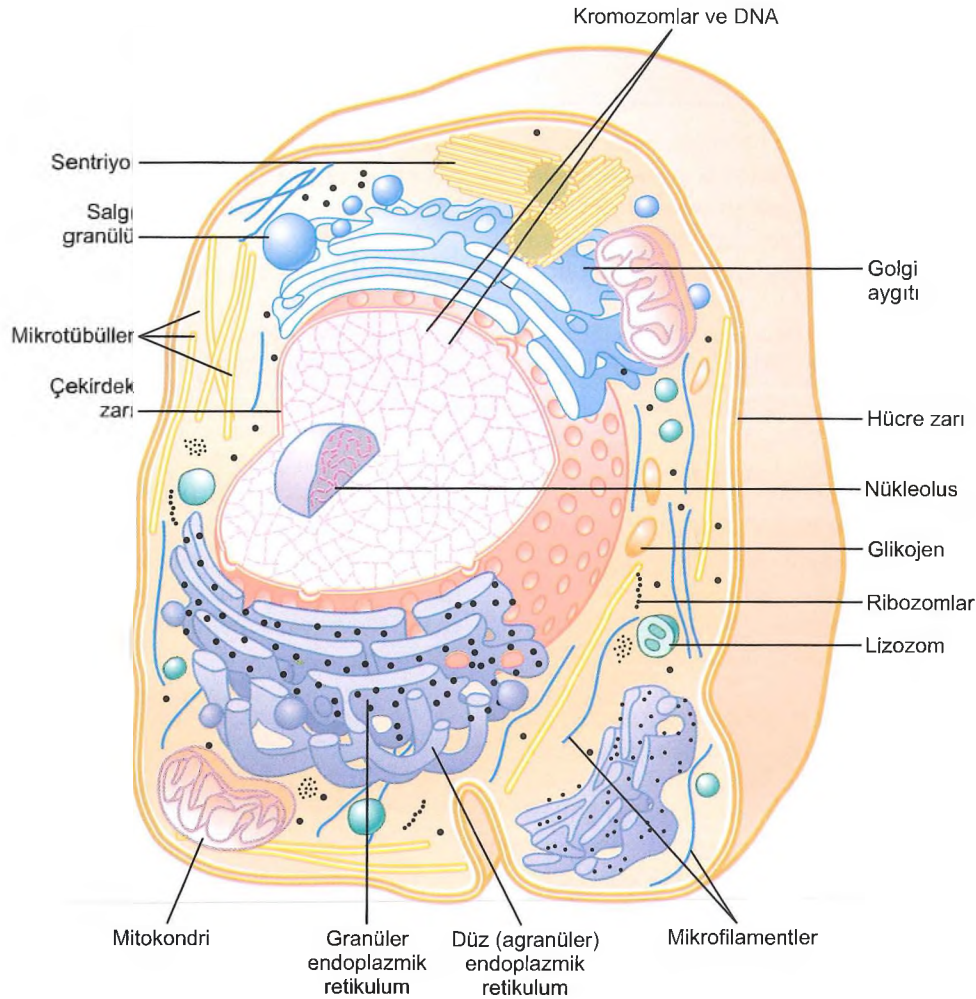
Fosfolipitlere ve kolesterole ilaveten bazı hücreler büyük miktarlarda *nötral yağlar* ismi de verilen *trigliseritleri* içerirler. Yağ hücrelerinde hücre kitlesinin %95'i trigliseritlerden oluşmuştur. Bu hücrelerde depolanan yağ vücudun temel enerji kaynağını oluşturur. Bunlar, vücudun gereksinim duyduğu her durumda çözünerek enerji sağlayan ana depolardır.

Karbonhidratlar. Karbonhidratlar glikoprotein moleküllerinin bir parçası olmak dışında yapısal işlevlerde çok az görev alırlar ama hücrenin beslenmesinde esas rolü oynarlar. İnsan hücrelerinin çoğunda karbonhidrat depoları fazla büyük değildir ve genellikle toplam kitlenin %1'ini oluştururlar. Bu oran kas hücrelerinde %3'e

ve zaman zaman karaciğer hücrelerinde %6'ya kadar çıkar. Bununla birlikte çözünmüş glikoz şeklinde karbonhidrat hücre dışı sıvıda her zaman kullanılabilir durumdadır. Az miktarda karbonhidrat hücrelerde hemen hemen daima *glikojen* şeklinde depolanır. Glikozun suda çözünmeyen bir polimeri olan glikojen, hücrelerin enerji ihtiyaçları olduğu durumlarda depolimerize olarak hızlı bir şekilde bu ihtiyacı karşılamak amacıyla kullanılır.

Hücrenin Fiziksel Yapısı

Hücre sadece sıvı, enzim ve kimyasal maddelerden oluşmuş bir torba değildir, hücre içi *organel* adı verilen yüksek bir organizasyon gösteren fiziksel yapıları da kapsar. Her bir organelin fiziksel doğası hücre için kimyasal yapılar kadar önemlidir. Örneğin organellerden biri olan *mitokondriler* olmasaydı hücrenin enerji desteğinin %95'i birden bire kesilirdi. Hücrenin en önemli organelleri ve diğer yapıları Şekil 2-2'de gösterilmiştir.



Şekil 2-2 Sitoplazma ve çekirdek içerisindeki organelleri gösteren tipik bir hücrenin kesiti.

Hücrenin Zar Yapıları

Hücrenin bütün organelleri, temel olarak lipid ve proteinlerden oluşan bir zarla çevrelenmiştir. *Hücre zarı*, *çekirdek zarı*, *endoplazmik retikulum zarı*, *mitokondri zarı*, *lizozomlar* ve *Golgi aygıtı* bunlar arasında sayılabilir.

Zar yapısındaki lipidler yağlarda çözünmedikleri için suyun ve suda eriyebilir maddelerin bir hücre bölmesinden diğerine serbestçe gitmesini engelleyici bir bariyer görevi görürler. Bununla birlikte, zardaki protein molekülleri çoğu kez zarı boyuna kat ederek (bu yapılar genellikle *por* olarak adlandırılır) bazı özel maddelerin zardan geçişine izin verir. Zar proteinlerinin diğer bir bölümü de farklı kimyasal reaksiyonları katalizleyen *enzim* işlevi görür. Bunlar, bu ve takip eden bölümlerde tartışılacaktır.

Hücre Zarı

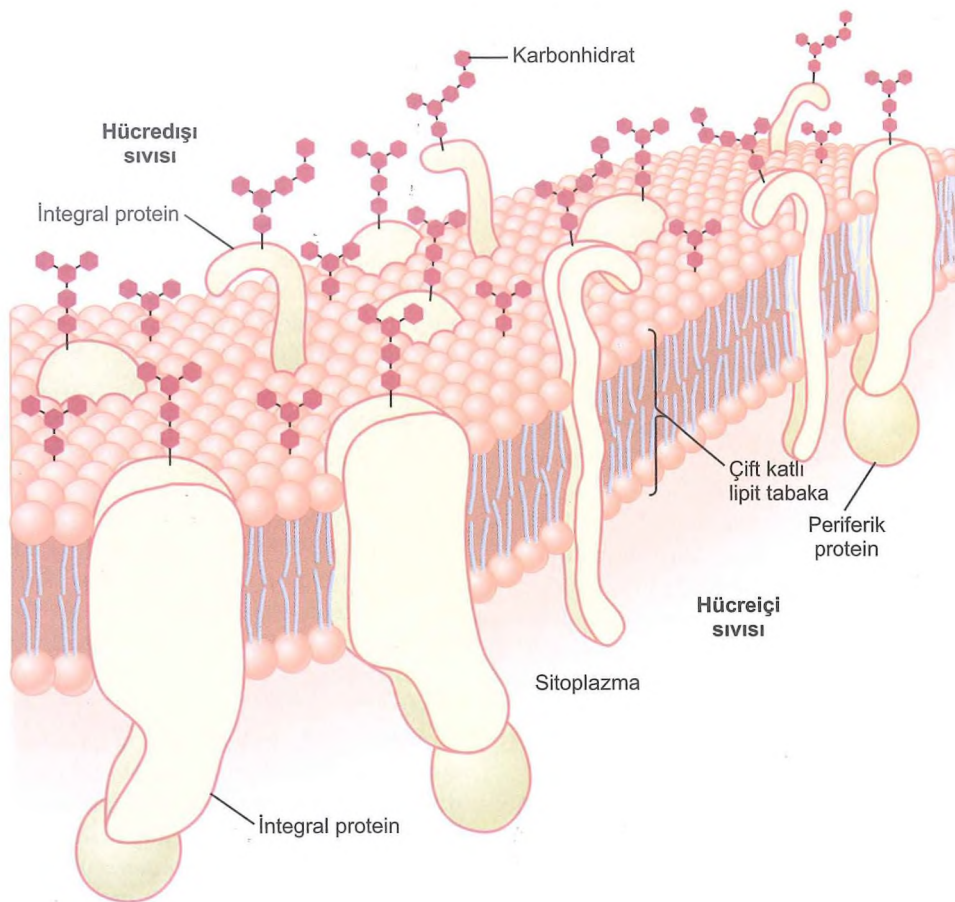
Hücreyi saran hücre zarı (*plazma zarı* olarak da adlandırılır), 7,5-10 nanometre kalınlığında, ince, kıvrılabilir ve elastik bir yapıdır. Tamamen lipid ve proteinlerden oluşmuştur. Yaklaşık bileşimi, %55 protein, %25 fosfolipit, %13 kolesterol, %4 diğer lipidler ve %3 karbonhidrattır.

Hücre Zarının Lipit Engeli Suyun Girmesine İzin Vermez. Şekil 2-3'te hücre zarı gösterilmektedir. Temel yapısı her biri sadece bir molekül kalınlığında olan ve hücre yüzeyine doğru devam eden *çift katlı lipid tabakadır*. Bu tabakanın arasına büyük globüler proteinler serpiştirilmiştir.

Lipit çift tabaka temel olarak fosfolipit moleküllerinden oluşmuştur. Her fosfolipit molekülünün bir ucu suda çözünebilir, yani *hidrofiliktir*. Diğer ucu ise yağ içindedir, yani *hidrofobiktir*. Fosfolipidin fosfat bölümü hidrofilik, yağ asidi bölümü ise hidrofobiktir.

Fosfolipit moleküllerinin hidrofobik kısımları su tarafından itilip, birbirleri tarafından karşılıklı çekildikleri için Şekil 2-3'te görüldüğü gibi zar ortasında birbirine bağlanma eğilimindedirler. Hidrofilik fosfat kısımları ise tüm hücre zarının iki yüzeyinde, hücrenin içerisindeki *hücre içi* ve dış yüzeydeki *hücre dışı* su ile temas halindedirler.

Zarın ortasındaki lipid tabaka, iyonlar, glikoz ve üre gibi suda eriyen maddeleri geçirmez. Ancak oksijen, karbondioksit ve alkol gibi yağda eriyen maddeler zarın bu bölümlerinden kolayca geçebilirler.



Şekil 2-3 Hücre zarının temel olarak fosfolipit çift tabakadan oluştuğunu, ancak çok sayıda protein molekülünün bu tabaka içine yerleşmiş olduğunu gösteren şeması. Proteinlere zarın dış yüzünde karbonhidrat uçları bağlanırken, zarın iç yüzünde başka protein molekülleri bulunur. (Lodish HF, Rothman JE'den yeniden resmedilmiştir: Hücre zarının bileşenleri. Sci Am 240:48, 1979. Telif George V. Kevin).

Kolesterolün steroid çekirdeği yağda yüksek miktarda eridiği için zardaki kolestrol molekülleri lipit tabiattadır. Bu moleküller lipit çift tabaka içinde erimiş durumdadır. Kolesterolün ana görevi, çift tabakanın vücut sıvılarının suda erir maddelerine karşı geçirgenlik (veya geçirgen olmama) derecesini belirlemeye yardım etmektir. Kolesterol ayrıca zarın akışkanlığını da belirler.

İntegral ve Periferik Hücre Zarı Proteinleri. Şekil 2-3'te çift katlı lipit tabakada yüzen globuler kitleler görülmektedir. Bunlar, çoğu *glikoprotein* yapıdaki zar proteinleridir. Proteinler iki tiptir: zarı boydan boya kat eden *integral proteinler* ve zarın yalnızca bir yüzeyine tutunarak zarı boydan boya geçmeyen *periferik proteinler*.

İntegral proteinlerin çoğu su moleküllerinin ve suda eriyen maddelerin, özellikle iyonların hücre dışı ve hücre içi sıvı arasında difüze olmalarını sağlayan yapısal *kanalları* (*porları*) oluştururlar. Bu protein kanallar bazı maddelerin diğerlerine oranla tercih edilerek difüze olmasını sağlayacak seçici niteliktedirler.

Diğer integral proteinler ise başka şekilde zardan geçemeyen maddelerin çift katlı lipit tabakadan geçişini sağlayan *taşıyıcı proteinlerdir*. Bazen bu taşıyıcılar maddeleri doğal difüzyon yönlerinin tersine, "aktif taşıma" adı verilen bir yolla taşırlar. Bir bölümü de *enzim* olarak işlev yapar.

İntegral zar proteinleri, hücre zarını kolaylıkla geçemeyen peptit hormonlar gibi suda eriyen kimyasallar için *reseptör* olarak da hizmet edebilir. Hücre zar reseptörleri ile bunlara uygun ligandların etkileşimi, reseptör proteinlerinde şekilsel değişikliklere neden olur. Bu değişim enzimatik olarak hücre içi protein kısımlarını aktive eder veya reseptör ile *ikincil haberci* olarak görev yapan sitoplazmadaki proteinler arasında etkileşimi uyarır. Böylece reseptörün hücre dışı kısmından hücre içerisine sinyalin aktarılmasını sağlar. Bu yolla hücre zarındaki integral proteinler çevre hakkında hücre içerisine bilgi iletmesini temin eder.

Periferik protein molekülleri sıklıkla integral proteinlere tutunmuşlardır. Periferik proteinler hemen her zaman enzim olarak işlev görür veya hücre zar "porları" arasından madde geçişini kontrol eden moleküller olarak görev yaparlar.

Zar Karbonhidratları - Hücre "Glikokaliks"i. Zar karbonhidratları hemen her zaman proteinler veya lipitlerle birleşmiş olarak *glikoproteinler* ya da *glikolipitler* şeklinde bulunur. İntegral proteinlerin çoğu glikoproteinlerdir ve zar lipit moleküllerinin yaklaşık onda biri glikolipitlerdir. Bu moleküllerin "gliko" bölümleri hemen daima hücre yüzeyinden dışa doğru değişmez şekilde çıkıntı yapar. *Proteoglikan* olarak adlandırılan karbonhidrat bileşiklerinin birçoğu, küçük protein çekirdeklerle birbirlerine tutunmuş ve hücrenin dış yüzeyine gevşek biçimde bağlanmış karbonhidrat maddeleridir. Bu nedenle hücrenin dış yüzeyi çoğu kez bütünüyle *glikokaliks* adı verilen gevşek bir karbonhidrat örtüyle kaplıdır.

Hücrenin dış yüzeyine tutunan karbonhidrat uçlarının birkaç önemli işlevi vardır: (1) Çoğu elektriksiz

olarak negatif yüklü oldukları için hücrenin dış yüzeyinin negatif yüklü olmasına neden olur ve diğer negatif yüklü maddeleri iterler. (2) Bazı hücrelerin glikokaliks diğer hücrelerin glikokaliksine bağlanır, böylece hücreler birbirlerine tutunmuş olurlar. (3) Karbonhidratların çoğu insülin gibi hormonların bağlanması için *reseptör* görevi yapar, bağlanmadan sonra bu kombinasyon bağlı olan internal proteinlerin aktive olmasını sağlar, bu da bir dizi hücre içi enzimin aktivasyonuna neden olur. (4) Bazıları Bölüm 34'te tartışıldığı gibi bağışıklık reaksiyonlarına girer.

Sitoplazma ve Organelleri

Sitoplazma, farklı büyüklükte ve dağınık durumda partikül ve organeller ile doludur. Partiküllerin içinde dağıldığı sitoplazmanın berrak sıvı kısmına *sitozol* denir. Bu sıvıda esas olarak çözünmüş proteinler, elektrolitler ve glikoz bulunur.

Sitoplazmadaki partiküller nötral yağ globülleri, glikojen granülleri, ribozomlar, salgı vezikülleri ve beş önemli organelden oluşmuştur. Bu organeller *endoplazmik retikulum*, *Golgi aygıtı*, *mitokondriler*, *lizozomlar* ve *peroksizomlardır*.

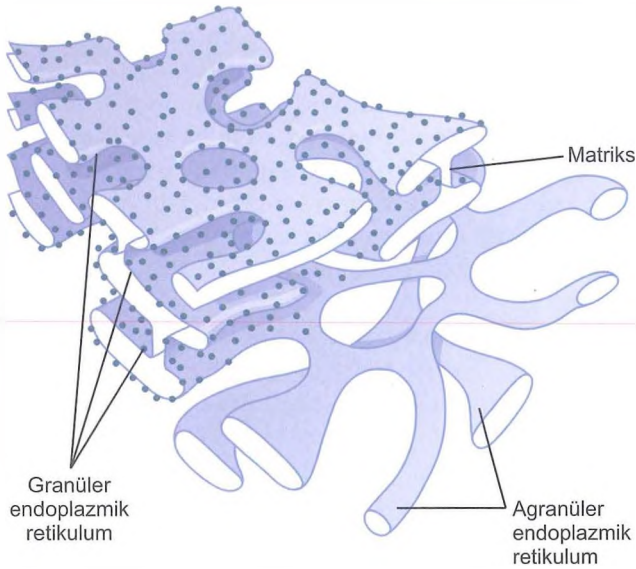
Endoplazmik Retikulum

Şekil 2-2'de sitoplazmada *endoplazmik retikulum* adı verilen tübüler ve düz veziküler yapılardan oluşmuş bir ağ görülmektedir. Tübül ve veziküllerin tümü birbirleriyle ilişki halindedir. Bu organelin duvarları hücre zarına benzer şekilde çift kat lipitten oluşmuştur ve çok miktarda protein içerir. Bu organelin toplam yüzey alanı bazı hücrelerde (örneğin karaciğer hücrelerinde) hücrenin dış yüzey alanının 30-40 katı kadar olabilir.

Endoplazmik retikulumun küçük bir bölümünün ayrıntılı yapısı Şekil 2-4'te gösterilmiştir. Tübül ve veziküllerin içi *endoplazmik matriks* denen ve endoplazmik retikulum dışındaki sitozoldeki sıvıdan farklı olan sulu bir sıvıyla doludur. Elektronmikroskopik fotoğraflar endoplazmik retikulum içindeki boşluğun çekirdek zarının iki zar yüzeyi arasındaki boşlukla bağlantılı olduğunu göstermiştir.

Hücrenin başka bölümlerinde yapılan maddeler endoplazmik retikulumun içine alınır ve daha sonra hücrenin diğer bölümlerine ulaştırılırlar. Retikulum yapısındaki çok geniş yüzey alanı ve bu zar üzerinde bulunan çok sayıdaki enzim sistemleri hücrenin metabolik işlevlerini gerçekleştiren makinenin önemli bir parçasını oluşturur.

Ribozomlar ve Granüler Endoplazmik Retikulum. Endoplazmik retikulumun birçok bölgesinin dış yüzeyine tutunmuş *ribozom* adı verilen çok sayıda küçük granüller partiküller bulunur. Endoplazmik retikulumun böyle gözükten bölümlerine *granüler endoplazmik retikulum* denir. Ribozomlar RNA ve proteinlerin karışımından oluşmuştur ve daha sonra bu bölümde ve Bölüm 3'de tartışılan hücrede yeni protein moleküllerinin sentezi işlevini gerçekleştirirler.

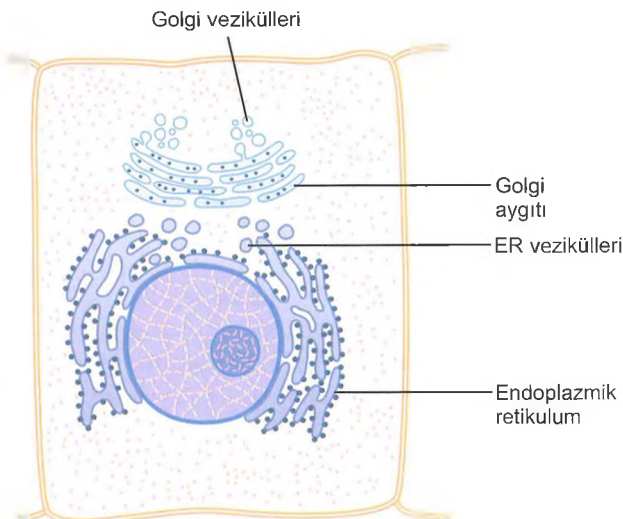


Şekil 2-4 Endoplazmik retikulumun yapısı. (DeRobertis EDP, Saez FA, DeRobertis EMF'den değiştirilerek: Cell Biology, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1975).

Agranüler Endoplazmik Retikulum. Endoplazmik retikulumun ribozom içermeyen bölgesidir. Bu kısım *agranüler* veya *düz endoplazmik retikulum* olarak adlandırılır. Agranüler retikulum lipid maddelerin sentezi ve hücre içi enzimler tarafından kontrol edilen diğer hücresel işlemler için işlev görür.

Golgi Aygıtı

Şekil 2-5'te gösterilen Golgi aygıtı endoplazmik retikulumla yakından ilişkilidir. Agranüler endoplazmik retikuluma çok benzer bir zar yapısına sahiptir. Genellikle çekirdeğin yakınında dört veya daha fazla ince, düz vezikülün üst üste dizilmesiyle oluşmuş bir yapıdır. Bu aygıt salgı yapan hücrelerde iyi gelişmiştir, bu tip hücrelerde salgılanan maddelerin hücre dışına verildiği kenarda yerleşmiştir.



Şekil 2-5 Tipik bir Golgi aygıtının endoplazmik retikulum (ER) ve çekirdek ile ilişkisi.

Golgi aygıtının işlevi endoplazmik retikulumla bağlantılıdır. Şekil 2-5'te gösterildiği gibi endoplazmik retikulumdan kopan "taşıma vezikülleri" (endoplazmik retikulum vezikülleri veya kısaca *ER vezikülleri*) hemen sonra Golgi aygıtı ile birleşir. Bu yolla endoplazmik retikulum veziküllerinin yakaladığı maddeler endoplazmik retikulumdan Golgi aygıtına taşınmış olur. Taşınan bu maddeler Golgi aygıtında işlenerek lizozomları, salgı veziküllerini ve bu bölümün daha sonraki kısımlarında tartışılacak olan diğer sitoplazmik yapıları oluştururlar.

Lizozomlar

Şekil 2-2'de gösterilen lizozomlar, Golgi aygıtı tarafından oluşturulan veziküler organellerdir ve daha sonra tüm sitoplazmaya dağılırlar. Lizozomlar *hücre içi sindirim sistemini* oluştururlar ve özellikle (1) hücrenin haraplanmış yapılarını, (2) hücreye alınan besin partiküllerini ve (3) bakteriler gibi istenmeyen maddeleri sindirirler. Lizozomlar hücreden hücreye farklılık göstermekle birlikte 250-750 nanometre çapındadır. Çift katlı lipid zarla çevreli ve 5-8 nanometre çapında çok sayıda küçük partikül içeren yapılardır. Bu partiküller 40 farklı tip *hidrolaz (sindirici) enzim*in protein agregatlarıdır. Hidrolitik enzim, bir organik bileşiği bileşiğin bir kısmında su molekülünün hidrojen bölümü, diğer kısmında ise hidroksil bölümü kalacak şekilde iki ya da daha fazla bölüme ayırma yeteneğine sahip bir enzimdir. Örneğin, proteinler hidrolize edilerek amino asitlere, glikojen hidrolize edilerek glikoza, lipidler hidrolize edilerek yağ asitleri ve gliserole dönüşür.

Genellikle lizozomları çevreleyen zar, hidrolitik enzimlerin hücre içindeki diğer maddelerle temasını engeller ve böylece hücre içindeki yapıların sindirilmesini önler. Ancak bazı koşullarda lizozomların bazılarının zarı açılır ve içindeki sindirici enzimler serbest kalır. Bu enzimler hücre içinde karşılaştıkları organik molekülleri amino asitler ve glikoz gibi difüzyon hızı yüksek, küçük parçalara ayırırlar. Lizozomların daha özgül işlevlerinden bazıları bu bölümde daha sonra tartışılacaktır.

Peroxisomlar

Peroxisomlar lizozomlara fiziksel açıdan benzerler ama iki önemli farkları vardır. Birincisi, Golgi aygıtı tarafından değil, kendi kendilerini çoğaltarak (veya belki düz endoplazmik retikulumdan tomurcuklanarak) oluştuklarına inanılmaktadır. İkincisi, hidrolazlardan çok oksidaz enzimlerini içerirler. Oksidazların birkaçı, farklı hücre içi kimyasal maddelerden oluşan hidrojen iyonlarını oksijenle birleştirerek hidrojen peroksit (H_2O_2) oluşturma yeteneğindedir. Hidrojen peroksitin kendisi yüksek oksitleme kapasitesine sahip bir maddedir. Hidrojen peroksit, diğer bir oksitleyici enzim olan ve peroksisomlarda bol miktarda bulunan *katalaz* ile birlikte, oksitlenmediği durumda hücreyi zehirleyebilecek birçok maddeyi oksitler. Örneğin, bir kişinin içtiği alkolün yaklaşık yarısı kara-

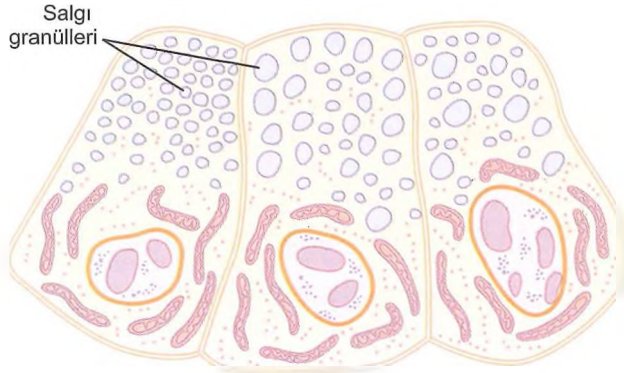
ciğer hücresinin peroksizomlarında bu yolla detoksifiye edilir.

Salgı Vezikülleri

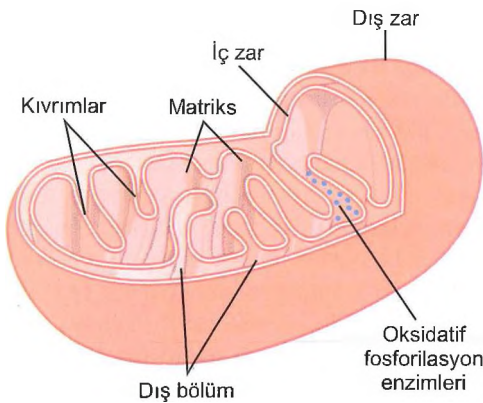
Birçok hücrenin önemli işlevlerinden biri de özel kimyasal maddelerin salgılanmasıdır. Bu tür salgı maddelerinin hemen hemen tümü endoplazmik retikulum-Golgi aygıtı sistemi tarafından oluşturulur ve daha sonra Golgi aygıtından sitoplazmaya, *salgı vezikülleri* veya *salgı granülleri* adı verilen depo vezikülleri içinde serbestlenirler. Şekil 2-6 pankreas asiner hücreleri içinde protein proenzimleri (henüz aktive edilmemiş enzimler) depolayan tipik salgı veziküllerini göstermektedir. Proenzimler daha sonra dış hücre zarından pankreas kanalına salgılanırlar ve oradan da aktive olarak sindirim işlevlerini gerçekleştirecekleri duodenuma geçerler.

Mitokondriler

Şekil 2-2 ve 2-7'de gösterilen mitokondriler hücrenin "enerji santrali" olarak adlandırılır. Mitokondriler olmadan hücreler besinlerden yeterli miktarda enerji elde edemez ve sonuçta tüm hücre işlevler durur.



Şekil 2-6 Pankreasın asiner hücrelerinde salgı granülleri (salgı vezikülleri).



Şekil 2-7 Mitokondrinin yapısı. (DeRobertis EDP, Saez FA, DeRobertis EMF'den değiştirilerek: Cell Biology, 6. baskı. Philadelphia: WB Saunders, 1975).

Mitokondriler, tüm sitoplazma bölümlerinde bulunurlar ama hücre içindeki toplam sayıları hücrenin gereksinim duyduğu enerji miktarına göre yüz ile birkaç bin arasında değişebilir. Ayrıca mitokondriler hücrede enerji metabolizmasının yoğun olduğu bölgelerde toplanırlar. Büyüklük ve biçimleri de farklı olabilir. Bazıları birkaç yüz nanometre çapında ve globüler biçimde, bazıları uzun (1 mikrometre çapında ve 7 mikrometre boyunda), diğer bazıları ise dallanmış ve filamantöz yapıda olabilirler.

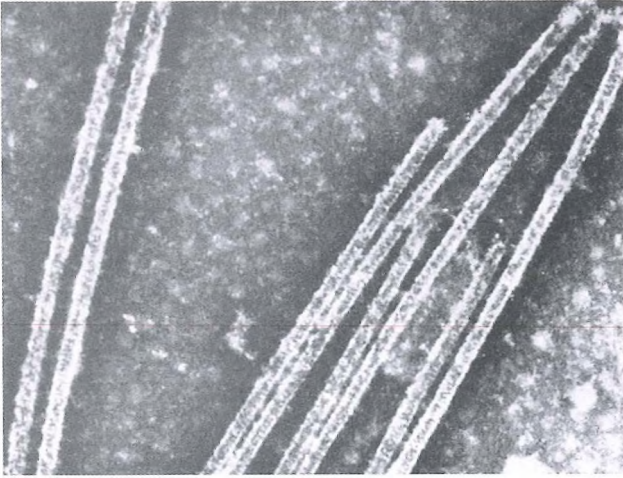
Mitokondrinin temel yapısı Şekil 2-7'de gösterilmiştir. Çift kat lipit ile proteinden oluşmuş bir dış ve bir iç zarı vardır. İç zarın oluşturduğu kıvrımlar *raftları* oluşturur ve buralara oksidatif enzimler tutunur. Mitokondri içindeki boşluk, besinlerden enerji elde edilmesi için gerekli olan büyük miktarlarda çözünmüş enzimleri içeren bir *matriksle* doludur. Bu enzimler iç zara tutunmuş olan oksidatif enzimlerle işbirliği halinde çalışarak besinlerin oksidasyonunu, sonuçta su ve karbondioksit oluşumunu ve bunlarla eş zamanlı olarak enerji serbestlemesini sağlarlar. Açığa çıkan enerji, *adenozin trifosfat (ATP)* adı verilen yüksek enerjili bir bileşiğin sentezlenmesi için kullanılır. ATP daha sonra mitokondri dışına taşınır, tüm hücreye difüze olarak hücre işlevlerinin gerçekleşmesi için enerji gereken her yerde enerjisini verir. Mitokondriler tarafından ATP oluşumunun kimyasal ayrıntıları Bölüm 67'de verilmektedir, fakat hücre içinde ATP'nin temel işlevlerinden bazılarını bu bölümde daha sonra girecektir.

Mitokondriler kendi kendilerini çoğaltabilirler ve hücrede artan miktarlarda ATP'ye ihtiyaç duyulan her zamanda bir mitokondriden ikinci bir tanesi, üçüncü bir tanesi ve daha fazlası oluşabilir. Mitokondriler hücre çekirdeğindeki gibi DNA içerirler. Bölüm 3'de DNA'nın çekirdeği oluşturan ve bölünmeyi kontrol eden temel madde olduğunu göreceğiz. Mitokondri DNA'sı da aynı rolü oynar ve mitokondrinin kendi kendisini kopyalamasını kontrol eder.

Hücre İskeleti- Filament ve Tübüler Yapılar

Hücredeki fibriller proteinler genellikle filament ya da tübüller halinde organize olmuştur. Ribozomlar tarafından sentezlenen öncül (prekürsör) protein moleküllerinden sitoplazmada oluşurlar. Öncül moleküller *filamentleri* oluşturmak üzere polimerize olurlar. Çok sayıda aktin filamentinin *ektoplazma* olarak adlandırılan hücre zarının hemen altında bulunması ve böylece hücre zarı için esnek bir destek bölge oluşturması bir örnek olarak verilebilir. Benzer şekilde kas hücrelerinde aktin ve miyozin filamentleri özel bir kasılma mekanizması içinde yer alırlar. Bu kasılma sistemi kas kasılmasının temelidir ve Bölüm 6'da ayrıntılı biçimde tartışılmıştır.

Polimerize *tübül*in moleküllerinden oluşan özel bir tip filament, tüm hücrelerde çok sağlam bir tübüler yapı olan *mikrotübülleri* oluşturur. Şekil 2-8'de bir spermin flagellumundan ayrılmış mikrotübüller görülmektedir.



Şekil 2-8 Bir spermin flegellumundan ayrılmış mikrotübüller. (Wolstenholme GEW, O'Conner M ve yayımcı Churchill JA'dan, 1967. Şekil 4, sayfa 314. Telif Novartis Kurumu, eskiden Ciba Kurumu).

Mikrotübüler için bir başka örnek, hücre sitoplazmasından silyumların ucuna doğru dağıldığı tüm silyaların bağlı bulunduğu tübüler iskelet yapısıdır. Bu yapı bölüm içerisinde daha sonra tartışılmış ve Şekil 2-17'de gösterilmiştir. Ayrıca *sentriyoller* ve bölünen hücrelerdeki *mitotik içcikler* de sert mikrotübüllerden oluşmuştur.

Bu örnekler, mikrotübüllerin temel görevinin hücrenin belli bölgelerinde sert fiziksel yapılar halinde *hücre iskeletini* oluşturmak olduğunu göstermektedir.

Çekirdek

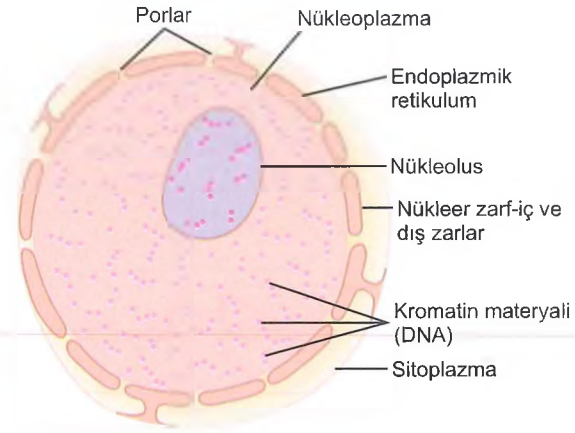
Çekirdek, hücrenin kontrol merkezidir. Çekirdek *genlerde* çok miktarda DNA içerir. Genler, aralarında yapısal hücre proteinleri ile sitoplazma ve çekirdeğin aktivitelerini kontrol eden enzimlerin de bulunduğu hücre proteinlerinin özelliklerini belirler.

Genler hücrenin kendi kendisini kontrol etmesini ve çoğalmasını da sağlar. Genler önce kendilerini eşleyerek birbirine özdeş iki grup gen oluşturur, bundan sonra hücre *mitoz* adı verilen özel bir bölünme dönemi geçirerek, oluşmuş iki yavru hücreden her biri iki özdeş DNA gen grubundan birini alır. Çekirdeğin bütün bu aktiviteleri Bölüm 3'de ayrıntılı olarak anlatılmaktadır.

Ne yazık ki, çekirdeğin mikroskop altındaki görüntüsü, aktiviteleri kontrol etme mekanizmaları hakkında fazla ipucu vermez. Şekil 2-9'da *interfaz* (mitozlar arası dönem) dönemindeki bir çekirdeğin ışık mikroskobundaki görüntüsü görülmektedir. Tüm nükleoplazma boyunca koyu boyanmış *kromatin materyali* görülmektedir. Mitoz sırasında kromatin materyali hemen fark edilebilecek biçimde şekillenerek Bölüm 3'te gösterilen ve ışık mikroskobu altında kolayca görülebilen *kromozomları* oluştururlar.

Çekirdek Zarı

Gerçekte iki zardan oluşmuş olan *çekirdek zarı*, *çekirdek zarfı* olarak da isimlendirilir. Dış zar hücre sitoplazmasının endoplazmik retikulumu ile devam eder



Şekil 2-9 Çekirdeğin yapısı.

ve iki çekirdek zarı arasındaki boşluk da endoplazmik retikulum içindeki boşlukla Şekil 2-9'da görüldüğü gibi bağlantılıdır.

Çekirdek zarı birkaç bin *nükleer por* ile delinmiştir. Büyük protein molekül komplekslerinin por çevresine yapışmaları nedeniyle her bir porun merkez alandaki çapı yaklaşık 9 nanometreye düşer. Bu dar aralık bile moleküler ağırlığı 44,000'e kadar olan orta boy moleküllerin geçişine rahatlıkla izin verecek yeterli genişliktedir.

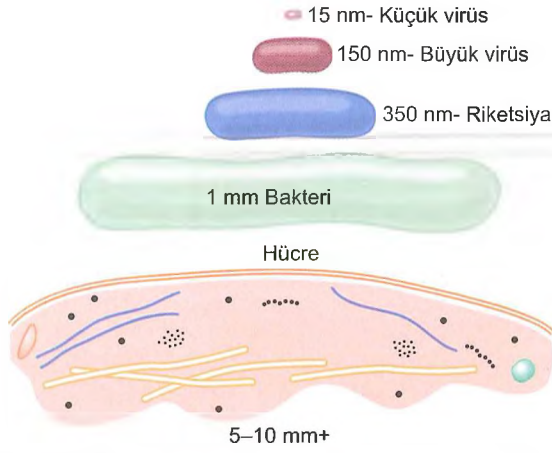
Çekirdekçik ve Ribozomların Oluşumu

Çoğu hücrenin çekirdeğinde oldukça koyu boyanan ve *nükleolus* (*çekirdekçik*) adı verilen bir yapı bulunur. Çekirdekçik, sınırlarını oluşturacak bir zara sahip olmaması ile burada bahsettiğimiz diğer organellere benzemez. Onun yerine büyük miktarlarda RNA ve ribozomlarda bulunan tipte proteinlerin basit bir şekilde birikimi vardır. Hücre aktif olarak protein sentezi yapmaya başladığında çekirdekçik belirgin biçimde büyür.

Çekirdekçğin oluşumu (ve çekirdek dışında sitoplazmada ribozomlarınki de) çekirdek içinde başlar. Önce kromozomlardaki özgül DNA genleri RNA'nın sentezlenmesini sağlar. Sentezlenen RNA'nın bir bölümü çekirdekçikte depolanır, büyük bir bölümü ise nükleer porlardan sitoplazmaya geçer. Sitoplazmada bu RNA'lar olgun ribozomları oluşturmak üzere özgül proteinlerle biraraya gelirler. "Olgun" ribozomlar ise Bölüm 3'te daha detaylı tartışılacağı gibi sitoplazmik proteinlerin oluşmasında temel bir role sahiptirler.

Hayvan Hücresi ile Yaşamın Hücre Öncesi Biçimlerinin Karşılaştırılması

Hücre son derece karmaşık bir organizmadır ve gelişmesi için, dünyada günümüzdeki *virüslere* benzeyen ilk yaşam biçimlerinin görülmesinden yüz milyonlarca yıl geçmesi gerekmektedir. Şekil 2-10'da bilinen en küçük virüs (1), büyük bir virüs (2), *bir riketsiya* (3), *bir bakteri* (4), ve *çekirdekli bir hücre* (5) gösterilmiştir, bu şekilde hücrenin en küçük virüsün çapından 1000, hacminden 1 milyar kez büyük



Şekil 2-10 Hücre-öncesi organizmaların boyutları ile insan vücudundaki ortalama bir hücrenin boyutlarının karşılaştırılması.

olduğu görülmektedir. Bununla bağlantılı olarak, hücrenin anatomik ve işlevsel organizasyonu da virüsünkinden çok daha karmaşıktır.

Küçük bir virüse canlı niteliği veren öge bir protein kılıf içine yerleşmiş bir *nükleik asittir*. Bu nükleik asit memeli hücresinde bulunan temel nükleik asit öğeleri (DNA veya RNA) ile aynıdır ve uygun koşullar altında kendi kendini eşleyebilme yeteneğindedir. Böylece, bir virüs kendi niteliklerini kuşaktan kuşağa taşıyabilir ve tıpkı bir insan ve bir hücre gibi canlı niteliğindedir.

Yaşam gelişirken nükleik asit ve basit proteinlerin yanı sıra diğer kimyasal maddeler de organizmayı bütünleyen bölümler haline gelmişler ve virüsün farklı bölümlerinde özelleşmiş işlevler gelişmeye başlamıştır. Virüs çevresinde bir zar oluşmuş, bu zarın içinde kalan bölümde sıvı bir matriks ortaya çıkmıştır. Bu sıvı matriks içinde de daha sonra kimyasal reaksiyonları katalizleyen ve böylece organizmanın aktivitesini tayin eden birçok protein enzim özel işlevleri yerine getiren özel kimyasal maddeler olarak gelişmiştir.

Yaşamın daha sonraki basamaklarında, özellikle de riketsiya ve bakteri aşamalarında, organizmanın içerisinde kimyasal agregatların toplandığı *organeller* gelişmiştir. Bu organeller, kimyasalların tüm matriks sıvısı içine dağılmış durumda olmasına oranla işlevlerini daha etkin biçimde yaparlar.

Son olarak, çekirdekli hücrede en karmaşığı *çekirdek* olmak üzere daha da kompleks organeller gelişmiştir. Çekirdek, bu hücre tipinin yaşamdaki daha az gelişmiş tüm canlı tiplerinden ayırt edilmesini sağlar. Çünkü çekirdek, tüm hücresel işlevler için bir kontrol merkezidir ve yeni hücrelerin kuşaktan kuşağa tam bir kopyalamasını sağlayarak, her bir yeni hücrenin ana hücreyle tümüyle aynı yapıları taşımasını sağlar.

Hücrenin İşlevsel Sistemleri

Bu bölümün kalan kısmında hücrenin canlı bir organizma olmasını sağlayan işlevsel sistemlerinden birkaç örneği tartışacağız.

Hücre İçine Madde Alınması - Endositoz

Bir hücrenin canlı kalması, büyümesi ve çoğalması için çevresindeki sıvıdan besin ve diğer maddeleri hücre içine alması gerekir. Maddelerin çoğu, hücre zarını *difüzyon* ve *aktif taşıma* ile geçer.

Difüzyon madde moleküllerinin rasgele hareketlerle zardaki porlardan veya yağda eriyen maddeler için zarın lipid matriksinden hücre içine girmesidir.

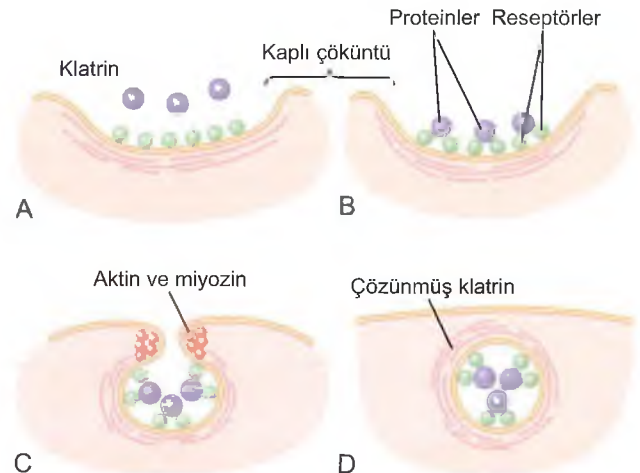
Aktif taşıma bir maddenin, zarı boydan boya geçen bir protein taşıyıcı tarafından taşınmasıdır. Hücre işlevi için çok önemli olan aktif taşıma, Bölüm 4'te ayrıntılı biçimde anlatılmıştır.

Çok büyük partiküller *endositoz* olarak adlandırılan hücre zarının özelleşmiş bir işlevi ile hücreye alınır. Endositozun iki ana şekli *pinositoz* ve *fagositoz*dur. Pinositoz, hücre dışı sıvı ve partikülleri içeren çok küçük veziküllerin hücre içine alınmasıdır. Fagositoz bakteri, hücre veya doku yıkımı sonucu oluşan parçalar gibi büyük partiküllerin hücre içine alınmasıdır.

Pinositoz. Pinositoz çoğu hücre zarında sürekli görülür ancak bazı hücrelerde çok hızlı olabilir. Örneğin, makrofajlarda o kadar hızlı olur ki, dakikada toplam hücre zarının %3'ü veziküller halinde hücre içine alınabilir. Pinositik veziküller çok küçüktür, çapları genellikle 100-200 nanometre arasındadır, bu nedenle ancak elektron mikroskopunda görülebilirler.

Pinositoz, çok büyük moleküllerin hücre içine girebilmesinin tek yoludur, örneğin birçok protein molekülü bu yolla hücre içine alınır. Pinositotik veziküllerin oluşma hızı bu tür moleküller zarın dış yüzüne değince artar.

Şekil 2-11 üç molekül proteinin hücre zarına bağlanmasıyla başlayan pinositozun aşamalarını göstermektedir. Bu moleküller genellikle zarın yüzeyindeki absorbe edecek olan özel protein *reseptörlerine* bağlanır. Resep-



Şekil 2-11 Pinositoz mekanizması.

törler genellikle hücre zarının dış yüzeyinde bulunan çö-küntülerde yoğunlaşmış olarak bulunurlar ve *örtülü çu-kurlar (cepler)* olarak adlandırılır. Bu ceplerin hücre içine bakan bölümünde *aktin* ve *miyozin* gibi kasıcı liflere ben-zeyen fibriller proteinlerden oluşmuş kafes tarzında bir ağ oluşur ve bu oluşum *klatrin* olarak adlandırılır. Protein molekülleri reseptörlerine bağlandığı zaman zarın yüzey özellikleri, tüm cebin hücre içine doğru çökmesine ne-den olacak biçimde değişir. İç çöken cebin çevresindeki fibriller proteinler, az miktarda hücre dışı sıvıyla birlikte reseptöre tutunan proteinlerin etrafının sarılmasını sağ-lar. Hemen ardından, zarın hücre içine alınan kısmı hücre yüzeyinden koparak hücre sitoplazmasına *pinositik vezikül* olarak katılır.

Hücre zarının bir pinositik vezikül haline gelebilmesi için gerekli değişikliğin nasıl sağlandığı henüz açık de ğil-dir. Bu işlem hücre içinde enerji harcanmasını gerektirir. Enerji gereksinimi bölüm içerisinde daha sonra tartışıl-ca ğı gibi yüksek enerjili bir madde olan ATP tarafından karşılanır. Bu işlem ayrıca hücre dışı sıvıda kalsiyum iyo-nunun bulunmasını da gerektirir. Kalsiyum muhtemelen cebin altında bulunan ve vezikülün hücre zarından kop-masını sağlayan kasıcı proteinlerle reaksiyona girer.

Fagositoz. Fagositoz, moleküller yerine büyük parti-küllerin hücre içine alınması dışında pinositoza benzer biçimde gerçekleşir. Yalnızca belli hücreler fagositoz ya-pabilirler, bunların en önemlileri doku makrofajları ve bazı akyuvarlardır.

Fagositoz, bakteri, ölü bir hücre veya doku artıkları gibi bir partikülün fagositin yüzeyindeki reseptörlere bağlanması ile başlar. Bakterilerin üzeri zaten özgül anti-korlarla kaplıdır, bu antikorlar bakteriyi birlikte sürük-le-yerek fagosit üzerindeki reseptörlerine bağlanırlar. Anti-korların bu aracılık işlevine *opsonizasyon* denir ve Bölüm 33 ve 34'te tartışılmıştır.

Fagositoz şu aşamalarda gerçekleşir:

1. Hücre zar reseptörleri partikül ligandlarının yüzeyine bağlanır.
2. Bağlantı noktasındaki zar saniyeden daha kısa bir sürede içe doğru çökerek partikülü tümüyle çevreler ve giderek daha fazla sayıda reseptör liganda bağla-nır. Tüm bu olaylar fermuarın kapanmasına benzer biçimde hızla gerçekleşir ve zar kapanarak *fagositik vezikülü* oluşturur.
3. Sitoplazmadaki aktin ve diğer kontraktıl fibriller fa-gositik vezikülü çevreler ve üst bölümüne yakın kı-sımda kasılarak vezikülü hücre içine gitmeye zorlar-lar.
4. Kasıcı proteinler daha sonra tuttıkları vezikülün hücre zarından bütünüyle kopmasını sağlayarak pinositik veziküllerin oluşumuna benzer biçimde hücre içine serbest bırakırlar.

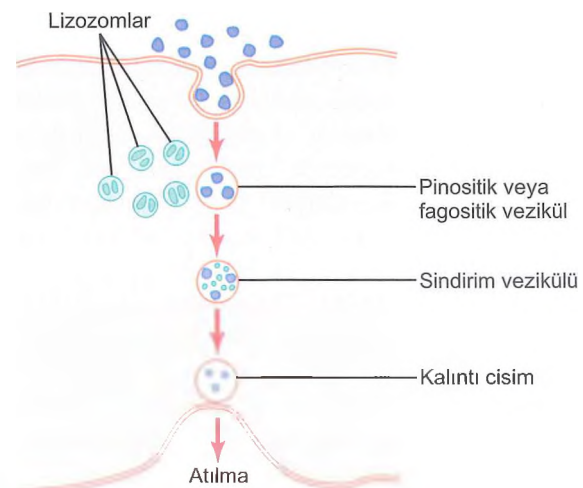
Pinositik ve Fagositik Yabancı Maddelerin Hücrede Sindirilmesi - Lizozomların İşlevleri

Bir pinositik ya da fagositik vezikülün hücre içinde or-taya çıkmasının hemen ardından bir veya daha fazla *li-zozom* vezikülle birleşir. Bu birleşmeyle lizozom içindeki *asit hidrolazlar*, Şekil 2-12'de gösterildiği gibi vezikül içine boşaltılır. Böylece veziküle aktarılan hidrolazların, vezikül içindeki proteinleri, karbonhidratları ve diğer maddeleri hidrolizlediği bir *sindirim vezikülü* oluşur. Sindirme işlemi sonucunda amino asitler, glikoz, fosfat-lar gibi küçük moleküller oluşur ve bunlar vezikül zarın-dan sitoplazmaya difüze olurlar. Sindirim vezikülünün içinde kalan ve *kalıntı cisim* adını alan maddeler, sindiril-meyen bölümlerdir. Çoğu kez bu maddeler endositozun tam tersi olan ve *eksositoz* adı verilen bir işlemle sonuçta hücre zarından dışarıya atılırlar.

Bu nedenle pinositik ve fagositik veziküller ile lizo-zomlara hücrenin *sindirim organları* adı verilebilir.

Dokuların Gerilemesi ve Hücrelerin Otolizi. Vü-cuttaki dokular bazen gerileyerek küçülürler. Gebelikten sonra uterus, uzun zaman hareketsiz kalan kaslar, lak-tasyondan sonra meme bezleri bu duruma örnek olarak verilebilir. Bu küçülmeden büyük ölçüde lizozomlar so-rumludur. Aktivitesi azalan bir dokuda lizozomal aktivi-tenin hangi mekanizma ile arttığı bilinmemektedir.

Lizozomların bir başka özel işlevi hasarlı hücrelerin veya dokulardaki hücrelerin hasarlı bölümlerinin orta-dan kaldırılmasıdır. Sıcak, soğuk, travma, kimyasal mad-deler veya herhangi diğer bir nedenle zedelenen hücre lizozomların yırtılmasına neden olur. Serbestleyen hidrolazlar çevrelerindeki organik maddeleri hemen sin-dirmeye başlarlar. Eğer hasar hafifse hücrenin yalnızca bir bölümü ortadan kalkar, bunu izleyerek hücre kendini



Şekil 2-12 Pinositik veya fagositik veziküllerin içerisindeki maddelerin lizozomlardaki enzimler tarafından sindirilmesi.

onarır. Eğer hasar ağırsa *otoliz* adı verilen bir işlemle hücre tümüyle sindirilir. Bu şekilde hücre tamamen ortadan kalkar ve genellikle eski hücreye komşu aynı tip hücrelerden birinin mitozla bölünmesi sonucu yeni bir hücre oluşarak eski hücrenin yerini alır.

Lizozomlar, fagosite edilen bakterilerin hücreye zarar vermeden önce öldürülmesini sağlayan bakterisidal ajanlar da içerirler. Bu ajanlar, (1) bakteri hücre zarını eriten *lizozim*, (2) bakterilerin büyümesine katkıda bulunan demir ve diğer iyonları bağlayan *lizoferrin* ve (3) hidrolazları aktifleştiren ve bakterilerin metabolik sistemlerini inaktifleştiren pH'sı yaklaşık 5 olan bir asittir.

Hücresel Yapıların Endoplazmik Retikulum ve Golgi Aygıtı Tarafından Sentezi ve Biçimlendirilmeleri

Endoplazmik Retikulumun Özgül İşlevleri

Endoplazmik retikulum ve Golgi aygıtının özellikle salgı hücrelerinde genişlemiş olduğu daha önce belirtilmişti. Bu organeller hücre zarıyla aynı yapıdaki çift katlı lipid tabakadan oluşmuştur ve duvarları hücre için gerekli birçok maddenin sentezini katalizleyen protein enzimlerle yüklüdür.

Sentez işlemi çoğunlukla endoplazmik retikulumda başlar. Ürünler, sitoplazmaya serbestlenmeden önce işlendikleri Golgi aygıtında biçimlendirilir. Önce, endoplazmik retikulum ve Golgi aygıtının özgül bölümlerinde sentezlenen özgül ürünleri inceleyelim.

Proteinler Granüler Endoplazmik Retikulum Tarafından Oluşturulur. Granüler endoplazmik retikulum, endoplazmik retikulum zarının dış yüzeyine çok sayıda ribozomun tutunmasıyla karakterizedir. Bölüm 3'te göreceğimiz gibi, protein molekülleri ribozom yapıları içerisinde sentezlenir. Ribozomlar sentezledikleri protein moleküllerinden bazılarını sitozole bırakırlar, fakat çok daha fazlasını endoplazmik retikulum duvarını geçirerek, *endoplazmik matriks* adını alan endoplazmik vezikül ve tübüllerin içine aktarırlar.

Düz Endoplazmik Retikulum Tarafından Lipitlerin Sentezlenmesi. Endoplazmik retikulum lipitleri, özellikle fosfolipit ve kolesterolü de sentezler. Bunlar hızla endoplazmik retikulumun lipid çift tabakası içine katılır, böylece endoplazmik retikulum sürekli büyür. Bu işlem esas olarak endoplazmik retikulumun düz bölümünde gerçekleşir.

Endoplazmik retikulum boyutlarının bu büyüme sonucu hücrenin ihtiyaçlarının ötesine geçmesi *endoplazmik retikulum vezikülleri* veya *taşıyıcı veziküller* adı verilen küçük veziküllerin düz endoplazmik retikulumdan sürekli olarak kopmasıyla engellenir. Bu veziküllerin çoğu daha sonra hızla Golgi aygıtına göç eder.

Endoplazmik Retikulumun Diğer İşlevleri: Endoplazmik retikulumun, özellikle de düz endoplazmik retikulumun diğer önemli işlevleri şunlardır:

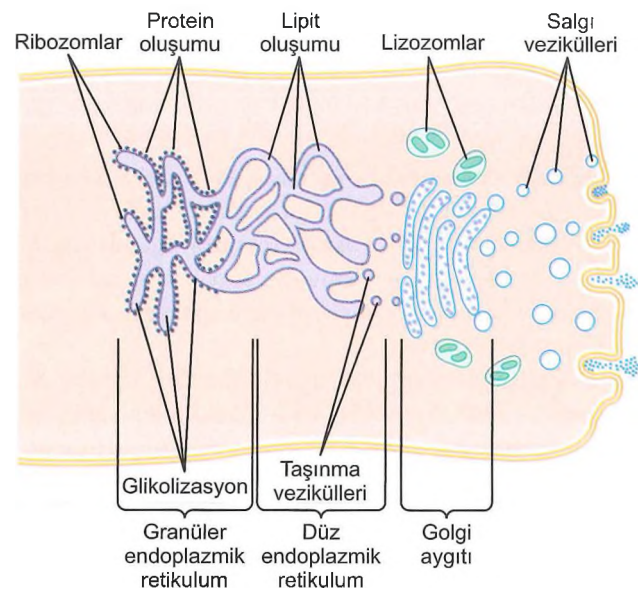
1. Enerji gereksinimi için glikojen kullanılacağı zaman, glikojen yıkımını kontrol eden enzimleri sağlar.
2. İlaçlar gibi hücreye zarar verebilecek maddeleri zehirsizleştiren çok sayıda enzimi içerir. Zehirsizleştirme işi koagülasyon, oksidasyon, hidroliz, glikuronik asitle bağlanma veya diğer yollarla gerçekleştirilir.

Golgi Aygıtının Özgül İşlevleri

Golgi Aygıtının Sentez İşlevleri. Golgi aygıtı temel olarak endoplazmik retikulumda sentezlenmiş olan maddeleri işlemekle görevli olmakla beraber endoplazmik retikulumda sentezlenemeyen bazı karbonhidratları sentezleme yeteneğine de sahiptir. Küçük miktarlarda protein ile bağlanan büyük sakkarit polimerlerinin oluşumu için bu özellikle geçerlidir. Bunların en önemlileri *hyalüronik asit* ve *kondroitin sülfatı*.

Hyalüronik asit ve kondroitin sülfatın birçok işlevinden bazıları şunlardır: (1) Müküs ve diğer bez sekresyonlardaki proteoglikanların büyük bölümünü oluştururlar, (2) interstisyel alanda kollajen lifler ve hücreler arasını dolduran *temel maddenin* en önemli bileşenleridir, (3) kemik ve kıkırdakta organik matriksin temel bileşenleridir ve (4) migrasyon ve proliferasyon gibi birçok hücre aktivitelerinde önemlidir.

Endoplazmik Sekresyonların Golgi Aygıtı Tarafından İşlenmesi - Veziküllerin Oluşumu. Şekil 2-13 endoplazmik retikulum ve Golgi aygıtının temel işlevlerini özetlemektedir. Endoplazmik retikulumda oluşan maddeler, özellikle proteinler tübüller vasıtasıyla düz endoplazmik retikulumun Golgi aygıtına en yakın bölümüne doğru taşınırlar. Bu noktada düz endoplazmik retikulumdan



Şekil 2-13 Endoplazmik retikulum ve Golgi aygıtında proteinlerin, lipidlerin ve hücresel veziküllerin oluşumu.

küçük taşıyıcı veziküller sürekli kopar ve Golgi aygıtının en derin tabakalarına difüze olur. Bu veziküllerin içinde endoplazmik retikulumda sentezlenen proteinler ve diğer ürünler bulunur.

Taşıyıcı veziküller sürekli olarak Golgi aygıtıyla birleşirler ve içerdikleri maddeleri Golgi aygıtının veziküller boşluğuna boşaltırlar. Burada salgı materyaline karbonhidrat uçlar bağlanır. Golgi aygıtının en önemli işlevlerinden biri de endoplazmik retiküler salgıları konsantre paketler halinde yoğunlaştırmaktır. Salgılar Golgi aygıtının dış tabakalarından içe doğru geçerken yoğunlaştırma ve ilerleme işlemi gerçekleştirilir. Son aşamada yoğunlaştırılmış salgı maddeleri taşıyan büyüklü küçükklü veziküller sürekli olarak Golgi aygıtından koparak tüm hücreye difüze olur.

Tüm bu işlemlerin ne kadar sürede gerçekleştiği hakkında bir fikir verelim: Bir glandüler hücre radyoaktif amino asitler içeren ortamda bulundurulduğunda, yeni oluşan radyoaktif protein molekülleri 3-5 dakika içinde granüler endoplazmik retikulumda saptanabilmektedir. Yeni oluşmuş olan bu proteinler 20 dakika içinde Golgi aygıtında görülmekte, 1-2 saat içinde ise hücre yüzeyinden salgılanmaktadır.

Golgi Aygıtında Oluşan Vezikül Tipleri - Salgı Vezikülleri ve Lizozomlar. Fazla sekresyon yapan bir hücrede, Golgi aygıtında oluşan veziküllerin çoğu, hücre yüzeyinden salgılanacak protein maddeleri taşıyan *salgı vezikülleri*dir. Bu salgı vezikülleri önce hücre zarına difüze olur ve daha sonra onunla birleşerek *eksositoz* olarak adlandırılan bir mekanizma ile taşıdıkları maddeleri dışarıya boşaltırlar. Eksositoz çoğu kez hücre içine kalsiyum girişiyle uyandırılır, kalsiyum iyonları vezikül zarıyla bilinmeyen bir yolla etkileşerek hücre zarıyla kaynaşmasına neden olur, bunu vezikül zarının dış yüzeyinin açılması ve içeriğin hücre dışına boşaltılmasıyla oluşan eksositoz izler. Diğer yandan bazı veziküller hücre içi kullanım için üretilirler.

Hücre içi Veziküllerin Hücre Zarlarının Yenilenmesi İçin Kullanımı. Golgi aygıtında oluşturulan veziküllerin bazıları mitokondri hatta endoplazmik retikulum gibi hücre içi yapıların zarları veya hücre zarı ile kaynaşır. Bu, zarların genişlemesini ve haraplanan zarın onarımını sağlar. Örneğin, pinositik veya fagositik veziküller oluşurken hücre zarının önemli bir kısmı kaybolur. Golgi aygıtının oluşturduğu veziküllerin zara bağlanması sürekli olarak hücre zarında yenilenmeyi sağlar.

Özetle, endoplazmik retikulum ve Golgi aygıtının zar sistemleri, hücre dışına salgılanacak olan salgı maddeleri ve yeni hücre içi yapıları oluşturabilme kapasitesine sahip yüksek metabolik aktivite gösteren organlardır.

Besinlerden Enerji Elde Edilmesi - Mitokondrinin İşlevi

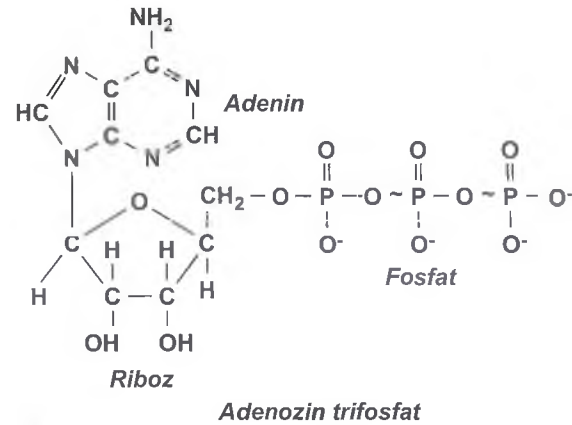
Hücresin enerji elde ettiği başlıca besin maddeleri oksijen ile kimyasal reaksiyona giren karbonhidratlar,

yağlar ve proteinlerdir. İnsan vücudunda özellikle tüm karbonhidratlar vücudun diğer hücrelerine ulaşmadan önce sindirim sistemi ve karaciğer tarafından *glikoza* dönüştürülür. Benzer şekilde proteinler *amino asitlere*, yağlar da *yağ asitlerine* dönüştürülür. Şekil 2-14 oksijen ve besin maddelerinin (glikoz, yağ asitleri, amino asitler) hücre içine girişini göstermektedir. Besinler hücre içinde reaksiyonun hızını kontrol eden ve açığa çıkan enerjinin uygun yöne akışını sağlayan enzimler aracılığıyla oksijenle reaksiyona girer. Tüm bu sindirim ve metabolik işlevlerin ayrıntıları Bölüm 62-72 arasında anlatılmıştır.

Özetle, oksidatif reaksiyonların hemen hemen tamamı mitokondri içinde gerçekleşir ve serbestlenen enerji çok yüksek enerjili bir bileşik olan ATP sentezinde kullanılır. Daha sonra, besin maddelerinin kendisi değil, ATP hücredeki bütün hücre içi metabolik reaksiyonları için gereken enerjiyi sağlar.

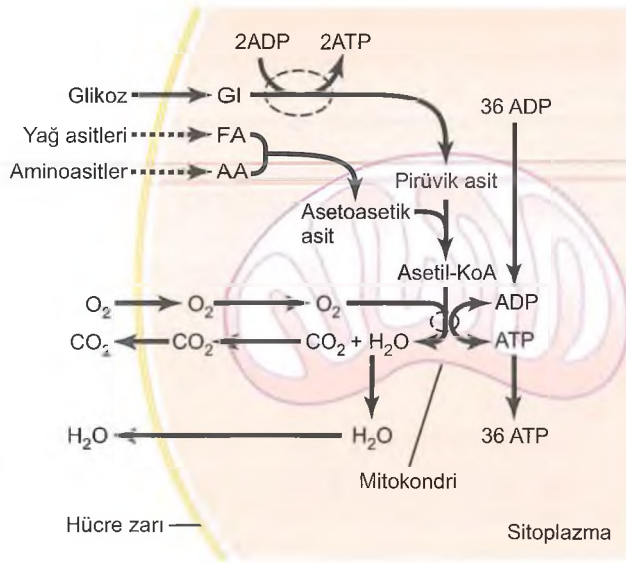
ATP'nin İşlevsel Özellikleri

ATP'nin formülü şöyledir:



ATP (1) nitrojenli bir baz olan *adenin*, (2) bir pentoz şeker olan *riboz* ve (3) üç *fosfat radikalinden* oluşan bir nükleotiddir. Son iki fosfat radikali moleküle *yüksek enerjili fosfat bağlarıyla* bağlıdır. Bu bağ formülde ~ sembolüyle gösterilmiştir. Bu yüksek enerjili bağların her biri, *vücuttaki fiziksel ve kimyasal koşullar altında* her bir mol ATP başına 12,000 kalorilik enerji içerir. Bu enerji içeriği, diğer organik bileşiklerdeki kimyasal bağların taşıdığı enerji miktarından çok daha fazladır, bu nedenle *yüksek enerjili bağ* olarak isimlendirilmiştir. Ayrıca yüksek enerjili fosfat bağları çok değişkendir, diğer hücresel reaksiyonları yürütmek için enerji gerektiğinde hemen parçalanabilir.

ATP enerjisini serbestlediği zaman, fosforik asit radikallerinden biri kopar ve *adenozin difosfat* (ADP) oluşur. Serbestlenen bu enerji, maddelerin sentezi ve kasılması gibi neredeyse hücrenin tüm diğer işlevleri için kullanılır.



Şekil 2-14 Hücrede adenozin trifosfat (ATP) oluşumu. ATP'nin çoğunun mitokondri içinde oluştuğu görülmektedir. (ADP, adenozin difosfat).

Harcanan hücresel ATP'nin yeniden oluşması için hücresel besinlerden elde edilen enerji, ADP ve fosforik asidin yeniden birleşmesini sağlar. Bu döngü sürekli yenilenir. Bu yüzden ATP hücrede *enerjinin nakit hali* olarak isimlendirilebilir, çünkü devamlı olarak harcanıp kazanılabilir. Bu döngü sadece birkaç dakikada tamamlanır.

ATP Oluşumundaki Kimyasal Olaylar - Mitokondrinin Rolü. Glikoz hücre içine girdiğinde sitoplazmadaki enzimlerin etkisiyle (*glikoliz* adını alan bir işlemle) *pirüvik aside* dönüştürülür. Bu dönüşüm sırasında açığa çıkan enerji az miktarda ADP'nin ATP'ye dönüşmesine yol açar. Ancak bu miktar hücrenin tüm enerji gereksiniminin %5'inden azını karşılar.

Hücrede oluşan ATP'nin yaklaşık %95'i mitokondrilerde sentezlenir. Karbonhidratlardan oluşan pirüvik asit, yağlardan gelen yağ asitleri ve proteinlerden gelen amino asitlerin tümü mitokondri matriksinde *asetil-KoA* bileşiğine dönüştürülür. Bu madde mitokondri matriksinde bulunan bir dizi başka enzim tarafından (enerji elde etmek amacıyla) parçalanır, bu parçalanma işlemi *sitrik asit döngüsü* veya *Krebs döngüsü* adını alan bir dizi kimyasal reaksiyonla gerçekleşir. Bu kimyasal reaksiyonlar, ayrıntılı olarak Bölüm 67'de anlatılmıştır.

Sitrik asit döngüsünde asetil-KoA kendisini oluşturan *hidrojen atomlarına* ve *karbondioksit* ayrıştırılır. Karbondioksit daha sonra mitokondri dışına, takiben hücre dışına, sonunda da akciğerler vasıtasıyla vücut dışına atılır.

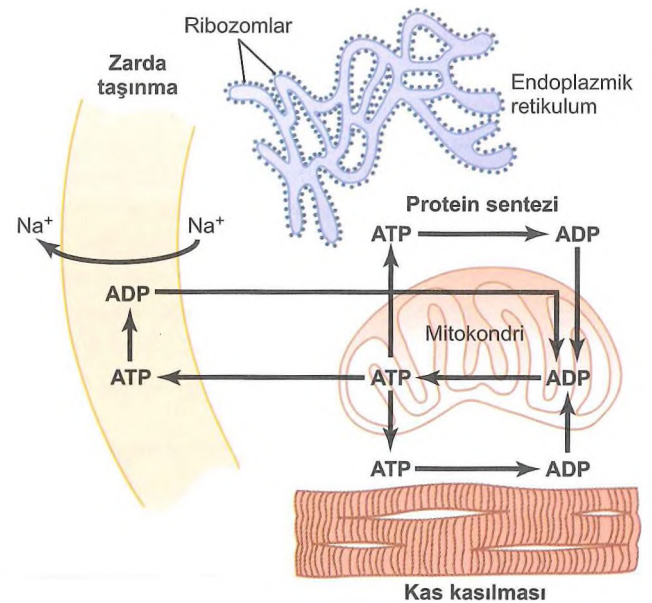
Hidrojen atomları ise çok reaktif ve mitokondri içine difüze olan oksijenle birleşirler. Bu muazzam miktarda enerjinin serbestlenmesine yol açar ve bu enerji mitokondride çok büyük miktarlarda ADP'nin ATP'ye dönüşümü için kullanılır. Bu reaksiyon dizisi karmaşıktır, mitokondri matriksi içine doğru çıkıntı yapmış mitokondriyal *membranöz rafların* integral bölümlerini oluşturan çok sayıda protein enzimin katılımını gerektirir. İlk adım,

hidrojen atomundan bir elektronun alınarak hidrojen iyonu oluşturulmasıdır. Son basamak hidrojen iyonları ile oksijenin su oluşturmak üzere birleşmesi ve büyük globüler proteinler olan *ATP sentetaza* çok miktarda enerji aktarılmasıdır. Bu enzim mitokondri zarlarında yumru gibi yerleşmiş olan bir enzimdir. Sonuçta ATP sentetaz enzimi, hidrojen iyonlarından elde edilen enerjiyle ADP'nin ATP'ye dönüşümünü sağlar. Oluşmuş olan yeni ATP mitokondri dışına taşınarak, enerji gerektiren çeşitli hücre işlevlerinde gerektiğinde kullanılmak amacıyla hücre sitoplazmasının tüm kısımlarına veya nukleoplazma içine taşınır.

ATP oluşumunu sağlayan tüm bu süreç ATP oluşumunun *kemiozmotik mekanizması* denir. Bu mekanizmanın kimyasal ve fiziksel ayrıntıları Bölüm 67'de anlatılmıştır. ATP'nin vücuttaki metabolik işlevlerinin birçoğu ise Bölüm 67-71 arasında anlatılmaktadır.

ATP'nin Hücresel İşlevler İçin Kullanımı. ATP, hücresel işlevlerin üç ana kategorisinde kullanılır: (1) hücredeki çeşitli zarlardan *maddelerin taşınması*, (2) hücrelerin her tarafında *kimyasal bileşiklerin sentezi* ve (3) *mekanik iş*. ATP'nin bu kullanım alanları Şekil 2-15'de örneklenmiştir: (1) Hücre zarından sodyumun taşınması için enerji kullanılması, (2) ribozomlarda protein sentezinin yapılması ve (3) kas kasılması sırasında gereken enerjinin sağlanması.

ATP, zardan sodyum dışında potasyum, kalsiyum, magnezyum, fosfat, klor, ürat, hidrojen iyonları ve daha başka iyon ve organik maddelerin taşınması için de kullanılır. Zarda taşınma bazı hücrelerin işlevleri için çok önemlidir, örneğin böbrek tübül hücrelerinde oluşan ATP'nin %80'i tek başına bu amaç için harcanır.



Şekil 2-15 Üç büyük hücresel işlev için enerji sağlamak üzere adenozin trifosfatın (ATP) (mitokondri içerisinde oluşan) kullanımı: Zarda taşınma, protein sentezi ve kas kasılması. (ADP, adenozin difosfat).

Hücreler proteinler dışında fosfolipitler, kolesterol, pürinler, pirimidinler ve birçok başka madde sentezler. Sentezlenen herhangi bir kimyasal bileşik enerji kullanılması gerektirir. Örneğin tek bir protein, birbirine peptit bağlarıyla bağlanmış binlerce amino asitten oluşabilir. Her bir peptit bağının oluşturulması için dört yüksek enerjili bağın harcanması gerekir. Bu yüzden her bir protein molekülünün oluşumu için binlerce ATP molekülünün harcanması gerekir. Bazı hücreler tüm hücrede oluşan ATP'nin %75'ini yeni kimyasal bileşiklerin sentezi için kullanır. Bu özellikle büyüme fazındaki hücreler için doğrudur.

ATP'nin son büyük kullanım yeri, özel hücrelerin mekanik iş yapmaları için gerekli enerji desteğini sağlamaktır. Bölüm 6'da, bir kas lifinin her kasılması için çok büyük miktarda ATP'nin harcanmasının gerektiğini göreceğiz. Diğer hücreler başka yollarla örneğin *ameboid* ve *silyer hareketle* mekanik iş yapabilirler, bu hareket tipleri bu bölümde daha sonra anlatılacaktır. Bütün bu mekanik iş tiplerinde enerji kaynağı olarak ATP kullanılır.

Özetle, hücrede enerji gereken her durumda ATP kendi enerjisini hızla, hatta patlayıcı tarzda serbestleterek enerji gereksinimini karşılar. Hücre tarafından kullanılan ATP'nin yenilenmesi için karbonhidratlar, yağlar ve proteinler çok daha yavaş kimyasal reaksiyonlarla parçalanarak açığa çıkan enerji kullanılır. ATP'nin %95'inden fazlası mitokondride oluştuğu için mitokondriler hücrelerin "enerji santrali" olarak adlandırılır.

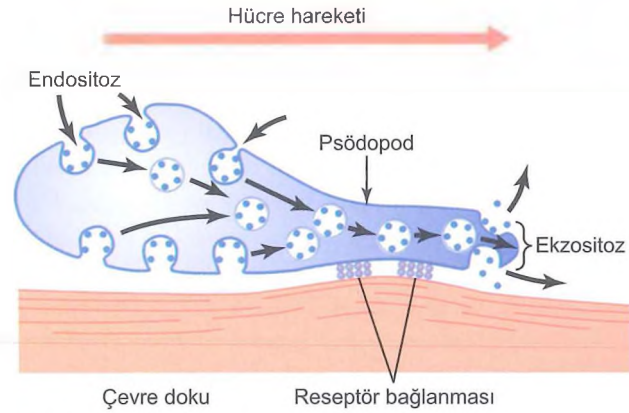
Hücrelerin Hareketi

Vücutta meydana gelen en önemli hareket, tüm vücut kitlesinin %50'sini oluşturan iskelet, düz kas ve kalp kasındaki özelleşmiş kas hücrelerinin hareketidir. Bu hücrelerin özelleşmiş işlevleri Bölüm 6-9 arasında tartışılacaktır. Diğer hücrelerde *ameboid hareket* ve *silyer hareket* olmak üzere iki tip hareket daha görülür.

Ameboid Hareket

Ameboid hareket, beyaz kan hücrelerinin doku aralıklarından geçişi örneğinde olduğu gibi, bütün hücrenin çevresiyle bağlantılı olarak hareket etmesi demektir. Bu isim, amiplerin de bu biçimde hareket etmeleri nedeniyle verilmiştir ve bu fenomenin incelenmesi için mükemmel bir örnek oluşturur.

Ameboid hareket tipik olarak hücrenin bir ucundan bir *psödopod*un uzamasıyla başlar. Psödopod hücrenin gövdesinden dışa doğru uzanarak yeni bir doku bölgesine tutunur, daha sonra hücrenin geri kalan bölümü psödopodu izlemektedir. Şekil 2-16 bu işlemi göstermektedir. Uzamış olan bu hücrede, sağ uçta psödopod oluşmuştur. Hücrenin bu uçtaki zarı devamlı olarak ileri



Şekil 2-16 Bir hücrenin ameboid hareketi.

doğru hareket eder. Hücrenin sol ucundaki zar ise hücre hareket ettiği sürece bu hareketi izler.

Ameboid Hareketin Mekanizması. Şekil 2-16 ameboid hareketin ana ilkelerini göstermektedir. Esas olarak, psödopod oluşan kenarda sürekli olarak yeni hücre zarı oluşurken hücrenin orta bölümü ve diğer ucunda zarın sürekli bir emilimi vardır. Hücrenin hareket edebilmesi için iki etki daha gereklidir. İlk olarak, psödopodun çevre dokuya yapışması gerekir, böylece psödopod sabit durarak hücrenin geri kalanını ileriye doğru çekmek için bir dayanak noktası sağlar. Bu yapışma, eksositoz veziküllerinin iç yüzünde dizilmiş *reseptör proteinler* tarafından sağlanır. Bir vezikül psödopod zarıyla birleşince açılır ve içte kalan kısmı dışarı gelir, böylece reseptörler dış yüzeyde yer alır ve çevre dokudaki ligandlarıyla bağlanırlar.

Hücrenin öbür ucunda reseptörler ligandlarından ayrılır ve yeni endositotik veziküller oluşur. Hücre içindeki bu veziküller, psödopod için yeni bir zar oluşturmak üzere psödopod yönünde bir akıntıyla bu yöne doğru taşınırlar.

Hücrenin hareketi için gerekli ikinci etki, hücre gövdesinin psödopod yönünde çekilebilmesini sağlayacak enerjinin sağlanmasıdır. Deneyler aşağıdaki açıklamaların bu sorunun yanıtı olabileceğini düşündürmektedir. Bütün hücrelerin sitoplazmasında az ya da çok miktarda *aktin* proteini bulunur. Aktinin çoğu tek molekül halindedir, bu nedenle herhangi bir hareket gücü oluşturamaz. Bununla birlikte bu moleküller filamentöz bir ağ halinde polimerize olduklarında ve *miyozin* gibi aktin bağlayan bir proteine bağlandıklarında kasılabilirler. Bütün bu sürecin enerjisi yüksek enerjili bileşik ATP tarafından karşılanır. Bu hareket eden bir hücrenin psödopodunda gerçekleşen bir olaydır. Böyle bir aktin filament ağı büyümekte olan psödopodun içerisinde yeniden oluşur. Hücre zarının altında zaten aktin ağı bulunan hücre gövdesinin ektoplazmasında da kasılma gerçekleşir.

Silyer Hareketin Mekanizması. Silyer hareketin bütün ayrıntıları bilinmemekle birlikte şunları biliyoruz: Önce, dokuz çift tübül ve iki tek tübülün hepsi birbirine kompleks protein çapraz bağlarıyla bağlıdır. Tübüllerden oluşan bu komplekse ve çapraz bağlara *aksonem* adı verilir. İkincisi, silyanın üzerini kaplayan zar uzaklaştırılsa ve aksonemle birlikte diğer yapılar da haraplansa bile, silya uygun koşullar altında yine de hareket edebilir. Üçüncüsü, silyanın diğer yapılarının uzaklaştırılmasından sonra aksonemin hareket edebilmesi iki koşula bağlıdır: (1) ATP'nin varlığı ve (2) özellikle uygun oranlarda magnezyum ve kalsiyum konsantrasyonunu sağlayan uygun iyonik koşulların varlığı. Dördüncüsü, silyumun öne doğru hareketi sırasında silyumun ön kenarındaki çift tübüller yukarı ve dışa doğru hareket ederken arka kenardakiler yerlerinde kalır. Beşincisi, ATPaz enzimatik aktivitesine sahip *dinein* proteininden oluşan çok sayıda protein kol- lar, her çift tübül- den bir sonraki çift tübüle uzanırlar.

Bu temel bilgilerin ışığında, ATPaz dinein kollarının değmesiyle ATP'den açığa çıkan enerjinin, bu kolların baş kısımlarının komşu çift tübül boyunca hızlıca "emeklemesine" neden olduğu belirlenmiştir. Eğer arka tübüller hareketsiz kalırken, öndeki tübüller dışa doğru emeklerse, bu silyanın eğilmesine neden olur.

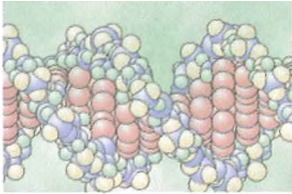
Silya kasılmasının kontrol edilme yolu bilinmemektedir. Bazı genetik açıdan anormal hücrelerin silyalarında merkezdeki iki tek tübül bulunmaz ve bu silyalar hareket edemez. Bu nedenle bazı sinyallerin, belki elektrokimyasal bir sinyalin, dinein kolları aktifleştirmek için bu iki merkez tübül boyunca iletildiği tahmin edilmektedir.

Kaynaklar

Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: Molecular Biology of the Cell, 6th ed, New York, 2007, Garland Science.

- Bonifacino JS, Glick BS: The mechanisms of vesicle budding and fusion, Cell 116:153, 2004.
- Chacinska A, Koehler CM, Milenkovic D, Lithgow T, Pfanner N: Importing mitochondrial proteins: machineries and mechanisms, Cell 138:628, 2009.
- Cohen AW, Hnasko R, Schubert W, Lisanti MP: Role of caveolae and caveolins in health and disease, Physiol Rev 84:1341, 2004.
- Daniel NN, Korsmeyer SJ: Cell death: critical control points, Cell 116:205, 2004.
- Dröge W: Free radicals in the physiological control of cell function, Physiol Rev 82:47, 2002.
- Edidin M: Lipids on the frontier: a century of cell-membrane bilayers, Nat Rev Mol Cell Biol 4:414, 2003.
- Ginger ML, Portman N, McKean PG: Swimming with protists: perception, motility and flagellum assembly, Nat Rev Microbiol 6:838, 2008.
- Grant BD, Donaldson JG: Pathways and mechanisms of endocytic recycling, Nat Rev Mol Cell Biol 10:597, 2009.
- Guttinger S, Laurell E, Kutay U: Orchestrating nuclear envelope disassembly and reassembly during mitosis, Nat Rev Mol Cell Biol 10:178, 2009.
- Hamill OP, Martinac B: Molecular basis of mechanotransduction in living cells, Physiol Rev 81:685, 2001.
- Hock MB, Kralli A: Transcriptional control of mitochondrial biogenesis and function, Annu Rev Physiol 71:177, 2009.
- Liesa M, Palacín M, Zorzano A: Mitochondrial dynamics in mammalian health and disease, Physiol Rev 89:799, 2009.
- Mattaj JW: Sorting out the nuclear envelope from the endoplasmic reticulum, Nat Rev Mol Cell Biol 5:65, 2004.
- Parton RG, Simons K: The multiple faces of caveolae, Nat Rev Mol Cell Biol 8:185, 2007.
- Raiborg C, Stenmark H: The ESCRT machinery in endosomal sorting of ubiquitylated membrane proteins, Nature 458:445, 2009.
- Ridley AJ, Schwartz MA, Burridge K, et al: Cell migration: integrating signals from front to back, Science 302:1704, 2003.
- Saftig P, Klumperman J: Lysosome biogenesis and lysosomal membrane proteins: trafficking meets function, Nat Rev Mol Cell Biol 10:623, 2009.
- Scarpulla RC: Transcriptional paradigms in mammalian mitochondrial biogenesis and function, Physiol Rev 88:611, 2008.
- Stenmark H: Rab GTPases as coordinators of vesicle traffic, Nat Rev Mol Cell Biol 10:513, 2009.
- Traub LM: Tickets to ride: selecting cargo for clathrin-regulated internalization, Nat Rev Mol Cell Biol 10:583, 2009.
- Vereb G, Szollosi J, Matko J, et al: Dynamic, yet structured: the cell membrane three decades after the Singer-Nicolson model, Proc Natl Acad Sci U S A 100:8053, 2003.

Protein Sentezi, Hücre İşlevi ve Hücre Çoğalmasının Genetik Kontrolü



Genlerin vücuttaki bütün hücrelerin çekirdeklerinde bulunduğu, anne-babadan çocuklara geçen kalıtsal özellikleri kontrol ettiği, aslında herkes tarafından bilinir. Ancak çoğu kişi vü-

cuttaki hücrelerin tümünün işlevlerinin aynı genler tarafından her gün kontrol edildiğinin farkında değildir. Hücre içinde hangi enzimin, hangi kimyasal maddenin ve hangi sentezin yapılacağını tayin eden genler hücre işlevini kontrol etmektedir.

Şekil 3-1'de genetik kontrolün genel şeması izlenmektedir. *Deoksiribonükleik asit* (DNA) adı verilen her gen, başka bir nükleik asit olan *ribonükleik asit* (RNA)'ın yapımını otomatik olarak kontrol etmektedir. RNA da hücre içinde yayılarak özgül protein yapımını kontrol eder. Çekirdek içindeki genetik şifrenin aktarılmasından (*transkripsiyon*), RNA şifresine çevrilip dönüştürülmesine (*translasyon*) ve hücre sitoplazmasında protein oluşmasına kadar oluşan bütün işlemler *gen ekspresyonu* (*ifadesi*) olarak tanımlanır.

Her hücrede yaklaşık olarak 30.000'den fazla farklı gen bulunduğundan, teorik olarak çok sayıda farklı hücre proteinlerinin oluşması olasıdır.

Hücre proteinlerinin bazıları *yapısal proteinlerdir*. Bunlar çeşitli lipid ve karbonhidratlarla birleşerek, Bölüm 2'de tartışıldığı gibi, hücre içinde bulunan çeşitli organelerin yapısını oluştururlar. Proteinlerin en büyük bölümünü hücre içinde farklı kimyasal reaksiyonları katalize eden *enzimler* oluşturmaktadır. Örneğin, hücreye enerji sağlayan bütün oksidatif reaksiyonları enzimler hızlandırırken, lipidlerin, glikojen ve adenosin trifosfat (ATP) gibi çeşitli kimyasal maddelerin sentezlerini de artırmaktadır.

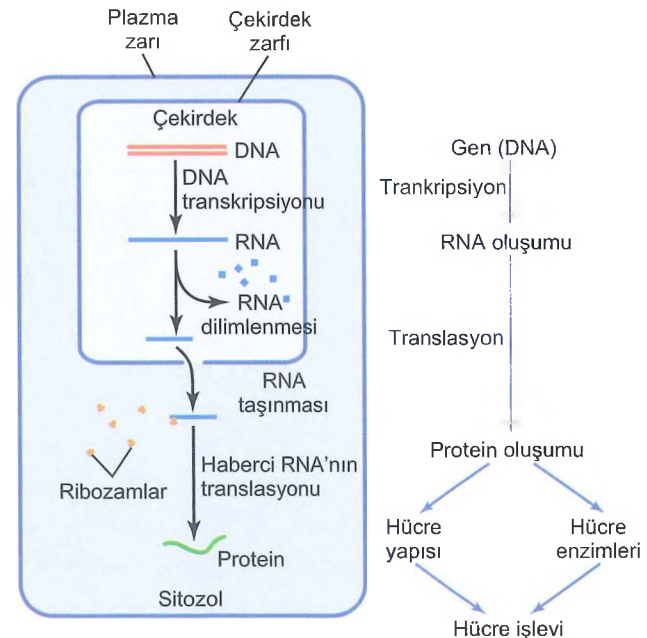
Hücre Çekirdeğinde Bulunan Genler

Hücre çekirdeğinde çok sayıda gen uç uca birbirlerine eklenerek son derece uzun, molekül ağırlığı milyonlarla ölçülen DNA çift sarmalını oluşturur. Şekil 3-2'de böyle bir molekülün çok kısa bir parçası görülmektedir. Bundan sonraki birkaç paragrafta açıklanacağı gibi bu

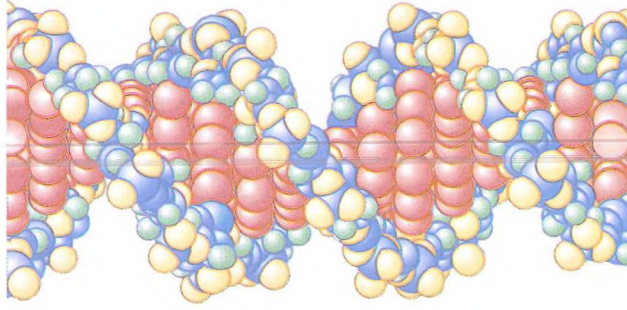
molekül, birkaç basit kimyasal bileşiğin düzenli bir şekilde birbirlerine bağlanmasından oluşmaktadır.

DNA'nın Temel Yapı Elemanları. Şekil 3-3'te DNA'yı oluşturan temel kimyasal bileşikler görülmektedir. Bunlar (1) *fosforik asit*, (2) *deoksiriboz* adı verilen şeker ve (3) dört adet temel nitrojenli *bazdan* oluşur ki bunlar iki adet pürin (*adenin* ve *guanin*) ile iki adet pirimidin (*timin* ve *sitozin*) içermektedir. Şekil 3-6'da görüldüğü gibi fosforik asit ve deoksiribozun oluşturduğu çift sarmal heliks zinciri DNA molekülünün iskeletini oluştururken, pürin ve pirimidin bu iki sarmal arasında yer alarak onları birbirlerine bağlamaktadır.

Nükleotidler. DNA oluşumunun birinci basamağı, bir molekül fosforik asit ile bir molekül deoksiriboz ve dört temel bazdan birinin bir araya gelmesiyle bir nükleik asitin oluşmasıdır. Böylece dört temel bazın her birinin ayrı ayrı katılmaları ile dört farklı nükleotid oluşur: bunlar *deoksiadenilik*, *deoksitimidilik*, *deoksiguanilik* ve *deoksisitidilik*



Şekil 3-1 Genlerin hücre işlevini kontrol etme şeması.

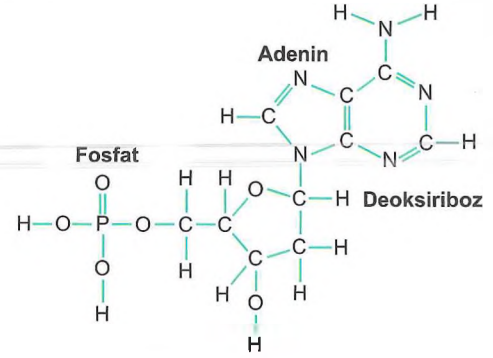


Şekil 3-2 Genin çift sarmallı heliks yapısı izlenmektedir. Dıştaki sarmallar fosforik asit ve bir şeker olan deoksiribozdan oluşmuştur. Heliksin iki zincirini birbirine bağlayan iç kısımda bulunan moleküller pürin ve pirimidin bazlarıdır; bunlar genin “şifre”sini belirlerler.

asitlerdir. Şekil 3-4’te deoksiadenilik asidin kimyasal yapısı izlenmektedir. Şekil 3-5’te de DNA’yı oluşturan dört temel nükleotidin basit sembolleri görülmektedir.

Birbirlerine Gevşekçe Bağlanmış Olan İki DNA Sarmalını Oluşturan Nükleotidlerin Organizasyonu. Şekil 3-6’da DNA’nın çift sarmal zincirini oluşturmak üzere çok sayıdaki nükleotidin birbirine bağlanma şekli gösterilmiştir. Bu iki sarmal zincirin dönüşümlü olarak birbirine gevşek çapraz bağlar ile bağlandığı Şekil 3-6’nın merkezinde yer alan kesik çizgilerle belirtilmiştir. Fosforik asit ve deoksiriboz moleküllerinin birbirlerini

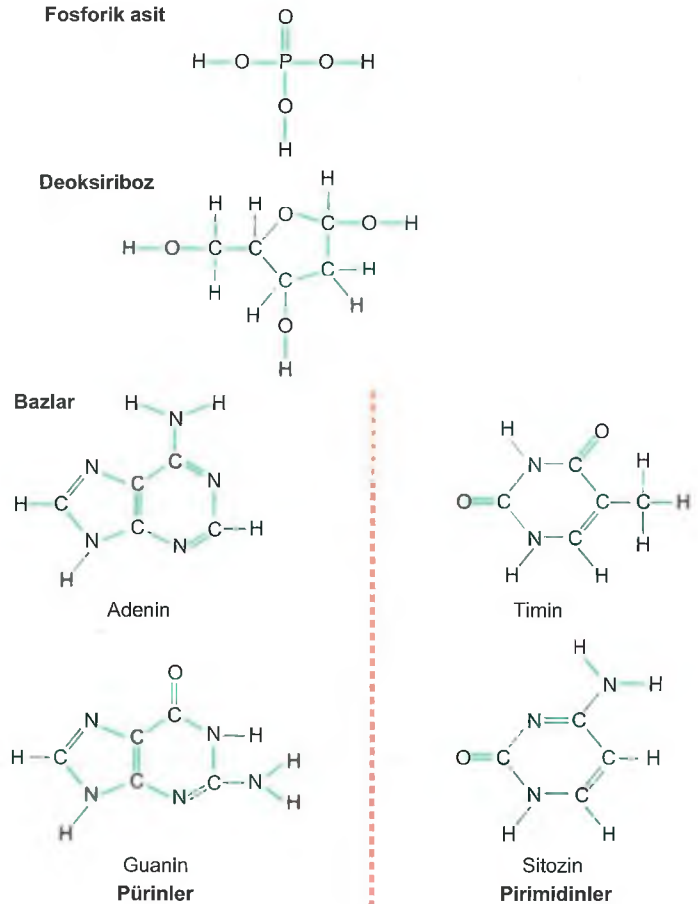
Şekil 3-3 DNA’nın temel yapı taşları.

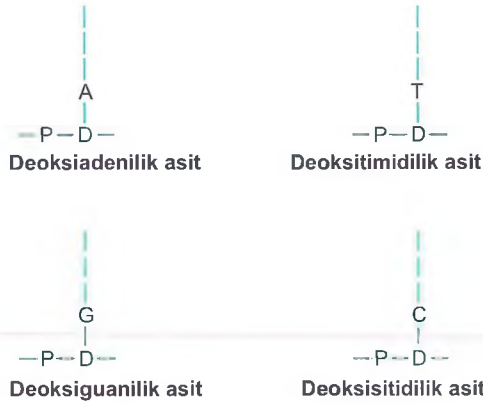


Şekil 3-4 DNA’yı oluşturan nükleotidlerden biri olan deoksiadenilik asit.

izleyerek yer aldıklarına ve böylece her bir DNA sarmalının iskeletini oluşturdıklarına dikkat ediniz. Pürin ve pirimidin bazları deoksiribozun kenarına bağlanmışlardır. Ayrıca pürin ve pirimidin temel molekülleri arasında şekilde kesik çizgilerle gösterilen gevşek *hidrojen bağları* bulunmaktadır. Bu bağlar DNA çift zincir sarmalının karşılıklı zincirlerini bir arada tutmaktadır. Ancak şu noktalara dikkat edilmesi gerekir:

1. Bir zincirde bulunan ve bir pürin bazı olan *adenin’in* her biri, her zaman diğer zincirde bulunan bir pirimidin bazı olan *timine* bağlanmaktadır.
2. Bir pürin bazı olan *guanin’in* her biri ise her zaman pirimidin bazı olan *sitozine* bağlı bulunmaktadır.





Şekil 3-5 DNA'yı oluşturmak üzere birleşen dört nükleotidin sembolleri. Her nükleotit fosforik asit (P), deoksiriboz (D) ve dört nükleotid bazdan birini içerir. Bu bazlar: A, adenin; T, timin; G, guanin; veya C, sitozin'dir.

Böylece, Şekil 3-6'da gösterildiği gibi tamamlayıcı baz çiftlerin dizisi CG, CG, GC, TA, CG, TA, GC, AT ve AT düzenindedir. Hidrojen bağlarının gevşekliği nedeniyle hücre işlevleri sırasında birçok kez olduğu gibi bu çok gevşek hidrojen bağları sarmaldaki çift zincirin birbirinden kolaylıkla ayrılmasını sağlar.

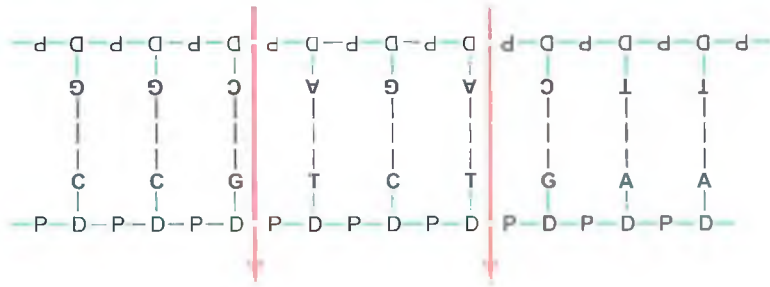
Şekil 3-6'da görülen DNA'ya özel fiziksel biçiminin

verilebilmesi için birinin sadece zincirin iki ucundan tutup bükerek heliks şeklini vermesi yeterlidir. Şekil 3-2'de görülen DNA molekülünün her tam dönüş yapan heliks kıvrımında on nükleotid çifti yer almıştır.

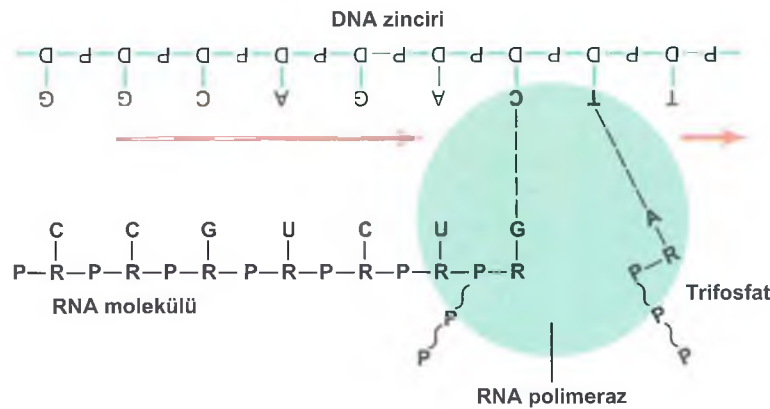
Genetik Şifre

DNA zincirinin önemi, hücre içindeki proteinlerin oluşumunu kontrol etme yeteneğinden ileri gelmektedir. Bu görevi *genetik şifre* ile yapmaktadır. Bir DNA molekülünün iki zinciri Şekil 3-7'de üstte görüldüğü gibi birbirinden ayrılırsa, her bir zincirin yanında bulunan ve birbirleriyle eşleşen pürin ve pirimidin bazları açığa çıkar. Genetik şifreyi oluşturan, bu eşleşen bazlardır.

Genetik şifre, ardı sıra dizilen baz "üçlüler"inden oluşur; ardışık üç baz bir *şifre kelimesini* oluşturur. Bu ardışık üçlüler hücre içinde sentezlenecek olan protein molekülündeki amino asitlerin diziliş düzenini kontrol ederler. Şekil 3-6'da DNA molekülünün üst zinciri soldan sağa doğru okunduğunda GGC, AGA, CTT olarak genetik şifreyi taşıdığı ve üçlülerin oklarla birbirlerinden ayrıldıklarına dikkat ediniz. Şekil 3-7 ve Şekil 3-8'de bir-biri ardı sıra dizili olan bu üç üçlünün her biri sırası ile *prolin*, *serin* ve *glutamik asit* gibi üç amino asitin yeni oluşan bir protein molekülü içindeki yerleşiminden sorumlu olduğunu görüyoruz.



Şekil 3-6 DNA'nın çift sarmallı zincirinde deoksiriboz nükleotidinin yerleşim düzeni.



Şekil 3-7 Riboz nükleotidlerinin bir DNA zinciri ile birleşerek genetik şifreyi genden sitoplazmaya taşıyan bir RNA molekülünü oluşturması. *RNA polimeraz* enzimi DNA zinciri boyunca hareket ederek RNA molekülünü oluşturur.



Şekil 3-8 Üç RNA "kodonu" -CCG, UCU ve GAA- gösteren bir RNA molekülünün parçası. Bunlar büyümekte olan RNA zincirine sırası ile *prolin*, *serin* ve *glutamik asit* amino asitlerini bağlanmalarını kontrol ederler.

Hücre Çekirdeğinde Bulunan DNA Şifresinin Hücre Sitoplazmasındaki RNA'ya Aktarılması-Kopyalama İşlemi

Hücre işlevlerinin pek çoğu da sitoplazmada gerçekleşirken DNA hücre çekirdeğinde yer alır. DNA'nın hücre çekirdeğinde yer alması, DNA genin sitoplazmadaki kimyasal reaksiyonları kontrol ettiği anlamındadır. Bu kontrol başka bir nükleik asit olan ve yapımı çekirdekte bulunan DNA tarafından kontrol edilen ribonükleik asit (RNA) aracılığı ile başarılmaktadır. Şekil 3-7'de gösterildiği gibi şifre, RNA'ya aktarılır, bu işleme *transkripsiyon* (kopyalama) adı verilir. Daha sonra RNA çekirdek porlarından difüzyonla sitoplazmaya geçerek burada protein sentezini kontrol eder.

RNA Sentezi

RNA sentezi esnasında DNA molekülüne ait iki zincir geçici olarak ayrılır. Daha sonra bu iki zincirden bir tanesi, RNA molekülünün sentezi için şablon olarak kullanılır. DNA'daki şifre üçlüleri RNA'daki *tamamlayıcı* üçlü şifre yapılarının oluşmasını sağlar. RNA'daki üçlülere (*kodon* adı verilir) sitoplazmada sentezlenecek olan proteinlerde yer alan amino asitlerin dizilişini kontrol etmektedir.

RNA'nın Temel Yapı Taşları. RNA'nın yapısını oluşturan yapı elemanları iki farklılığın dışında hemen hemen DNA'nın aynıdır. Bu farklılığın birincisi, bir şeker olan deoksiribozun RNA'nın yapısında yer almamasıdır. Onun yerine, bileşimine fazladan hidrojen iyonu eklentisi ile hafifçe farklı başka bir şeker olan *riboz* bulunmaktadır. İkinci olarak, timin yerine başka bir pirimidin olan *urasil* geçmiştir.

RNA Nükleotidlerinin Oluşumu. Daha önce DNA sentezinde tarif edilenin tıpatıp aynı olacak şekilde temel RNA yapı elemanları *RNA nükleotidlerini* oluşturur. Burada da tekrar dört farklı nükleotid RNA sentezi için kullanılır. Bu nükleotidler baz olarak *adenin*, *guanin*, *sitozin* ve *urasil* içerirler. Dikkat edilirse bir istisna dışında, yani timin yerine başka bir pirimidin olan urasil'in geçmesi dışında bütün bunlar DNA bazları ile aynıdır.

RNA Nükleotidlerinin "Aktivasyonu". RNA sentezinin bundan sonraki basamağı aşaması RNA nükleotidlerin *RNA polimeraz* tarafından "aktive" edilmesidir. Bu her bir nükleotidde iki fosfat kökünün ilave edilmesi ile yani trifosfatların oluşması ile gerçekleşmektedir. (Şekil 3-7'de RNA zincirinin oluşması sırasında sağ uçta iki RNA nükleotidi izlenmektedir). Hücre içindeki ATP'den sağlanan *yüksek enerjili fosfat bağları* ile son iki fosfat nükleotide bağlanır.

Bu aktivasyon işlemi sonucunda ATP'den açığa çıkan büyük miktardaki enerji ile yeni oluşan RNA zincirinin

sonuna her bir yeni RNA nükleotidinin eklenmesi için gerekli olan kimyasal reaksiyonların başlatılması sağlanır.

DNA Zincirinin Kalıp Olarak Alınıp Aktive Edilmiş Nükleotidlerden RNA Zincirinin Biraraya Getirilmesi-"Kopyalama" İşlemi

RNA molekülünün birleşmesi, Şekil 3-7'de gösterildiği gibi *RNA polimeraz* enziminin etkisi ile gerçekleşir. Bu büyük protein enziminin, RNA molekülünü oluşturabilmesi için çok sayıda işlevsel niteliğinin bulunması gerekir. Bu nitelikler şunlardır:

1. DNA zincirinin başlangıç geninin hemen önündeki nükleotid dizisine başlatıcı (*promoter*) adı verilir. RNA polimeraz bu başlatıcıyı tanıyacak uygun tamamlayıcı yapıdadır ve ona bağlanır. Bu RNA molekülünün oluşumunun başlaması için gerekli ilk adımdır.
2. RNA polimeraz promotere bağlandıktan sonra DNA sarmalının yaklaşık iki dönüşlük bölümünün düzleşip iki zincirin birbirinden ayrılmasına neden olur.
3. Polimeraz daha sonra DNA zinciri boyunca hareket eder ve hareketin her aşamasında geçici olarak iki DNA zincirini gevşetip birbirinden ayırır. Polimeraz zincir boyunca hareket ederken oluşan RNA zincirinin sonuna yeni oluşmuş olan RNA nükleotidlerini ilave eder. Bu işlem aşağıdaki aşamalarda gerçekleşir:
 - a. İlk olarak nükleoplazma içinde DNA zincirinin sonundaki bazlar ile RNA nükleotidlerinin bazları arasında hidrojen bağları oluşturur.
 - b. Daha sonra RNA polimeraz bu RNA nükleotidlerinin her birinde bulunan üç fosfat kökünden ikisinde fosfat bağını kırar. Kırılan yüksek-enerjili fosfat bağından büyük miktarda enerjinin serbestlenmesine neden olur. Serbestlenen bu enerji büyüyen RNA zincirinin ucunda yer alan riboz ile nükleotid üzerinde geri kalan fosfat arasında kovalan bağları oluşturur.
 - c. RNA polimeraz DNA geninin sonuna geldiğinde, *zincir-sonlandırıcı dizi* adı verilen yeni bir DNA nükleotid dizisiyle karşılaşır. Bu, polimerazın DNA zincirinden ayrılmasına neden olur. Polimeraz, daha sonra RNA zincirlerini oluşturmak üzere tekrar tekrar kullanılabilir.
 - d. DNA'nın kendi tamamlayıcı DNA zinciri ile tekrar bağlar oluşturmaya yüksek derecede yatkınlığı olduğundan yeni RNA dizisi oluşurken DNA şablonu ile olan gevşek hidrojen bağları koparılır. Böylece DNA'dan uzaklaştırılmaya zorlanan RNA zinciri nükleoplazmaya serbestlenir.

Böylece DNA zincirinde bulunan şifre sonuçta *tamamlayıcı* RNA zinciri şeklinde aktarılır. Riboz nükleotid bazları her zaman deoksiriboz bazları ile aşağıda izleneceği şekilde bileşimler oluşturur:

DNA Bazı	RNA Bazı
guanin	sitozin
sitozin	guanin
adenin	urasil
timin	adenin

Dört Farklı Tip RNA. Birbirinden farklı dört tip RNA vardır. Her tipteki RNA tamamen birbirinden farklı ve bağımsız olarak protein yapımında rol oynar:

1. **Haberci RNA (mRNA);** protein yapımını kontrol etmek için sitoplazmaya genetik şifreyi taşır.
2. **Taşıyıcı RNA (tRNA);** birleştirici protein molekülünün yapımında kullanılmak üzere aktive edilmiş amino asitleri ribozomlara taşır.
3. **Ribozomal RNA,** yaklaşık 75 farklı protein ile birlikte *ribozomları* oluşturur. Ribozomlar fiziksel ve kimyasal yapılar olarak, üzerlerinde protein moleküllerinin bir araya getirildiği yerlerdir.
4. **Mikro RNA (miRNA)** gen kopyalanmasını ve taşınmasını düzenleyebilen, tek zincir halinde 21-23 nükleotid içeren RNA molekülüdür.

Haberci RNA-Kodonlar

Haberci RNA molekülleri sitoplazmada uzun ve tek sarmal RNA zincirleri biçiminde ve süspansiyon halinde bulunur. Bu moleküller sayıları birkaç yüzden birkaç bine kadar değişen eşlenmemiş nükleotid zincirinden oluşmaktadır. Bunlar DNA genindeki şifre üçlüsüne tıpatıp benzeyen tamamlayıcı şifreleri yani *kodonları* taşırlar. Şekil 3-8 haberci RNA molekülünün küçük bir bölümünü göstermektedir. Kodonları CCG, UCU ve GAA'dır. Bu kodonlar amino asitlerden prolin, serin ve glutamik asidi oluştururlar. Şekil 3-7'de bu kodonların DNA molekülünden RNA molekülüne aktarılması görülmektedir.

Farklı Amino Asitler İçin RNA Kodonları: Tablo 3-1 protein molekülü içinde yer alan 22 amino asitin RNA kodonlarını göstermektedir. Amino asitlerden çoğunun birden fazla kodon ile temsil edildiği görülmektedir; bir kodon protein molekülünün üretiminin başlaması için "başla" işaretini verirken, üç kodon protein molekül üretimini sonlandırmaktadır. Tablo 3-1'de bu iki tip ko-

Tablo 3-1. Amino asitler için Başla ve Dur RNA kodonları.

Amino Asit	RNA Kodonları					
Alanin	GCU	GCC	GCA	GCG		
Arginin	CGU	CGC	CGA	CGG	AGA	AGG
Asparagin	AAU	AAC				
Aspartik asit	GAU	GAC				
Sistein	UGU	UGC				
Glutamik asit	GAA	GAG				
Glutamin	CAA	CAG				
Glisin	GGU	GGC	GGA	GGG		
Histidin	CAU	CAC				
İzolösin	AUU	AUC	AUA			
Lösin	CUU	CUC	CUA	CUG	UUA	UUG
Lizin	AAA	AAG				
Metiyonin	AUG					
Fenilalanin	UUU	UUC				
Prolin	CCU	CCC	CCA	CCG		
Serin	UCU	UCC	UCA	UCG	AGC	AGU
Treonin	ACU	ACC	ACA	ACG		
Triptofan	UGG					
Tirozin	UAU	UAC				
Valin	GUU	GUC	GUA	GUG		
Başla (ZB)	AUG					
Dur (ZS)	UAA	UAG	UGA			

ZB, zincir-başlatan; ZS, zincir-sonlandıran.

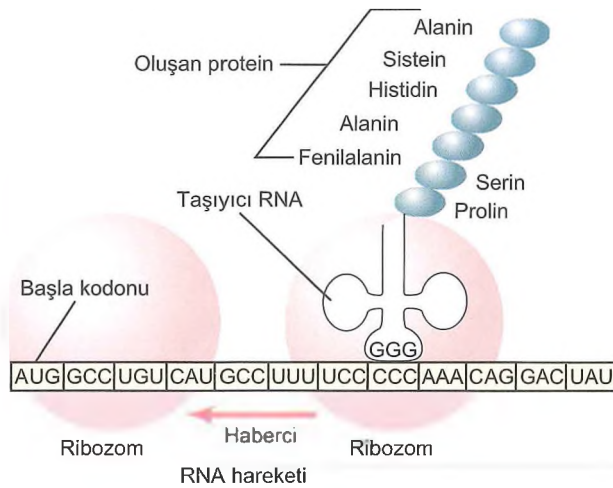
dondan “zincir-başlatan” ZB ile, “zincir-sonlandıran” ZS ile gösterilmiştir.

Taşıyıcı RNA-Antikodonlar

Protein sentezinde temel rol oynayan başka bir RNA tipine *tRNA* adı verilmektedir. Bu adın verilmesinin nedeni protein molekülleri sentezlenirken, protein molekülleri-ne amino asit moleküllerinin *tRNA*’lar tarafından taşınmalarıdır. Her tipteki *tRNA* özgül olarak protein yapısına girecek 20 amino asitten biri ile birleşir. Daha sonra *tRNA*’lar, protein molekülleri oluşurken özgül tipteki amino asitleri ribozomlara ileten taşıyıcı görevi yaparlar. Ribozomlar içinde özgül tipteki taşıyıcı RNA’nın her biri mRNA üzerinde bulunan özel şifreyi tanır. Daha sonra tarif edileceği gibi uygun amino asit, yeni oluşmakta olan protein molekül zincirinde kendisine uyan, uygun yere bırakılır.

Yaklaşık olarak, yalnızca 80 nükleotitten oluşan taşıyıcı RNA karşılaştırılacak olursa mRNA’ya oranla göreceli olarak daha küçüktür. Kıvrılmış nükleotid zinciri tıpkı Şekil 3-9’da gösterildiği gibi yonca yaprağı görünümündedir. Molekülün bir ucunda her zaman mutlaka bir adenilik asit bulunur; bu taşınan amino asitin, adenilik asitteki riboz grubunun bir hidroksiline bağlanmasını sağlar.

Taşıyıcı RNA’nın fonksiyonu protein zincirini oluşturmak için özgül amino asiti bu zincire bağlamak olduğundan, her *tRNA* tipinin aynı zamanda mRNA’daki özgül kodon için özelleşmesi esastır. Taşıyıcı RNA’daki özgül şifre *antikodon* adı verilen karşısındaki nükleotit baz üçlüsündeki şifreyi tanımasını sağlar. Antikodon *tRNA* molekülünün yaklaşık olarak ortasında bulunur (Şekil 3-9’da gösterildiği gibi yonca yaprağı şeklinin alt tarafındadır.). Protein moleküllerinin oluşumu sırasında antikodon bazları mRNA’nın kodon bazlarına gevşek hidrojen bağları ile tutunur. Böylece, mRNA zinciri



Şekil 3-9 Haberci RNA zinciri iki ribozom arasında hareket etmektedir. Sağ taraftaki ribozomda gösterildiği gibi her “kodon” geçişinde büyüyen protein zincirine bir amino asit eklenir. Taşıyıcı RNA molekülü her bir özgül amino asiti yeni oluşan proteine taşır.

üzerinde belirli amino asitler birbiri ardı sıra sıralanarak yeni oluşan protein molekülünde uygun olan amino asit dizisini oluştururlar.

Ribozom RNA’sı

Hücredeki üçüncü tipteki RNA, ribozomal RNA’dır; *ribozomun* yaklaşık yüzde 60’ını oluşturur. Ribozomun geri kalan kısmı hem yapısal proteinleri, hem de protein molekülü yapımı için gerekli enzimleri içeren 75 tip proteinden oluşmuştur.

Ribozomlar, sitoplazma içinde üzerinde protein moleküllerinin sentez edildiği temel fiziksel yapılardır. Ribozomlar daima diğer iki tip RNA ile birlikte çalışır: *tRNA*, yapılan protein molekülüne eklenmek üzere amino asitleri ribozoma taşırken *mRNA* üretilen her bir özgül protein tipindeki doğru amino asit sıralaması için gerekli bilgiyi de sağlar.

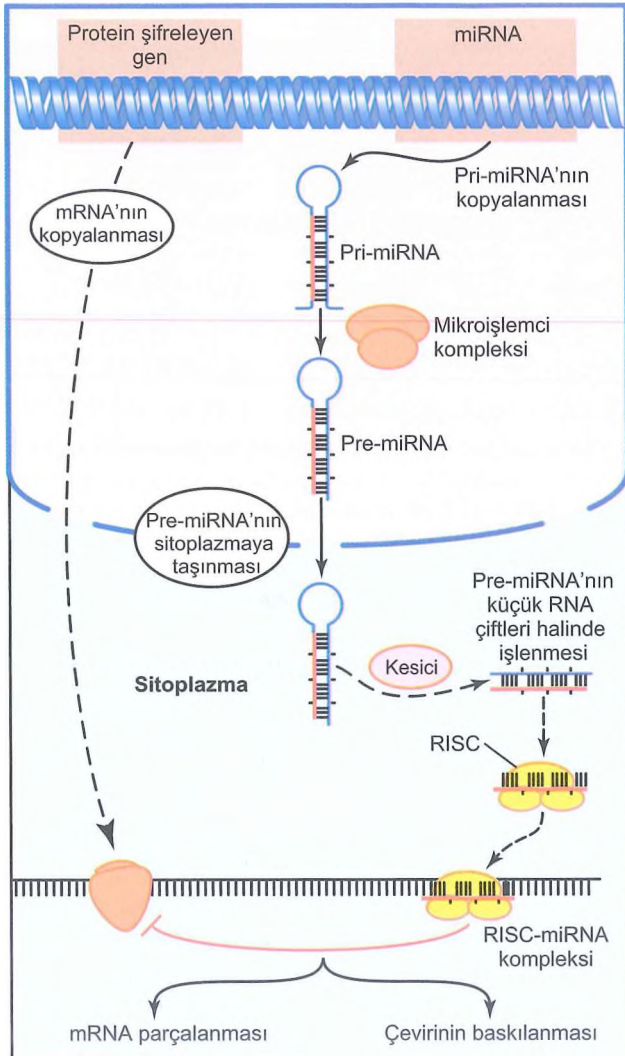
Böylece ribozomlar, içlerinde protein moleküllerinin oluştuğu adeta bir fabrika gibi çalışırlar.

Ribozomların Çekirdekçik İçinde Oluşumu. Ribozomal RNA’ları oluşturan DNA genleri, çekirdek içindeki beş kromozom çiftine yerleşmiştir. Bu kromozomların her biri bu özel genlerin çok sayıda eş değer kopyalarını taşımaktadır. Bunun nedeni hücre işlevi için büyük miktarda ribozomal RNA’ya gereksinim olmasıdır.

Ribozomal RNA oluşurken, kromozomlara bitişik olarak uzanan özelleşmiş bir yapı olan çekirdekçikte RNA’lar biriktirilir. Çok miktarda protein sentezleyen hücrelerde olduğu gibi, hücrede fazla miktarda ribozomal RNA sentezlenmekte ise çekirdekçik büyür. Hücre içinde protein sentezi çok azaldığında ise çekirdekçik çok küçülerek adeta görünmez olur. Ribozomal RNA özellikle “ribozom proteinlerinin” birleşerek, ilkel ribozom alt birimleri olan granüler yapılar haline getirildiği çekirdekçikte özgül olarak işlenir. Bu alt üniteler daha sonra çekirdekçikten serbestleşip ayrılır ve çekirdek kılıfının geniş porlarından geçerek sitoplazmanın her tarafına taşınır. Alt birimlerin sitoplazmaya girmelerinden sonra bunlar olgun, işlevsel ribozomları oluşturmak üzere bir araya gelirler. Hücre çekirdeği olgun ribozomları taşımadığından protein sentezi hücre çekirdeğinde değil sitoplazmada gerçekleşir.

MikroRNA

Hücredeki dördüncü tip RNA, *miRNA*’dır. Bunlar gen kopyalanmasını düzenleyen kısa (21-23 nükleotid) tek zincir RNA parçalarıdır (Şekil 3-10). *miRNA*’lar genin DNA’sını kopyalayan şifreyi taşır ancak bunu proteinlere aktarmazlar. Bu yüzden sıklıkla *şifre oluşturmayan* RNA olarak tanımlanırlar. *miRNA*’lar hücre tarafından, mRNA’ların tamamlayıcı molekülleri olarak işlenip gen ekspresyonunu azaltıcı etki gösterirler. Genlerin birincil çeviricileri olan ve *pri-mi RNA*’lar şeklinde adlandırılan daha uzun birincil öncül RNA’ların işlenmesi *miRNA*’ların özel işlenme sürecinde yer alır. *Pri-miRNA*’lar hücre çekirdeği içinde *mikroişlemci kompleks* tarafından işlenerek sap-halka



Şekil 3-10 Gen ekspresyonunun mikroRNA (miRNA) tarafından düzenlenmesi. Genin birincil kopyalama işlemi hücre çekirdeği içinde mikroişlemci kompleks tarafından uyarılan bir genin etkisi ile pri-miRNA'lardan pre-miRNA'ları oluşturulur. Pre-miRNA'lar daha sonra sitoplazmada kesici yardımı ile ileri işleme tabi tutulur. Kesici, RNA ile uyarılan susturucu kompleks (RISC) oluşumuna yardımcı olan ve miRNA oluşmasını sağlayan bir enzimdir. Bu miRNA'lar, RNA'nın tamamlayıcı bölgesine bağlanarak ve çevrilmeyi baskılayarak veya mRNA'nın ribozoma çevrilmesinden önce mRNA'nın parçalanmasını artırarak gen ekspresyonu işlemini düzenler.

şeklinde 70 nükleotitten oluşan *pre-miRNA*'lara dönüştürülür. Daha sonra bu *pre-miRNA*'lar hücre sitoplazmasında özel bir *kesici enzim* yardımı ile işlenir. Bu enzim *RNA ile indüklenen sessizleştirici kompleksin* (RNA-induced silencing complex) (RISC) bağlanmasına ve miRNA oluşumuna neden olur.

Gen yapımı miRNA'lar tarafından düzenlenir. Bunun için miRNA'lar RNA'ların tamamlayıcı bölgesine bağlanır ve ribozomlar tarafından çevrilmeden önce mRNA'nın baskılanmasını veya parçalanmasını hızlandırır. Hücre işlevlerinin normal düzenlenmesinde miRNA'ların önemli rol oynadığına ve kanser ve kalp hastalıklarının miRNA işlevlerinde değişiklikler ile ilişkili olduğuna inanılmaktadır.

Diğer bir mikroRNA tipi ise *küçük müdahaleci* veya *susturucu RNA* (siRNA) (small interfering RNA)'dır. siRNA'lar özgül genlerin yapımını engelleyen 20-25 nükleotid uzunluğunda kısa çift zincirli RNA'lardır. Bunlar mikroişlemci kompleks tarafından çekirdekte işlenmelerin engellenmesini sağlamak amacı ile tasarlanmışlardır. Bu siRNA'lar sitoplazmaya girdikten sonra RISC susturma kompleksini aktifleştirerek mRNA kopyalanmasını engellerler. siRNA'lar genin içinde herhangi bir özgül dizilenme biçiminde şekillendirilerek her gen dizilimine uygun hale getirilebildiklerinden nükleotid dizilimi bilinen herhangi bir genin susturulması için kullanılabilirler. Bazı araştırmacılar siRNA'ların tedavi amacıyla genlerin susturulması ile hastalıkların patofizyolojisinin araştırılmasında kullanılabileceğini öne sürmektedir.

Ribozomlar Üzerinde Protein Oluşumu-“Çeviri” İşlemi

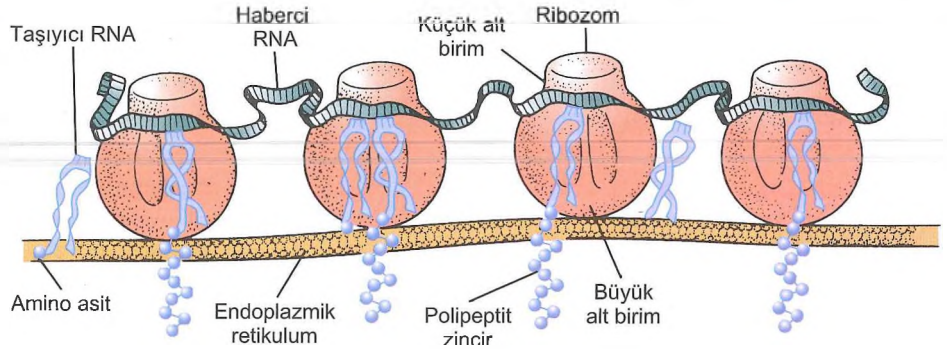
Bir haberci RNA molekülü bir ribozomla bağlantı kurduğu zaman, RNA baz dizisi tarafından daha önceden belirlenmiş “ zincir-başlatan” kodon adı verilen özelleşmiş RNA molekülünden başlayarak ribozom boyunca hareket eder. Daha sonra Şekil 3-9'da gösterildiği gibi haberci RNA ribozom boyunca hareket ederken protein molekülünü oluşturur. Bu işleme çeviri (*translation*) adı verilir. Böylece, teypteki bandın hareketi sırasında okunmasına benzer şekilde haberci RNA'daki şifrenin ribozom tarafından “okunması” sağlanır. Daha sonra ‘zinciri sonlandır’ veya ‘dur’ şifresi kayarak ribozomun üzerinden geçerken, protein molekülünün yapımının sona erdiği işareti alınır ve protein molekülü sitoplazma içine serbestlenir.

Poliribozomlar. Tek bir haberci RNA molekülü aynı anda farklı ribozomlarda birden fazla protein molekülünü oluşturabilir, çünkü RNA sarmalı ilk ribozomu terk ederken Şekil 3-9'un sol alt tarafında ve Şekil 3-11'de gösterildiği gibi birbirini izleyen ribozomlara geçebilir. Her bir ribozomdaki protein moleküllerinin oluşumu farklı olgunluk aşamalarındadır. Sonuç olarak sıklıkla ribozom kümeleri oluşur. Tek bir haberci RNA üzerine 3-10 ribozom aynı anda tutunmaya başlar ve oluşan bu ribozom kümeleri *poliribozomlar* olarak adlandırılır.

Burada özellikle işaret edilmesi önemli olan, haberci RNA'nın herhangi bir ribozomda protein molekülü oluşumuna sebep olabileceğidir: yani belirli tipteki proteinlerin yapımı için özel bir ribozom yoktur. Ribozomlar kimyasal reaksiyonların yer aldığı basit fiziksel üretim yapılarıdır.

Çok Sayıda Ribozomun Endoplazmik Retikulumda Tutunması. Bölüm 2'de birçok ribozomun endoplazmik retikulumda tutunduğuna değinilmişti. Bunun nedeni, oluşan protein moleküllerinin başlangıç ucunda, endoplazmik retikulum üzerindeki özel reseptörlere hızla bağlanan amino asit dizilerinin bulunmasıdır; bu durum moleküllerin, retikulum duvarına penetre olmalarına ve

Şekil 3-11 Ribozomların fiziksel yapısı ve protein molekülünün oluşumu sırasında haberci RNA, taşıyıcı RNA ve endoplazmik retikulum ile işlevsel ilişkisi görülmektedir (Dr. Don W.Fawcett'in izniyle, Montana).



endoplazmik retikulum matriksine girmelerine neden olur. Ribozomların, endoplazmik retikuluma doğru çekilip matrikse girdiği retikulum bölgelerinde granüler bir görünüm oluşurken bu sırada ribozom tarafından protein molekülünün yapımı hala devam etmektedir.

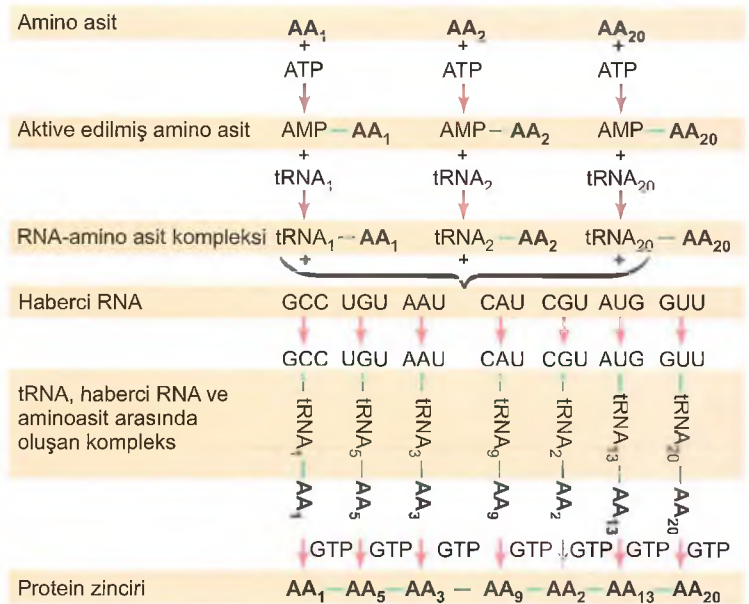
Şekil 3-11'de haberci RNA ile ribozom arasında işlevsel işbirliği ve ribozomların endoplazmik retikulum zarına tutunmaları görülmektedir. Aynı haberci RNA zincirine cevap olarak birçok ribozomda çeviri işleminin aynı zamanda yapıldığına dikkat ediniz. Dikkat çekici bir diğer nokta da, yeni oluşan polipeptit (protein) zincirlerinin endoplazmik retikulum zarından endoplazmik matrikse geçişleridir.

Burada işaret edilmesi gereken bir başka önemli nokta da, bez yapısındaki hücrelerde çok miktarda protein içeren salgı vezikülleri oluşması dışında, ribozomlarda oluşan proteinlerin çoğunun endoplazmik retikulum yerine doğrudan sitozole serbestlenmesidir. Bu proteinler hücrenin kendi iç yapısal proteinleri ve enzimlerdir.

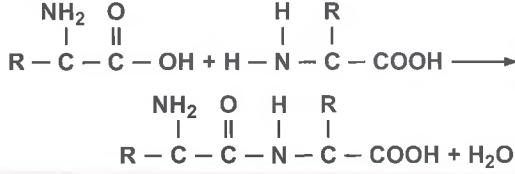
Protein Sentezinin Kimyasal Basamakları. Protein molekülünün sentezinde görülen bazı kimyasal olaylar Şekil 3-12'de gösterilmiştir. Bu şekilde AA₁, AA₂ ve AA₂₀ ile işaret edilen birbirinden farklı üç amino asitin temsili

tepkimleri görülmektedir. Bu tepkime basamakları sırası ile şu şekildedir: (1) Yüksek enerjili iki fosfat bağlarının açığa çıktığı ATP ile amino asitin birleşip *adenozin monofosfat ile amino asit kompleksinin* oluştuğu kimyasal tepkime sırasında her amino asit *aktifleşir*. (2) Aktifleştirilen amino asit fazladan bir enerjiye sahiptir ve kendi özgül taşıyıcı RNA'sı ile birleşerek bir *amino asit-tRNA kompleksi* yaparken aynı zamanda adenozin monofosfatı serbestleştirir. (3) Amino asit kompleksini taşıyan taşıyıcı RNA, ribozom molekülündeki haberci RNA molekülü ile bağlantı kurar. Burada taşıyıcı RNA'nın antikodonu haberci RNA'nın özgül kodonuna geçici olarak tutunarak protein molekülünü oluşturmak için, amino asiti dizide uygun yere yerleştirir. Daha sonra ribozomda bulunan proteinlerden biri olan *peptidil transferaz* enziminin etkisi ile birbirini izleyen amino asitler arasında *peptit bağları* oluşur, böylece protein zincirine yapılan yavaş fakat devamlı eklemelerle zincir uzar. Bu kimyasal olaylar, ilave olarak iki yüksek enerjili fosfat bağının enerjisine ihtiyaç gösterir. Protein zincirine her bir amino asitin eklenmesi için, toplam olarak dört yüksek enerjili bağın kullanılması gerekmektedir. Bu nedenle hücrede en çok enerji tüketen işlemlerin başında proteinin hücre içi sentezi gelmektedir.

Şekil 3-12 Bir protein molekülünün oluşmasında görülen kimyasal olaylar.



Peptit Bağlantısı. Protein zincirinde yer alan ve birbirini izleyen amino asitler birbirlerine aşağıdaki tipik tepkimeyle bağlanırlar:



Bu kimyasal tepkimede birinci amino asitin COOH bölümünden hidroksil kökü (OH⁻) ayrılırken, diğer amino asitin NH₂ bölümünden de (H⁺) iyonu ayrılmaktadır. Bu ayrılanlar birleşerek suyu oluştururken yan yana bulunan iki amino asitin üzerinde yer alan reaktif bölgeler birleşerek bir tek molekül oluştururlar. Bu işleme *peptit bağlantısı* adı verilir. Bundan sonra eklenecek her bir amino asit için ilave yeni peptit bağları oluşur.

Hücrede Diğer Maddelerin Sentezi

Daha önce anlatıldığı şekilde oluşan binlerce protein enzimi, hücredeki bütün öteki kimyasal tepkimeleri kontrol eder. Bu enzimler lipidlerin, glikojenin, pürinlerin, primidinlerin ve diğer yüzlerce maddenin sentezini sağlarlar. Karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmaları ile bu sentez işlemleri arasındaki ilişki Bölüm 67-69 arasında tartışılmıştır. Bütün bu maddeler sayesinde hücrelerin birçok fonksiyonları yapılabilmektedir.

Hücrede Biyokimyasal Aktivite ve Genetik İşlevlerin Kontrolü

Buraya kadar yapılan tartışmalarda, hücrenin hem fiziksel hem de kimyasal işlevlerinin genler tarafından kontrol edildiği açıkça ortaya konulmuştur. Bununla birlikte, genin kendi aktivitesinin bile kontrol edilmesi gerekmektedir. Aksi halde hücrenin bazı kısımları çok büyüyebilir veya kimyasal reaksiyonların abartılı etkisi ile hücreyi ölüme götürebilir. Her hücrede, hücre işlevlerinin adım adım ilerlemesini sağlayacak olan güçlü bir iç geribildirim kontrol mekanizması vardır. Böylece hücre içinde çeşitli işlevlerin birbiri ardı sıra düzenli bir şekilde ilerlemesi sağlanır. Her bir gen için (yaklaşık 30.000'den fazla gen vardır) en az bir tane böyle bir geribildirim kontrol mekanizması vardır.

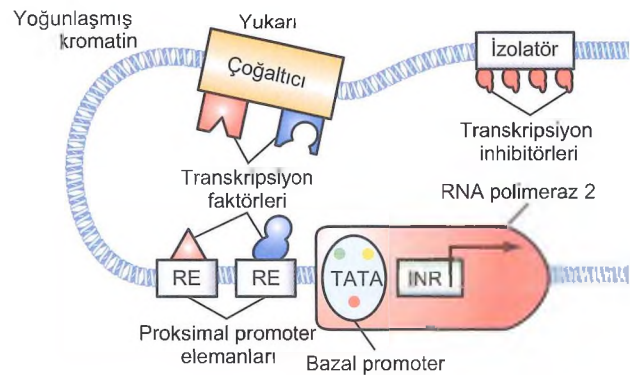
Temelde hücrenin biyokimyasal aktivitesini kontrol eden iki yöntem bulunmaktadır: (1) *genetik düzenleme*, genlerin aktivasyon derecesinin ve gen ürünlerinin oluşumunun kendisi tarafından kontrol edilmesi ve (2) *enzim düzenleme*, hücre içinde oluşan enzimlerin aktivite düzeylerinin kontrol edilmesidir.

Genetik Düzenleme

Genetik düzenleme veya *gen ekspresyonunun* düzenlenmesi, çekirdekteki genetik şifrenin kopyalanmasından sitoplazma içinde protein oluşumuna kadar geçen tüm süreci kapsar. Genetik düzenleme, tüm canlı organizmalara

rın çevresel değişikliklere uyum sağlamasına yarar. Birbirinden farklı hücre, doku, organlara sahip hayvanlardaki gen ekspresyonunun farklı düzenlenmesi pek çok farklı hücre tiplerinin her biri için özgün olan işlevin yerine getirilmesini sağlar. Her ne kadar kardiyak miyosit ile böbrek tübül epitel hücresi aynı genetik şifreyi taşırlarsa da kardiyak hücrede ifade edilen pek çok gen böbrek hücresinde eksprese edilmez. Gen "ekspresyonunun" ölçütü, ne kadar gen ürününün (proteinin) olduğudur, çünkü proteinler genler tarafından taşınan özgül hücre işlevini belirler. Gen ekspresyonunun düzenlenmesi transkripsiyonun, RNA'nın işlenmesi, genin çevirisi (translasyon) yollarının herhangi bir evresinde gerçekleşebilir.

Promoter Gen Ekspresyonunu Kontrol Eder. Hücre proteinlerinin sentezi kompleks bir süreç olup, DNA'nın RNA'ya kopyalanması ile başlar. DNA transkripsiyonu genin promoter bölgesinde bulunan düzenleyici elementler tarafından kontrol edilir (Şekil 3-13). Tüm memeliler dahil olmak üzere ökaryotlarda bazal promoter bölgesi *TATA kutusu* (TATA box) olarak adlandırılan yedi baz (TATAAAA) diziliminden, *TATA bağlayıcı protein* (TBP) (TATA binding protein)'nin bağlanma bölgesi ve *transkripsiyon faktör IID kompleksi* olarak adlandırılan diğer önemli *transkripsiyon faktörlerinden* oluşur. Transkripsiyon faktör IID kompleksine ilaveten bu bölge transkripsiyon faktör IIB'nin DNA'nın RNA'ya transkripsiyonunu kolaylaştırmak üzere DNA ve RNA polimeraz 2'ye bağlandığı yerdir. Bu bazal promoter bölgesi bütün protein şifreleyen genlerde bulunur ve polimeraz enziminin RNA sentez amacı ile DNA üzerinde hareket etmeden önce mutlaka bağlanması gereken promoter gen bölgesidir. *Yukarı promoter* (upstream promoter) bölgesi transkripsiyon başlama bölgesinin daha üst kısmında yer alır ve bazal promotere bağlı proteinlerle etkileşerek transkripsiyonu etkileyebilen pozitif ve negatif transkripsiyon faktörleri için çeşitli bağlanma bölgeleri içerir. Yukarı promoterin yapısı ve transkripsiyon faktörlerinin bağlandığı bölgeler, genler arasında farklılıklar gösterir. Bu farklılıklar, farklı dokularda genlerin farklı şekilde eksprese olmalarına sebep olur.



Şekil 3-13 Ökaryotik hücrelerde gen transkripsiyonu. TATA kutusu (TATA), proksimal promoter elemanları (tepkici elemanları-RE) ve başlatıcı dizilimler (INR) içeren bazal promoterin üst veya alt bölgesine yerleşik ve izolator elemanlarıyla kesintiye uğratılmış birçok kümeleşmiş hızlandırıcı bölgelerin oluşturduğu kompleks yapı.

Ökariyotlarda genlerin transkripsiyonu, DNA'da transkripsiyon faktörlerini bağlayabilen bölgeler olan *çoğaltıcılar* tarafından da etkilenir. Çoğaltıcılar etki ettikleri genden çok uzakta veya farklı kromozomda bulunabilirler. Düzenledikleri genlerin yukarı veya aşağı bölgesinde de yer alabilirler. Çoğaltıcılar hedef geninden çok uzakta bulunabilmelerine rağmen DNA çekirdek içinde kıvrıldığı sırada göreceli olarak yakın bulunabilirler. İnsan genomunda 110.000 gen çoğaltıcı dizilimi bulunduğuy tahmin edilmektedir.

Kromozomun organizasyonunda önemli olan kopyalanmakta olan aktif genlerin baskılanmış genlerden ayrılmasıdır. Çeşitli genlerin kromozom üzerinde birbirine yakın olarak bulunmaları bir mücadele ortamı yaratır. Bu durumun üstesinden kromozomal *izolatörler* gelir. Bu izolatörler özgül geni çevredeki genlerin transkripsiyonel etkilerine karşı izole etmek üzere bariyer oluşturan gen dizilimleridirler. İzolatörler DNA dizilimine ve ona bağlanan proteinlere göre büyük çeşitlilik gösterebilirler. *DNA metilasyonu*, izolatör aktivitesinin ayarlanmasının bir yoludur. Bu durum memeli insülin-benzeri büyüme faktörü 2 (IGF-2) geninde görülür. Anne alelinde transkripsiyonel baskılayıcı ile bağlanmasına izin veren genin promoteri ile çoğaltıcı arasında bir izolatör bulunmaktadır. Ancak babadaki DNA dizilimi transkripsiyonel baskılayıcının izolatöre bağlanamamasını sağlayacak şekilde metillenmiştir ve IGF-2 geni babanın kopyasından eksprese edilmektedir.

Transkripsiyonun Promoter Tarafından Kontrolünde Diğer Mekanizmalar. Son yirmi yıl içinde promoterin temel kontrol mekanizmalarındaki çeşitliliği ile ilgili buluşlar hızla artmıştır. Ayrıntıya girmeden bunların bazılarını sıralayalım:

1. Bir promoter sıklıkla genomun herhangi bir bölgesinde bulunan transkripsiyon faktörleri tarafından kontrol edilir. Yani, düzenleyici gen bir düzenleyici protein oluşturur. Bu düzenleyici protein daha sonra transkripsiyonun aktivatörü veya represörü gibi hareket eder.
2. Nadiren de olsa, birçok farklı promoterler aynı düzenleyici protein ile ve aynı zamanda kontrol edilirler. Bazı durumlarda, aynı düzenleyici protein bir promoter için aktivatör etki gösterirken bir başka promoter için represör olarak işlev görür.
3. Bazı proteinler DNA zinciri üzerinde transkripsiyon işleminin başlangıç noktasında değil zincir boyunca daha uzak noktalar boyunca kontrol edilirler. Bazen bu kontrol DNA zincirinin kendisi üzerinde değil de sitoplazmaya serbestlenmeden önce çekirdek içinde bulunan RNA moleküllerinin işlenmesi sırasında olabilir. Nadiren bu kontrol RNA'nın ribozomlar tarafından çevirisi sırasında sitoplazmada protein oluşumu düzeyinde olabilir.
4. Çekirdekli hücrelerde, çekirdekte bulunan DNA özgül yapısal birimler olan *kromozomların* içinde paketlenmiştir. Her bir kromozom içinde bulunan DNA *histon* adı verilen küçük proteinler tarafından sarılmıştır. Bunlar

da diğer proteinlerle sıkıca bağlanarak sıkışık bir kütle oluştururlar. DNA bu sıkışık durumda kaldığı sürece, RNA yapım işlevini yerine getiremez. Bununla birlikte, kısmen RNA kopyalanmasının meydana gelebilmesi için kromozomların seçilmiş yerlerinde yoğunlaşmanın ortadan kalkmasına neden olan çeşitli kontrol mekanizmalarının varlığı keşfedilmektedir. Kromozomda promoter tarafından gerçekleştirilen transkripsiyonun hızı özgül *transkripsiyon faktörlerince* kontrol edilir. Ayrıca hücre işlevini uygun biçimde yerine getirmek üzere yüksek kontrol mekanizmaları kullanılmaktadır. Buna ilave olarak, hücreye dışarıdan gelen uyarılar, örneğin bazı hormonlar, özgül kromozom alanlarını ve özgül transkripsiyon faktörlerini aktifleştirerek hücre işlevi için gerekli kimyasal yapıları kontrol edebilirler.

Her bir insan hücresinde bulunan ve sayıları 30,000 kadar olan farklı genlerin genetik aktivitelerinin çok çeşitli yollardan kontrol edilebilmeleri sürpriz değildir. Gen kontrol sistemleri özellikle, hücre içi amino asitlerin, amino asit türevlerinin, ara ürünlerin ve karbonhidrat, lipid ve protein metabolizma ürünlerinin konsantrasyonlarını kontrol etmesi bakımından önem taşırlar.

Enzim Düzenlenmesi İle Hücre içi İşlevin Kontrolü

Hücre işlevinin genetik düzenleme ile kontrol edilmesine ilave olarak bazı hücre aktiviteleri doğrudan hücre içindeki özgül enzimlere etki eden hücre içi inhibitör veya aktivatörler tarafından kontrol edilir. Böylece enzim düzenlenmesi, hücrede biyokimyasal işlevlerin kontrol edilebildiği ikinci bir mekanizmayı oluşturur.

Enzim İnhibisyonu. Hücrede oluşan bazı kimyasal maddeler kendilerini sentezleyen özgül enzim sistemlerini inhibe eden doğrudan geribildirim etkisine sahiptir. Hemen her zaman, sentezlenen ürün enzimatik reaksiyon dizisindeki ilk enzimi inhibe eder, çoğu kez bu enzime doğrudan bağlanarak inaktivasyonuna neden olan allosterik biçim değişikliğine yol açar. Birinci enzimin inaktivasyonunun önemi kolayca anlaşılabilir: bu olay kullanılmayan ara ürünlerin birikmesini engellenmiş olur.

Enzim inhibisyonun bir diğer örneği negatif geribildirim kontrol mekanizmasıdır: bazı amino asitlerin, purinlerin, pirimidinlerin, vitaminler ve diğer maddelerin hücre içi konsantrasyonlarının kontrolünden sorumlu olan mekanizma budur.

Enzim Aktivasyonu. Kendilerine gereksinim duyuluncaya kadar enzimler normal olarak inaktiftirler. Buna bir örnek olarak hücre içindeki ATP'nin tüketilerek azalması verilebilir. Bu durumda önemli miktarda sıklık adenosin monofosfat (cAMP), ATP'nin yıkım ürünü olarak ortaya çıkmaya başlar. cAMP'nin varlığı glikojeni ayıran fosforilaz enzimini aktive eder ve fosforilaz glikoz molekülünü serbestleştirir. Glikoz molekülünün hızla metabolize edilmesiyle elde edilen enerji ATP depolarının yenilenmesinde kullanılır. Böylece, cAMP, fosforilaz enzimi için bir enzim aktivatörü olarak görevi yaparak hücre içi ATP konsantrasyonunu kontrol etmeye yardım eder.

Diğer ilginç bir örnek de pürin ve pirimidinlerin yapımında görülen hem enzim inhibisyonu ve hem de enzim aktivasyonudur. Hücrede DNA ve RNA'nın yapımı için bu maddelerin yaklaşık olarak eşit miktarda bulunmaları gerekir. Pürinler oluştuğu zaman, daha fazla pürin yapımı için gerekli enzimleri *inhibe* ederler. Ancak pirimidin yapımını sağlayan enzimleri *aktif* ederler. Bunun aksine, pirimidinler kendi enzimlerini *inhibe* ederlerken pürin enzimlerini *aktif* ederler. Bu iki maddenin sentezini sağlayan sistemler arasında sürekli karşılıklı ilişki, her zaman hücreler içinde bu iki maddenin eşit miktarda bulunmasını sağlar.

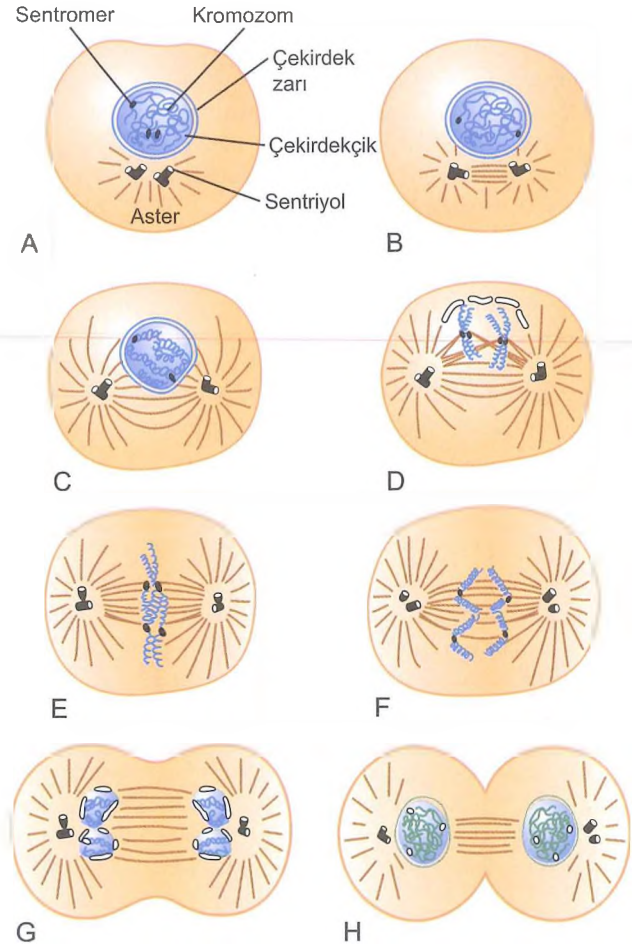
Özet. Özetle, hücreler farklı hücresel bileşimlerinin uygun oran ve uygun miktarlarda bulunmasını iki ana yöntemle sağlarlar: (1) genetik düzenleme mekanizması ve (2) enzim düzenleme mekanizması. Genler, tıpkı enzim sistemlerinde görüldüğü gibi aktive ya da inhibe edilirler. Bu düzenleyici sistemler sürekli olarak hücrenin biyokimyasal bileşimini izleyen ve ihtiyaç olduğunda gerekli düzeltmeleri yapan geribildirim kontrol sistemleri olarak işlev görürler. Fakat, bazen hücrede olmayan maddeler (özellikle bu kitabın birçok yerinde tartışılmış olan bazı hormonlar) de hücre içi kontrol sistemlerinden birini veya daha fazlasını aktive veya inhibe ederek hücre içi biyokimyasal tepkimeleri kontrol ederler.

DNA-Genetik Sistemi Hücre Çoğalmasını da Kontrol Eder

Hücre çoğalması, DNA-genetik sistemin tüm yaşam süreçlerinde oynadığı çok geniş kapsamlı rolü gösteren bir başka örnektir. Hücrenin büyüme özelliklerini ve hücrelerin bölünüp bölünmeyeceğini, ayrıca bu bölünmenin ne zaman olacağını da genler ve genetik düzenleyici sistemler tayin etmektedir. Böylece insanın tek hücreli döllenmiş yumurta halinden, tam olarak işlevlerini kazınmış bir organizma haline gelinceye kadar gelişiminin her aşaması birçok önemli genetik sistem tarafından kontrol edilmektedir. Eğer yaşamın bir ana teması var ise bu DNA-genetik sistemidir.

Hücrenin Yaşam Döngüsü. Hücrenin yaşam döngüsü bir çoğalmadan onu izleyen diğer bir çoğalmaya kadar geçen süredir. Eğer memeli hücreleri *inhibe edilmez ve mümkün olabildiği kadar hızla çoğalırlarsa* bu yaşam döngüsü 10 ile 30 saattir. Hücrenin yaşam döngüsü, *mitoz* adı verilen ve hücrenin iki yavru hücreye bölünmesiyle sonuçlanan bir dizi belirgin fiziksel olayla sona erer. Daha sonra tarif edilecek olan mitoz olayı Şekil 3-14'te gösterilmiştir. Mitozun gerçek süresi sadece 30 dakika kadardır. Bu nedenle, hızla çoğalan hücrelerde bile yaşam döngüsünün yüzde 95'ten fazlası *interfaz* adı verilen mitozlar arası döneme ayrılmıştır.

Hücrenin hızla çoğaldığı özel koşulların dışında, hemen hemen her zaman inhibitör faktörlerin hücrenin inhibe edilmemiş yaşam döngüsünü yavaşlatabildiği veya durdurabildiği görülür. Bu yüzden, vücudun farklı hücrelerinin gerçek yaşam döngüleri ileri derecede uyarılmış kemik iliği hücrelerinde olduğu gibi 10 saat gibi kısa ve



Şekil 3-14 Hücrenin çoğalma evreleri. A, B ve C profaz; D prometafaz; E metafaz; F anafaz; G ve H telofaz (Margaret C. Gladbach'dan, Mary E. ve Dan Todd'a ait, Kansas).

sinir hücrelerinin çoğunda olduğu gibi bütün yaşam süresini içerecek kadar uzun olabilecek şekilde değiştirebilir.

Hücre Çoğalması DNA Eşlenmesi ile Başlar

Hücre içinde bütün diğer önemli olaylarda olduğu gibi çoğalma işlemi de çekirdeğin içinde başlamaktadır. İlk basamak *kromozomlarda bulunan tüm DNA'nın eşlenmesidir (duplikasyonudur)*. Mitoz ancak bu olaydan sonra gerçekleşebilir.

DNA'nın eşlenmesi mitozdan 5-10 saat önce başlayarak 4-8 saatte tamamlanır. Sonuç olarak tüm DNA'nın iki tam *kopyası* çıkarılmış olur. Her bir DNA kopyası mitoz sonucu oluşan iki yavru hücreden birinin DNA'sını oluşturur. DNA replikasyonundan sonra mitoz başlayıncaya kadar diğer bir 1-2 saatlik dönem geçer. Ancak bu dönemde de mitotik sürece yol açacak ön değişiklikler gerçekleşir.

DNA'nın Eşlenmesinde Kimyasal ve Fiziksel Olaylar.

DNA'nın eşlenmesi RNA'nın DNA'dan transkripsiyonuna benzer biçimde olur. Ancak arada bazı önemli farklar vardır:

1. Her kromozomda yalnız bir değil, her iki DNA zinciri de eşlenir.

2. DNA sarmalına ait zincirlerin tümü RNA'nın kopyalanmasında olduğu gibi küçük parçalar halinde değil boydan boya eşlenir.
3. DNA'nın eşlenmesi için ana enzimler, *DNA polimeraz* adı verilen RNA polimeraza benzeyen birkaç enzim kompleksidir. Bu, DNA kalıp zincirine bağlanır ve onun uzunluğu boyunca hareket eder. Bir diğer enzim, *DNA ligaz*, yüksek enerjili fosfat bağlarını kullanarak komşu DNA nükleotidlerin birbirleri ile bağlanmalarını sağlar.
4. Heliksin her iki zincirinde, yüzlerce segmentte eş zamanlı olarak yeni DNA zinciri oluşumu tüm zincir eşleninceye kadar devam eder. Daha sonra alt ünitelerin uçları DNA ligaz enzimi ile birbirlerine bağlanır.
5. Yeni oluşan her DNA zinciri şablon olarak kullanılan orijinal DNA zincirine gevşek hidrojen bağları ile tutunmuş olarak bulunur. Böylece, birbirlerine sarılmış olarak iki DNA sarmalı oluşmuş olur.
6. Kromozomdaki DNA sarmallarının uzunluğunun yaklaşık 6 santimetre olması ve her bir sarmalın milyonlarca kıvrımının bulunması nedeni ile yeni oluşan DNA sarmallarının birbirlerinden ayrılmasını sağlayan, kıvrımlarını çözen özgül bir mekanizmanın bulunması gerekir. Aksi halde yeni DNA zinciri ayrılamazdı. Bu, sarmalın tamamı boyunca düzenli olarak her sarmalı kesen ve her segmente sarmalı ayıracak şekilde rotasyon yaptıran enzimler tarafından gerçekleştirilir. Böylece iki yeni sarmal birbirinden ayrılmış olur.

DNA Onarımı, DNA "Hatalarının Düzeltilmesi" ve "Mutasyon". DNA'nın kopyalanması ile mitozun başlaması arasındaki yaklaşık bir saatlik süre içinde DNA zincirlerinin hatalarının düzeltilebilmesi için çok aktif bir onarım dönemi vardır. Yani nerede hatalı DNA nükleotidleri varsa orijinal şablon zincirindeki nükleotidlerle karşılaştırılır, özel enzimler kusurlu alanları kesip yerlerine uygun tamamlayıcı nükleotidleri yerleştirirler. Bu işlemleri gerçekleştiren enzimler, eşleşme işleminde kullanılan DNA polimeraz ve DNA ligaz enzimleri ile aynı enzimlerdir. Bu onarım işlemine *DNA hatalarının düzeltilmesi* adı verilir.

Onarım ve hataların düzeltilmesi sayesinde kopyalama işlemi sırasında çok nadir olarak hata yapılır. Hata yapıldığında buna *mutasyon* adı verilir. Mutasyonda hücrede gerekli proteinin oluşması yerine anormal protein oluşur. Bu da sıklıkla hücre işlevinin bozulmasına ve hatta bazen hücrenin ölümüne neden olur. Buna rağmen insan genomunda 30.000 veya daha fazla genin olduğunu ve bir insan neslinden diğerine 30 yıllık bir dönem bulunduğu düşünüldüğünde, anne-babadan çocuğa genom geçişinde 10 veya daha fazla sayıda mutasyonun geçebileceği beklenebilir. Ancak ek bir koruma yolu olarak, her insan genomu birbiriyle tümüyle aynı genlerden oluşmuş iki ayrı kromozom dizisi ile temsil edilmektedir. Böylece mutasyonlara rağmen, eş kromozomlardan birindeki işlevsel gen hemen her zaman çocuğa aktarılabilir.

Kromozomlar ve Eşlenmeleri

Çekirdekteki DNA sarmalının her biri kromozomlarda paketlenmiştir. İnsan hücresi 23 çift halinde düzenlen-

miş 46 kromozom içerir. Her çiftte bulunan iki kromozomdaki genlerin çoğu tamamen veya hemen hemen tümü ile birbirinin eşidir. Bu nedenle, genellikle farklı genlerin de çiftler halinde bulunduğu ifade edilir. Ancak bu nadiren gerçekleşmeyebilir.

Kromozomda DNA'nın yanısıra büyük miktarda protein de bulunmaktadır, bunlar çoğunlukla elektropozitif yüklü küçük moleküller olan histonlardan oluşurlar. Histonlar çok sayıda iğ şeklinde ufak, küçük cisimler halinde düzenlenmiştir. Her DNA sarmalının küçük bölümleri sırayla birbiri ardına gelen bu cisimlerin etrafına sarılmıştır.

Daha önce belirtildiği gibi, histon cisimleri DNA aktivitesinin düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. Çünkü DNA sıkıca paketlenmiş şekilde kaldığı sürece RNA oluşumu veya yeni DNA eşlenmesi için bir kalıp olarak işlev yapamaz. Dahası, bazı düzenleyici proteinlerin DNA'nın histon paketlenmesini *çözdüğü* ve RNA oluşumu için küçük bölümleri açığa çıkarttığı gösterilmiştir.

Histon olmayan birkaç protein de kromozomların asıl bileşenleri arasında yer almaktadır. Bunlar hem kromozomların yapısal proteinleri ve hem de genetik düzenleyici mekanizmalarla bağlantılı olarak, aktivatör, inhibitör ve enzim olarak işlev yapmaktadırlar.

Kromozomların eşlenmesi DNA sarmalının eşlenmesini izleyen birkaç dakika içinde büyük bir kusursuzlukla gerçekleşir. Yeni DNA sarmalları gerektiği zaman yeni protein moleküllerini toplarlar. Yeni oluşmuş iki kromozom *sentromer* adı verilen kromozomların ortasına yakın bir bölgede birbirlerine bağlı şekilde kalırlar (mitoz zamanına kadar). Bu eşlenmiş ancak hala bağlı olan kromozomlar *kromatidler* olarak adlandırılır.

Hücre Mitozu

Hücrenin iki yeni hücreye bölünmesi işlemine *mitoz* denir. Birçok hücrede her kromozom iki kromatid eşlenmesini oluşturmaya başlar başlamaz 1 veya 2 saat içinde bunu otomatik olarak mitoz takip eder.

Mitoz Aygıtı: Sentriyollerin İşlevi. İnterfazın son dönemi boyunca, sitoplazma içinde *sentriyol* adı verilen küçük yapılar içinde veya çevresinde mitozun ilk aşamalarından biri gerçekleşir. Şekil 3-14'te görüldüğü gibi, iki sentriyol çifti çekirdeğin bir kutbuna doğru birbirine yakın şekilde yerleşmişlerdir. Bu sentriyoller DNA ve kromozomlara benzer şekilde, genellikle DNA eşlenmesinden kısa süre önce interfaz sırasında eşlenirler. Her sentriyol silindirik şeklinde düzenlenmiş 9 paralel tübüler yapıdan oluşan, yaklaşık 0,4 mikrometre uzunluğunda ve 0,15 mikrometre çapında silindirik bir cisimdir. Her çiftteki iki sentriyol birbirine dik açı oluşturacak şekilde yerleşmiştir. Her sentriyol çifti *sentriyol çevresindeki maddelerle* beraber *sentrozom* olarak isimlendirilir.

Mitozdan hemen önce iki sentriyol çifti birbirinden uzaklaşmaya başlar. Bu, karşılıklı sentriyol çiftleri arasında büyüyen ve onları iterek birbirinden uzaklaştıran protein yapısındaki mikrotübüllerin polimerizasyonu ile sağlanır. Aynı zamanda hücrenin her iki ucunda her bir

sentriyol çiftinden uzakta ışınal olarak büyüyen mikrotübüller *asterleri* oluşturur. Asterin dikensi çıkıntılarının bazıları çekirdek zarını delerek mitoz sırasında iki kromatit çiftinin ayrılmasında rol oynarlar. İki yeni sentriyol çifti arasında uzanan mikrotübül kompleksine *iğ* denir. İki çift sentriyol ve tüm mikrotübül kümesine birlikte *mitotik aygıt* adı verilir.

Profaz. Profaz olarak adlandırılan mitozun ilk aşaması Şekil 3-14A, B' ve C'de görülmektedir. İğ oluşurken, interfazda gevşekçe kıvrılmış zincirlerden meydana gelen çekirdekteki kromozomlar yoğunlaşarak iyice belirginleşen kromozomları oluştururlar.

Prometafaz. Bu aşamada (Bkz. Şekil 3-14D) asterin büyüyen mikrotübüller dikenleri çekirdek kılıfını parçalar. Eş zamanlı olarak asterden çıkan çok sayıda mikrotübül hala birbirlerine bağlı olan eşlenmiş kromatidlerin sentromerlerine tutunur. Daha sonra tübüller her çiftin bir tanesini hücrenin bir kutubuna doğru çekerken diğeri de karşı yöndeki kutuba doğru çekilir.

Metafaz. Metafaz sırasında (Bkz. Şekil 3-14E) mitotik aygıtın iki kutubu birbirinden uzaklaştırılır. Bunun nedeninin iki asterden çıkan mikrotübüller iplikçiklerin mitotik iği oluşturmak için iç içe geçtikleri yerde birbirlerini itmeleri olduğuna inanılmaktadır. Büyük bir olasılıkla kas proteini olan *aktinden* oluşan kasılabilir özelliğe sahip "*molekül motorları*" adı verilen küçük kasıcı protein moleküllerinin iplikçikler arasında yer alarak, kasta olduğu gibi adımlama mekanizması ile iplikçikleri birbiri boyunca ters yönde kaydırıldığına inanılır. Eş zamanlı olarak kromatidler kendilerine tutunan mikrotübüller tarafından hücrenin tam merkezine çekilerek mitotik iğin *ekvator düzlemini* oluşturacak şekilde dizilirler.

Anafaz. Bu dönemde (Bks. Şekil 3-14F) her kromozomun iki kromatidi sentromerden çekilerek ayrılır. 46 kromatit çiftinin hepsi ayrılarak 46 *yavru kromozomdan* oluşan iki ayrı küme oluşturur. Bölünen hücre karşılıklı kutuplara doğru birbirinden ayrılırken, kümelerden biri bir mitotik astere doğru çekilirken diğeri de diğer astere doğru çekilir.

Telofaz. Telofazda (Bkz. Şekil 3-14G ve H) iki yavru kromozom kümesi tümü ile ayrılmıştır. Daha sonra mitotik aygıt kaybolur ve her kromozom kümesi etrafında yeni bir çekirdek zarı gelişir. Bu zar sitoplazmada var olan endoplazmik retikulum parçalarından oluşur. Hemen sonra hücre iki çekirdeğin tam ortasından ikiye ayrılır. Bu ayrılma yeni gelişmekte olan hücrelerin birleşme noktasında *aktin* ve büyük olasılıkla *miyozinden* (iskelet kasının iki kasıcı proteini) oluşan *mikrofilament* kasılma halkası oluşması ile gerçekleşir.

Hücre Büyümesi ve Çoğalmasının Kontrolü

Kan oluşumunu sağlayan kemik iliği hücrelerinde, derinin germinal tabakasında ve bağırsak epitelinde olduğu gibi belirli hücrelerin sürekli olarak büyüdüklerini ve

çoğaldıklarını biliyoruz. Düz kas hücreleri gibi diğer bazı hücreler ise uzun yıllar çoğalma göstermeyebilirler. Fetal hayat dışında çizgili kas hücrelerinin çoğu ve nöronlar gibi az sayıdaki hücreler bütün yaşam süresince çoğalma göstermezler.

Belli dokularda bazı tip hücrelerin yetersizliği hücrelerin uygun sayıya ulaşınca kadar hızla büyümelerine ve çoğalmalarına neden olur. Örneğin, bazı genç hayvanlarda cerrahi olarak karaciğer kütesinin sekizde yedisi çıkarılabilir. Geriye kalan sekizde bir karaciğer hücreleri büyüyüp bölünerek karaciğer kütesinin hemen hemen normale dönmesini sağlarlar. Sinir ve kas hücreleri gibi yüksek derecede farklılaşmış hücreler dışında birçok bez hücresinde, kemik iliği, deri altı dokusu, bağırsak epitel hücrelerinin çoğunda aynı durum görülür.

Vücutta bulunan farklı tipteki hücrelerin yaşam boyu uygun sayıda bulunmalarını sağlayan mekanizma ile ilgili olarak çok az bilgiye sahibiz. Bununla birlikte, araştırmalar büyümeyi kontrol eden en az üç yol olduğunu göstermektedir. Birincisi, büyüme sıklıkla vücudun diğer kısımlarından gelen büyüme faktörleri ile kontrol edilmektedir. Bu maddelerin bazıları kan yolu ile vücudu dolaşmakta, bazıları ise komşu dokulardan gelmektedir. Örneğin, pankreas gibi bazı bezlerin epitel hücreleri bezin altında bulunan bağ dokusundan kaynaklanan *büyüme faktörü* olmadığında büyüyemezler. İkinci olarak, normal hücrelerin çoğu büyüme alanının dışına çıktıklarında büyümeleri durmaktadır. Bu durum doku kültürlerinde büyüyen hücrelerde de görülmektedir; kültürdeki hücreler katı bir cisimle temas edinceye kadar büyürler, daha sonra büyüme durmaktadır. Üçüncü olarak, kültür ortamında büyüyen hücrelerde büyüme kendilerine ait salgıların bu ortamda çok küçük miktarlarda bile olsa birikmelerine izin verilmesi halinde durmaktadır. Büyümeyi kontrol eden negatif bir geribildirim mekanizmasının bunu sağlaması mümkündür.

Hücre Büyüklüğünün Düzenlenmesi. Hücrenin büyüklüğünü tümüyle çekirdek içindeki işlevsel DNA miktarı tayin etmektedir. Eğer DNA eşlenmesi gerçekleşmezse hücre belli bir büyüklüğe kadar büyür ve daha sonra bu boyutlarda kalır. Bunun aksine, kimyasal *kolşisin* kullanıldığında RNA'da replikasyon işleminin devam etmesine rağmen mitotik iğ oluşumunu önleyip mitozu engellemek mümkündür. Bu olayda çekirdeğin normale göre çok fazla miktarda DNA içermesi ile orantılı olarak hücre genişlemiştir. Bunun basitçe RNA ve hücre proteinlerinin yapımındaki artışa bağlı olduğu kabul edilmektedir.

Hücre Farklılaşması

Hücrenin büyümesi ve bölünmesi *hücre farklılaşmasının* özgül karakteridir. Bunun anlamı, embriyoda farklı vücut yapılarının ve organlarının oluşması sırasında izlenen hücre proliferasyonunda olduğu gibi, hücrenin fiziksel ve fonksiyonel özelliklerinin değişmesidir. Özellikle ilginç bir deney bu olayların aşağıdaki şekilde açıklanmasına yardımcı olacaktır.

Kurbağa yumurta hücresinin çekirdeği çıkarılarak yerine kurbağa bağırsak mukoza hücresine ait çekirdek cerrahi olarak yerleştirildiğinde sonuç sıklıkla normal bir kurbağanın oluşmasıdır. Bu da iyi farklılaşmış bir hücre olan bağırsak mukozası hücresinin bile kurbağa vücudunun gelişmesi için gerekli olan bütün genetik bilgiyi taşıdığını göstermektedir.

Dolayısıyla, farklılaşmanın genlerin kaybolmasından değil farklı gen promoterlerinin seçici olarak baskılanması sonucunda oluştuğu açıktır. Gerçekten de, elektron mikrogreftlerinden anlaşıldığı gibi, histon cisimlerinin etrafını saran bazı DNA sarmal segmentleri o kadar yoğunlaşır ki bunlar daha sonra RNA moleküllerini oluşturmak üzere ayrılıp çözülemezler. Bunun oluş şekli ile ilgili olarak ön görülen açıklama şöyledir: Hücre farklılaşmasının belli bir evresinde hücre genomu düzenleyici bir protein üreterek, seçilmiş bir grup geni bundan sonra sonsuza kadar baskı altında tutmaktadır. Böylece, baskılanmış olan genler bir daha asla işlev yapamazlar. Mekanizma dikkate alınmaksızın, bütün genlerin aktif durumda olduğu düşünüldüğünde olgun insan hücrelerinin üretilebileceği *protein* tipi potansiyelinin 30.000 veya daha fazla olacağı hesap edilirken, gerçekte olgun insan hücrelerinin çoğunda en fazla 8000-10.000 kadar protein üretilmektedir.

Embriyolojik deneylerde embriyoda bulunan bazı hücrelerin komşu hücrelerin farklılaşmasını kontrol ettiği görülmüştür. Örneğin, embriyonun *primer organizatörü* adı verilen *primordiyal kordo-mezoderm* embriyonun gelişeceği alanın geri kalanında bir odak oluşturmaktadır. Çevresindeki dokuların *uyarılması* sonucu, segmentler şeklinde düzenlenmiş *somitleri* içeren bu yapı *mezodermal eksene* farklılaşarak temelde bütün vücut organlarını oluşturur.

Başka bir uyarılma olayı da göz keseciklerinin gelişimi sırasında görülür. Göz kesecikleri gelişme sırasında başa ait ektodermle temas ettikleri zaman onu lens plağı şeklinde kalınlaştırıp içe doğru katlayarak gözün lens tabakasının oluşmasına neden olur. Vücudun bir bölümü diğer vücut bölümünü etkiler, bu bölüm de diğer başka bölümleri etkiler ve embriyonun büyük bir bölümü böyle uyarılmalar sonucu gelişir.

Böylece, hücre farklılaşması ile ilgili bilgilerimiz hala belirsizlik içindeyse de hücre farklılaşmasını kontrol eden birçok mekanizmanın *var olduğunu* biliyoruz.

Apoptoz-Programlanmış Hücre Ölümü

Vücuttaki 100 trilyon hücre, toplam hücre sayısının yalnızca hücre bölünme hızının kontrolü ile değil aynı zamanda hücre ölüm hızının kontrolü ile düzenlendiği yüksek derecede organize olmuş bir topluluğun üyesidir. Hücrelere daha fazla gereksinim olmadığında veya bu hücreler organizmayı tehdit eder özellik kazandıklarında *programlanmış hücre ölümüne* veya *apoptoz* uğrarlar. Bu olay hücrenin küçülüp yoğunlaşmasına, hücre iskeletinin parçalanmasına ve hücre yüzeyinin bozulmasına neden olan özgül proteolitik aktiviteler şelalesini içerir. Makrofaj gibi komşu hücreler bu bozulmuş olan hücre zarına bağlanarak hücreyi sindirirler.

Programlanmış ölümün aksine, akut hasara bağlı hücreler hücre zarının bütünlüğünün kaybına bağlı olarak genellikle şişer ve patlar. Bu olaya *nekroz* denir. Nekrotik

hücreler içeriklerini boşaltarak komşu hücrelerde inflamasyona ve hasara yol açabilirler. Ancak, apoptoz içeriklerinin sızmasından önce hücrenin parçalanması ve fagositozu sonucu oluşan programlanmış bir hücre ölümüdür ve komşu hücreler genellikle sağlıklı şekilde kalırlar.

Proteaz ailesinin *kaspazlar* adı verilen enzimlerinin aktive olması ile apoptoz başlar. Bu enzimler inaktif olan *prokaspazlar* şeklinde hücrede sentez ve depo edilirler. Kaspazların aktive olma mekanizmaları karmaşıktır. Bir defa aktive olduklarında enzimler bölünerek diğer prokaspazları aktive ederler. Aktivasyonun şelale tipinde tetiklenmesi hücre içindeki proteinlerin hızla yıkılmasına neden olur. Böylece, hücre kendi kendini parçalar, hücreden geri kalanlar komşu fagositik hücreler tarafından hızla sindirilir.

Gelişme sürecindeki dokular yeniden düzenlenip şekillenirken çok büyük miktarda apoptoz gerçekleşir. Erişkin bir insanda bile bağırsak ve kemik iliği gibi dokularda her saat milyonlarca hücre ölmekte ve yeni oluşan hücreler bunların yerini almaktadır. Sağlıklı erişkinlerde programlanmış hücre ölümü yeni hücrelerin yapımı ile dengelenmiştir. Aksi halde, vücut dokuları ya aşırı derecede küçülecek ya da aşırı derecede büyüyecektir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda kanser ve oto-immün hastalıklarda olduğu gibi Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklarda da apoptozla ait anormalliklerin anahtar rol oynadığı öne sürülmektedir. Kemoterapi için başarıyla kullanılan bazı ilaçların kanser hücrelerinde apoptozu uyardıkları gözlenmektedir.

Kanser

Kanser hemen her zaman hücrenin büyümesi ve hücre mitozunu kontrol eden hücre genlerinin *mutasyonu* veya diğer bazı *anormal aktivasyonu* sonucunda ortaya çıkmaktadır. Anormal genlere *onkogenler* adı verilir. Yaklaşık 100 farklı onkogen keşfedilmiştir.

Tüm hücrelerde ayrıca özgül onkogenlerin aktivasyonlarını baskılayan *antionkogenler* bulunmaktadır. Antionkogenlerin kaybolması veya inaktive olması halinde onkogenlerin aktivitelerine izin verilmiş olur. Bunu da kanserin oluşması izler.

Vücutta mutasyona uğrayan hücrelerin ancak çok küçük bir bölümü kansere yol açar. Bunun birçok nedeni vardır. Birincisi, mutasyona uğrayan hücrelerin çoğunun yaşama kabiliyeti normal hücrelere göre daha azdır. Bu yüzden basitçe ölürler. İkincisi, mutasyona uğrayan hücrelerin çok azı kanseröz olacak kadar yaşayabilir, çünkü mutasyon gösteren hücrelerin pek çoğunda hala aşırı büyümeyi önleyen normal geribildirim kontrol mekanizması bulunmaktadır.

Üçüncüsü, sıklıkla kanser potansiyeli taşıyan hücreler, büyüyüp kanser oluşturmada önce vücudun bağışıklık sistemi tarafından yok edilirler. Bu olay şöyle gerçekleşir: Mutant hücrelerin çoğu, değişikliğe uğramış genleri nedeniyle kendi içlerinde anormal protein oluştururlar. Bu anormal proteinler vücudun bağışıklık sistemini uyarak antikör yapımına veya kanserli hücreye karşı duyarlılık kazanmış lenfositlerin oluşmasına neden olarak kanserli hücrenin yok edilmesini sağlar. Bu görüşü destekleyen bir gerçek de, böbrek veya kalp nakli yapılan kişilerde olduğu gibi bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde aldıkları immünosupresif ilaçların etkisi ile kanser gelişme olasılığının beş kat artmış bulunmasıdır.

Dördüncü olarak, kanserin oluşabilmesi için genel olarak birçok farklı onkogenin aynı zamanda aktive olması gerekir. Örneğin, böyle bir gen hücrede hızla çoğalmayı harekete geçirip uyarırken bununla eş zamanlı olarak ihtiyaç duyulan kan damarlarını geliştirecek mutant gen olmadığından kanser oluşmayacaktır.

Fakat genlerin değişim sebepleri nelerdir? İnsanda her yıl trilyonlarca yeni hücrenin oluştuğu göz önünde tutularak bu soruyu değiştirip şöyle sormak daha doğru olacaktır: Niçin vücudumuzda milyonlar ya da milyarlarca mutasyonlu kanseröz hücre gelişmiyor? Bunun cevabı, her hücrede mitozdan önce kromozom DNA zincirlerinin eşlenmesinin inanılmaz bir titizlikle yapılması, mitoz işleminin yapılmasına izin verilmeden önce anormal DNA zincirleri düzeltme işleminden geçirilerek uygun olmayan bölgelerin kesilmesi ve hata düzeltme işlemleri olmalıdır. Bütün bu kalıtsal hücre önlemlerine karşın yeni oluşan hücrenin milyonda bir gibi çok az olasılıkla da olsa hala önemli mutant özellikler taşıması olasılığı da vardır.

Böylece, mutasyon olayının tümüyle şansa bağlı olarak görüldüğünü, buna bağlı olarak da çok sayıdaki kanser vakasının tamamen şanssızlık sonucu oluştuğunu düşünebiliriz.

Bununla birlikte, insanda mutasyon oluşma olasılığı belli bazı kimyasal, fiziksel ve biyolojik faktörlere maruz kaldığında birkaç kat artmaktadır. Bunlardan bazıları aşağıda sıralanmıştır:

1. Bilindiği gibi X-ışınları, gama ışınları, radyoaktif maddelerden yayılan partikül radyasyonları ve hatta ultraviyole ışığı gibi *iyonize edici radyasyon* kansere zemin hazırlamaktadır. Bu ışınların etkisi altında doku hücrelerinde oluşan iyonlar yüksek derece reaktif olduklarından, DNA sarmalını kopararak birçok mutasyonun oluşmasına sebep olurlar.
2. Belli tipteki *kimyasal maddelerin* de mutasyon yaratmaya büyük bir eğilimleri vardır. Çeşitli anilin boyası türevlerinin kansere neden oldukları uzun süre önce keşfedilmiştir. Bu maddelerin üretildiği kimya fabrikalarında çalışan işçilerin korunmamaları durumunda, kansere yakalanmaya karşı özel bir yatkınlıkları vardır. Mutasyona neden olan kimyasal maddelere *karsinojenler* denir. Günümüz toplumunda, en büyük sayıda kanserden ölümlere neden olan karsinojenler sigara dumanında bulunmaktadır. Kanser ölümlerinin dörtte biri bu nedene bağlı olarak görülür.
3. *Fiziksel iritanlar* da kansere neden olmaktadır. Bazı tip besin maddeleri ile sindirim sisteminin sürekli olarak aşınıp yıpranması kanser nedenidir. Dokuda oluşan harabiyet hızlı bir mitotik çoğalma ile tahrip olan hücrelerin yerine yeni hücreler oluşturur. Mitoz ne kadar hızlı olursa mutasyon oluşma şansı o kadar artar.
4. Birçok ailede kansere yakalanmaya karşı güçlü bir *kalıtsal eğilim* vardır. Bu olay belki de birçok kanser tipinde, kanserin oluşmasından önce bir değil, iki veya daha çok mutasyona ihtiyaç göstermesi gerçeğinden kaynaklanmaktadır. Kansere özellikle yatkınlığı olan

bu ailelerin kalıtsal genomlarında bir veya daha fazla mutasyona uğramış gen bulunmaktadır. Bu yüzden böyle aile bireylerinde kanser büyümeye başlamadan önce çok daha az sayıda ilave mutasyonların olması kanseri başlatmak için yeterli olmaktadır.

5. Laboratuvar hayvanlarında lösemi dahil bazı kanser tiplerinin oluşmasına belli tipte virüslerin neden olduğu gösterilmiştir. Bunu iki yoldan açıklamak mümkündür: Birincisi, DNA virüsleri için, virüse ait DNA sarmalı doğrudan kromozomlardan birine yerleşir ve kansere neden olan mutasyonu oluşturur. RNA virüsleri için, bu virüslerin bazıları bünyelerinde DNA'nın RNA'dan kopyalanmasını sağlayan *ters transkriptaz* adlı enzimi taşırlar. Daha sonra kopyalanan DNA kendini hayvan hücre genomuna yerleştirerek kanserin oluşmasına yol açar.

Kanser Hücresinin Yayılmacı Özelliği. Normal hücre ile kanser hücresi arasındaki başlıca farklılıklar şunlardır: (1) Kanser hücresi hücrenin normal büyüme sınırına uyum göstermez; bunun nedeni, bu hücrelerin tahminen normal hücrelerin büyümesi için gerekli aynı büyüme faktörlerine gereksinimlerinin olmamasıdır. (2) Normal hücrelere göre kanser hücreleri birbirlerine çok daha az tutunurlar. Bu yüzden, bu hücrelerin dokular arasında gezmeye eğilimleri vardır. Böylece, kan dolaşımına girerek bütün vücuda dağılırlar ve sayısız yeni kanser odakları oluştururlar. (3) Bazı kanserler aynı zamanda *anjiyojenik faktörler* üretirler. Bunlar kanser içinde büyüyen çok sayıda damarların oluşmasına neden olarak kanserin büyümesi için ihtiyaç duyulan besin maddelerini sağlarlar.

Kanser Hücreleri Niçin Öldürür?

Bu sorunun cevabı genel olarak basittir. Besin maddeleri bakımından kanserli dokularla normal dokular arasında bir rekabet vardır. Kanser hücrelerinin sınırsız olarak çoğalmaya devam etmeleri nedeniyle sayıları günden güne katlanarak artar. Kanser hücreleri kısa bir süre sonra vücudun esas kısımlarından birine veya bütün vücuda ait besin maddelerine ihtiyaç duyarlar. Bunun sonucunda normal dokular yavaş yavaş artan besinsizlik nedeniyle ölürlar.

Kaynaklar

- Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: Molecular Biology of the Cell, ed 5, New York, 2008, Garland Science.
- Aranda A, Pascal A: Nuclear hormone receptors and gene expression, *Physiol Rev* 81:1269, 2001.
- Brodersen P, Vionnet O: Revisiting the principles of microRNA target recognition and mode of action, *Nat Rev Mol Cell Biol* 10:141, 2009.
- Cairns BR: The logic of chromatin architecture and remodelling at promoters, *Nature* 461:193, 2009.
- Carthew RW, Sontheimer EJ: Origins and mechanisms of miRNAs and siRNAs, *Cell* 136:642, 2009.
- Castanotto D, Rossi JJ: The promises and pitfalls of RNA-interference-based therapeutics, *Nature* 457:426, 2009.
- Cedar H, Bergman Y: Linking DNA methylation and histone modification: patterns and paradigms, *Nat Rev Genet* 10:295, 2009.
- Croce CM: Causes and consequences of microRNA dysregulation in cancer, *Nat Rev Genet* 10:704, 2009.

- Frazer KA, Murray SS, Schork NJ, et al: Human genetic variation and its contribution to complex traits, *Nat Rev Genet* 10:241, 2009.
- Fuda NJ, Ardehali MB, Lis JT: Defining mechanisms that regulate RNA polymerase II transcription in vivo, *Nature* 461:186, 2009.
- Hahn S: Structure and mechanism of the RNA polymerase II transcription machinery, *Nat Struct Mol Biol* 11:394, 2004.
- Hastings PJ, Lupski JR, Rosenberg SM, et al: Mechanism of change in gene copy number, *Nat Rev Genet* 10:551, 2009.
- Hoeijmakers JH: DNA damage, aging, and cancer, *N Engl J Med* 361:1475, 2009.
- Hotchkiss RS, Strasser A, McDunn JE, et al: Cell death, *N Engl J Med* 361:1570, 2009.
- Jinek M, Doudna JA: A three-dimensional view of the molecular machinery of RNA interference, *Nature* 457:40, 2009.
- Jockusch BM, Hüttelmaier S, Illenberger S: From the nucleus toward the cell periphery: a guided tour for mRNAs, *News Physiol Sci* 18:7, 2003.
- Kim VN, Han J, Siomi MC: Biogenesis of small RNAs in animals, *Nat Rev Mol Cell Biol* 10:126, 2009.
- Misteli T, Soutoglou E: The emerging role of nuclear architecture in DNA repair and genome maintenance, *Nat Rev Mol Cell Biol* 10:243, 2009.
- Moazed D: Small RNAs in transcriptional gene silencing and genome defence, *Nature* 457:413, 2009.
- Siller KH, Doe CQ: Spindle orientation during asymmetric cell division, *Nat Cell Biol* 11:365, 2009.
- Sims RJ 3rd, Reinberg D: Is there a code embedded in proteins that is based on post-translational modifications? *Nat Rev Mol Cell Biol* 9:815, 2008.
- Stappenbeck TS, Miyoshi H: The role of stromal cells in tissue regeneration and wound repair. *Science* 324:1666, 2009.
- Sutherland H, Bickmore WA: Transcription factories: gene expression in unions?, *Nat Rev Genet* 10:457, 2009.

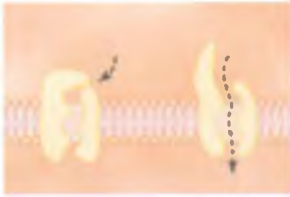
II

ÜNİTE

Zar Fizyolojisi, Sinir ve Kas

4. Hücre Zarından Maddelerin Taşınması
5. Zar Potansiyelleri ve Aksiyon Potansiyelleri
6. İskelet Kasının Kasılması
7. İskelet Kasının Uyarılması: Sinir-Kas İletimi ve Uyarılma-Kasılma Eşleşmesi
8. Düz Kasın Uyarılması ve Kasılması

Hücre Zarından Maddelerin Taşınması



Şekil 4-1 *hücre içi ve hücre dışı sıvıdaki önemli elektrolitlerin ve diğer önemli maddelerin yaklaşık konsantrasyonlarını göstermektedir. Hücre dışı sıvının büyük miktarda sodyum fakat sadece küçük*

miktarda *potasyum* içerdiğine dikkat ediniz. Bunun tam zıttı da hücre içi sıvı için doğrudur. Aynı zamanda hücre dışı sıvı büyük miktarda *klorür* iyonu içerirken hücre içi sıvı çok küçük miktarda klorür iyonu içerir. Fakat hücre içi sıvıda *fosfatlar ve proteinlerin* konsantrasyonu hücre dışı sıvıya göre dikkat çekici şekilde yüksektir. Bu farklılıklar hücrenin yaşamı için çok önemlidir. Bu bölümün amacı hücre zarındaki taşınma mekanizmalarından kaynaklanan bu farkı açıklamaktır.

Hücre Zarının Lipit Engeli ve Hücre Zarının Taşıyıcı Proteinleri

Vücuttaki her hücrenin dış yüzeyini örten zarın yapısı Bölüm 2'de tartışılmış ve Şekil 2-3 ve 4-2'de gösterilmiştir. Bu zar hemen hemen tümü ile *çift katmanlı bir lipit tabakasıdır*. Fakat bu tabaka aynı zamanda Şekil 4-2'de gösterildiği gibi, zarın her yönüne doğru uzamış olan lipit içine gömülü olarak çok sayıda protein moleküllerini içerir.

Çift katmanlı lipit tabakası hücre dışı ve hücre içi sıvı ile karışmaz. Bundan dolayı, çift katlı lipit tabakası hücre dışı ve hücre içi sıvı bölümleri arasında su molekülleri ve suda eriyen maddelerin hareketine karşı bir bariyer oluşturur. Bununla birlikte, Şekil 4-2'nin sol tarafındaki okla gösterildiği gibi, birkaç madde yapıları gereği difüzyonla doğrudan bu lipit tabakayı geçebilir. Bu daha sonra tartışıldığı gibi, temel olarak lipitte çözünen maddeler içine doğrudur.

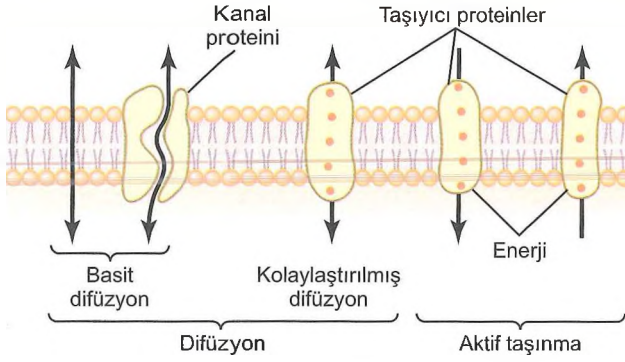
Zardaki protein molekülleri maddeleri taşıyabilmek için tamamen farklı özelliklere sahiptirler. Molekül yapıları ile çift katlı lipit tabakanın sürekliliğini bozarlar ve bu yüzden hücre zarında alternatif bir yol oluştururlar. Bundan dolayı, bu penetre moleküllerin çoğu *taşıyıcı protein* olarak işlev görebilir. Farklı proteinler işlev

açısından farklıdırlar. Bazıları molekül boyunca uzanan su kanalıdır ve bu kanallar belli iyon veya moleküllerin yanı sıra suyun serbest hareketine izin verir. Bunlara *kanal proteinleri* denir. *Taşıyıcı protein* olarak adlandırılan diğer proteinler taşınacak moleküller ve iyonlara bağlanırlar, protein moleküllerinde bir şekil değişikliği olur, molekülün ortasındaki boşluktan geçen madde zarın diğer tarafına iletilir. Gerek kanal proteinleri ve gerekse taşıyıcı proteinler, genellikle zardan geçmesine izin verdikleri molekül veya iyonların tiplerine büyük ölçüde seçici geçirgendir.

“Difüzyon” a karşı “Aktif Taşınma” Hücre zarı yoluyla olan taşınma ya doğrudan çift katlı lipit tabakadan ya da proteinler yolu ile olacak şekilde iki temel olaydan biriyle gerçekleşir. Bunlar *difüzyon veya aktif taşınmadır*.

HÜCRE DİŞİ SIVI	HÜCRE İÇİ SIVI
Na ⁺ ----- 142 mEq/L	10 mEq/L
K ⁺ ----- 4 mEq/L	140 mEq/L
Ca ⁺⁺ ----- 2,4 mEq/L	0,0001 mEq/L
Mg ⁺⁺ ----- 1,2 mEq/L	58 mEq/L
Cl ⁻ ----- 103 mEq/L	4 mEq/L
HCO ₃ ⁻ ----- 28 mEq/L	10 mEq/L
Fosfatlar ----- 4 mEq/L	75 mEq/L
SO ₄ ⁼ ----- 1 mEq/L	2 mEq/L
Glikoz ----- 90 mg/dl	0 - 20 mg/dl
Amino asitler --- 30 mg/dl	200 mg/dl ?
Kolesterol } 0,5 g/dl	2 - 95 g/dl
Fosfolipitler }	
Nötral yağ }	
PO ₂ ----- 35 mm Hg	20 mm Hg ?
PCO ₂ ----- 46 mm Hg	50 mm Hg ?
pH ----- 7,4	7,0
Proteinler ----- 2 g/dl	16 g/dl
(5 mEq/L)	(40 mEq/L)

Şekil 4-1 Hücre dışı ve hücre içi sıvıların kimyasal bileşimi.



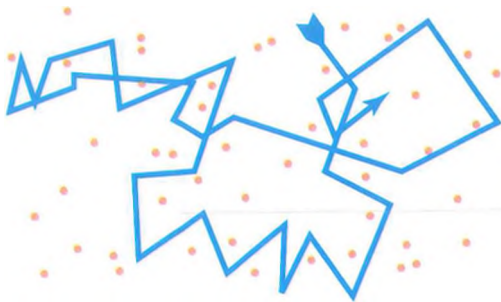
Şekil 4-2 Hücre zarından taşıma yolları ve taşınmanın temel mekanizmaları.

Bu temel mekanizmaların çok farklı şekilleri olmakla birlikte, difüzyon madde moleküllerinin zardaki moleküller arası boşluklardan veya taşıyıcı bir proteine bağlanarak rastgele molekül hareketiyle geçişi demektir. Difüzyonu sağlayan enerji, maddelerin normal kinetik hareketinin enerjisidir.

Buna karşılık, aktif taşıma iyon ve veya diğer maddelerin taşıyıcı bir proteinle birleşerek, enerji farkı yönüne zıt yönde, yani düşük konsantrasyon ortamından yüksek konsantrasyon ortamına doğru zarı geçmesidir. Bu taşınmada, hareket için kinetik enerjinin yanı sıra ek bir enerji kaynağına da gereksinim duyulur. Şimdi bu iki işlemin basit fiziğini ve fiziksel kimyasını daha ayrıntılı açıklayalım.

Difüzyon

Vücut sıvılarındaki tüm molekül ve iyonlar su ve suda çözünmüş maddeler de dahil sürekli hareket halindedir. Her parçacık kendine özgü bir yol çizerek hareket eder. Bu parçacıkların hareketine fizikçiler “ısı” adını verirler-daha yüksek sıcaklıkta daha büyük hareket- ve hareket mutlak sıfır sıcaklık hariç hiçbir koşul altında durmaz. Hareket halinde olan A molekülü duran B molekülüne yaklaştığı zaman A molekülünün elektrostatik ve diğer kuvvetleri B molekülüne çarptığında itici A molekülün-



Şekil 4-3 Bir sıvı molekülünün saniyenin binde biri süresince difüzyonu.

deki hareket enerjisinin bir kısmını B molekülüne aktarır. Sonuç olarak, B molekülü hareket için kinetik enerji kazanırken buna karşılık A molekülü kinetik enerjisinin bir kısmını kaybederek A molekülünün hareket enerjisi azalır. Böylece Şekil 4-3’de gösterildiği gibi, eriyikteki bir tek molekül diğer moleküller arasında önce bir yönde sonra diğer yönde daha sonra başka bir yönde sıçrar ve böylece saniyede binlerce rastlantısal sıçrama yapar. Moleküllerin diğer moleküllere bu sürekli hareketine sıvılar veya gazlarda *difüzyon* denir.

İyonlar bütün halindeki moleküller gibi difüzyona uğrarlar, hatta süspansiyon halindeki kolloid partiküller de benzer şekilde difüzyon yaparlar. Ancak kolloid partiküller büyüklüklerinden dolayı moleküler maddelere göre oldukça yavaş difüzyona uğrarlar.

Hücre Zarından Difüzyon

Hücre zarından difüzyon, *basit difüzyon* ve *kolaylaştırılmış difüzyon* diye iki alt tipe ayrılır. Basit difüzyon, molekül veya iyonların, zardaki deliklerden veya zardaki moleküller arası boşluklardan, taşıyıcı proteine bağlanmaksızın kinetik hareketlerle zarı geçmesidir. Difüzyon hızı mevcut madde miktarı, kinetik hareketin hızı ve zar da iyon ve moleküllerin hareket edebilecekleri aralıkların sayısı ve büyüklüğü tarafından belirlenir.

Kolaylaştırılmış difüzyon taşıyıcı bir proteinle etkileşimi gerektirir. Taşıyıcı protein, molekül ve iyonların zara kimyasal olarak bağlanması ile molekül ya da iyonların zarı geçmelerine yardım eder ve bu şekilde zardan geçmelerine katkı sağlar.

Şekil 4-2’nin sol tarafında görüldüğü gibi, basit difüzyon hücre zarında iki yol izleyerek gerçekleşir: (1) difüze olacak madde lipitte eriyebilir özellikle ise, lipit tabakasındaki çok küçük aralıklar boyunca ve (2) Şekil 4-2’de sol tarafta gösterildiği gibi, bazı büyük taşıyıcı proteinler olan su kanalları yoluyla geçer.

Çift Katlı Lipit Tabakasından Lipitte Eriyen Maddelerin Difüzyonu. Bir maddenin çift katlı lipit tabakadaki hareket hızını belirleyen en önemli faktörlerden birisi o maddenin *lipitteki eriyebilirliği*dir. Örneğin, oksijen, karbondioksit, azot ve alkollerin lipitteki çözünürlükleri yüksektir. Böylece, bütün bu maddeler çift katlı lipit tabakada doğrudan çözünürler ve sudaki eriyiklerinde olduğu gibi difüzyona uğrarlar. Bu nedenle, bu maddelerin her birinin zardan difüzyon hızları onların lipitte eriyebilirliği ile doğrudan orantılıdır. Özellikle büyük miktarda oksijen bu yolla taşınabilir; böylece hücre zarı yokmuş gibi oksijen hücrenin içine iletilir.

Su ve Lipitte Erimeyen Maddelerin Protein Kanalları Yoluyla Difüzyonu. Su, zar lipitlerinde hemen hiç erimeydiği halde, zardan özellikle protein kanalları aracılığı ile rahatlıkla geçer. Su moleküllerinin çoğu hücre zarından geçiş hızları şaşırtıcıdır. Örneğin, alyuvar zarında her iki yönde saniyede difüze olan suyun toplam miktarı alyuvar hacminin yaklaşık 100 katıdır.

Lipitte erimeyen diğer moleküller eğer yeteri kadar küçükse ve suda eriyebilir özellikte ise su molekülleri gibi protein kanallarından geçebilirler. Bununla birlikte, molekül büyüklüğü arttıkça penetrasyonları hızla azalır. Örneğin, üre moleküllerinin çapı, su moleküllerine göre sadece yüzde 20 daha büyüktür, buna karşılık ürenin hücre zarından hücre zar proteinlerinden geçişi suya göre yaklaşık 1000 kat daha azdır. Yine de su geçişinin şaşırtıcı hızı hatırlanırsa, üre geçişinin bu miktarı bile dakikalar içinde hücre zarından ürenin hızlı geçmesini sağlar.

Protein Porları ve Kanalları ile Difüzyon-Seçici Geçirgenlik ve Kanalların “Kapıları”

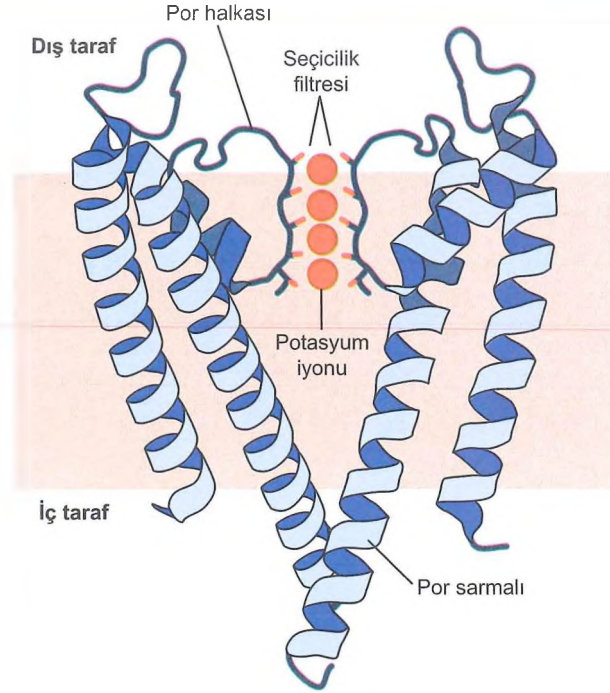
Kanal porları ve kanallarının bilgisayar ortamında üç boyutlu yeniden yapılandırılması hücre dışından hücre içi sıvıya uzanan tüp şeklindeki kanalların varlığını göstermektedir. Bundan dolayı, maddeler basit difüzyon ile zarın bir tarafından diğer tarafına uzanan bu porlar ve kanallar boyunca difüze olabilirler.

Zarda açık tüp şeklinde oluşan, integral hücre zarı proteinlerinden oluşan porlar daima açıktırlar. Bununla birlikte, porların çapları ve onların elektriksel yükleri onlara seçicilik sağlar bu da sadece bazı moleküllerin porlardan geçmesine izin verir. Örneğin, *akuaporin* veya *su kanalları* hücre zarından suyun hızla geçmesine izin verirken diğer molekülleri geçirmez. İnsanda çeşitli hücrelerde en az 13 farklı tip akuaporin bulunmuştur. Akuaporinlerin zardan bir bütün halinde su moleküllerinin geçişine izin verecek kadar dar bir poru mevcuttur. Por herhangi bir hidrate iyonun geçmesine izin vermeyecek kadar çok dardır. Bölüm 29 ve 75’de tartışıldığı gibi, hücre zarındaki bazı akuaporinlerin yoğunluğu statik değildir ve farklı fizyolojik koşullarda değişir.

Protein kanalları iki önemli özellikte ayırt edilirler: (1) Genellikle belirli maddelere karşı *seçici geçirgendirler* ve (2) kanalların çoğu elektriksel sinyaller (*voltaj-kapılı kanallar*) veya kanal proteinlerine bağlanan (*ligand-kapılı kanallar*) kimyasallarla düzenlenen kapılar tarafından açılır veya kapanırlar.

Protein Kanallarının Seçici Geçirgenliği. Protein kanalların çoğu bir veya daha fazla sayıdaki özgül iyonlar veya moleküllerin taşınması için oldukça yüksek düzeyde seçicidir. Bu kanalın çapı, şekli ve elektriksel yüklerinin yapısı ve onun iç yüzeyi boyunca bulunan kimyasal bağları gibi kanal yapısının özelliklerinin sonucudur.

Potasyum kanalları, sodyum iyonlarının geçiş hızlarına göre 1000 kat daha büyük bir hızla potasyum iyonlarının zardan geçmesine izin verirler. Bununla birlikte, bu yüksek seçicilik sadece sodyum iyonlarına göre hafifçe daha büyük olan potasyum iyonlarının moleküler çapı ile açıklanamaz. Bu dikkat çekici iyon seçiciliğinin mekanizması nedir? Bu soru kısmen *bakteriyel potasyum kanalının* yapısının x-ışını kristallografi ile belirlenmesi ile yanıtlanmıştır. Potasyum kanalları merkezi bir por etrafında dört özdeş protein alt ünitesinden oluşan *tetramerik bir yapıya* sahiptirler (Şekil 4-4) Kanal porunun te-

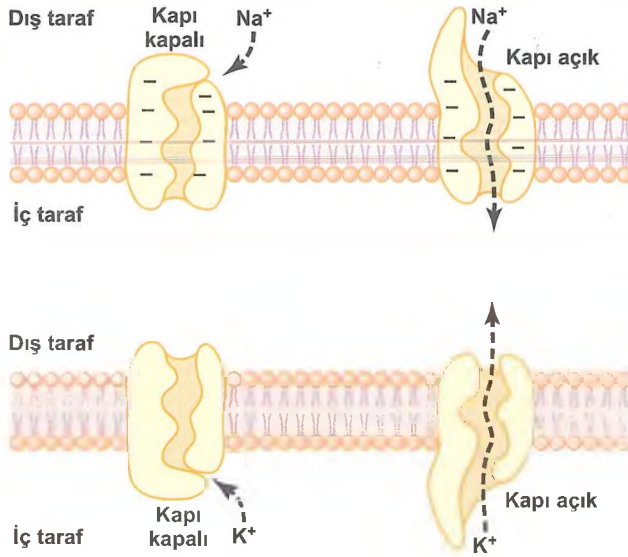


Şekil 4-4 Bir potasyum kanalının yapısı. Kanalın zarı kat eden iki sarmalından her biri dört alt birimden oluşmaktadır (sadece iki tanesi gösterilmiştir). Dar bir seçici filtre, por halkaları ve seçicilik filtresinin duvarlarını döşeyen karbonil oksijenden oluşur; böylece dehidrate potasyum iyonlarını geçici olarak bağlayan bölgeler oluşturur. Potasyum iyonları ile karbonil oksijenlerin etkileşimi potasyum iyonuna bağlı su moleküllerinin uzaklaştırılmasına ve böylece dehidrate potasyum iyonlarının pordan geçmesine izin verir.

pesinde dar bir *seçicilik filtresi* oluşturan *por halkaları* mevcuttur. *Karbonil oksijenler* seçicilik filtresi yüzeyini kaplarlar. Hidrate potasyum iyonları seçicilik filtresine girdikleri zaman karbonil oksijen ile etkileşime girer ve onların bağladığı su moleküllerinin çoğunun uzaklaştırılması ile kanaldan dehidrate potasyum iyonlarının geçmesine izin verirler. Karbonil oksijenler birbirlerinden çok uzaktır, bu nedenle daha küçük sodyum iyonları ile yakından etkileşimleri olamadığından sodyum iyonlarının seçicilik filtrelerinin porundan etkin olarak geçmeleri mümkün olmaz.

Çeşitli iyon kanallarının farklı seçicilik filtrelerinin bu kanalların katyonlar veya anyonlar veya sodyum, potasyum ve kalsiyum gibi belirli iyonlara karşı özgülüğünü büyük ölçüde belirlediğine inanılmaktadır.

Protein kanallarının en önemlilerinden biri, 0,3-0,5 nanometre çapında olan *sodyum kanalıdır*. Ancak daha önemlisi Şekil 4-5’in üst kısmında negatif simgelerle gösterildiği gibi, bu kanalların iç yüzlerinin çok kuvvetli negatif yüklü amino asitlerle döşenmesidir. Bu *kuvvetli negatif yükler*, sodyum iyonlarını hidrate su moleküllerinden uzaklaştırarak bu kanalların içerisine küçük *dehidrate* sodyum iyonlarını çekebilirler. Sodyum iyonları bir kez kanal içine girdikten sonra bilinen difüzyon yasalarına göre bir yönde difüze olabilir. Böylece sodyum kanalı sodyum iyonlarının geçişi için özgül olarak seçicidir.



Şekil 4-5 Sodyum ve potasyum iyonlarının protein kanallarından taşınması. "Kapıları" açıp kapatan protein moleküllerindeki şekilsel değişiklikler de gösterilmiştir.

Protein Kanallarının Kapıları. Protein kanallarının kapıları, kanalların iyon geçirgenliğinin kontrolünü sağlar. Şekil 4-5'in alt ve üst kısmında sodyum ve potasyum iyonlarının seçici kapıları gösterilmiştir. Bu kapıların bazılarının taşıyıcı protein molekülünün kapıya benzer uzantıları olduğuna ve bu protein molekülünün kendi şeklinde biçimsel bir değişiklikle kanalın açıklığını kapatabildiğine veya açıklıktan uzaklaşabildiğine inanılmaktadır.

Kapıların açılması ve kapanması iki temel yolla kontrol edilir:

1. **Voltaj kapısı.** Bu durumda kapının moleküler konformasyonu veya onun kimyasal bağları hücre zarı boyunca elektriksel potansiyeline yanıt verir. Örneğin, Şekil 4-5'in üst kısmında görüldüğü gibi hücre zarının iç tarafında kuvvetli negatif yük olduğu zaman bu olasılıkla sodyum kanallarının dış tarafta sıkıca kapalı kalmasını sağlar. Bunun aksine, zarın iç tarafındaki negatif yükün kaybolması bu kapıların aniden açılmasına ve çok büyük miktarda sodyum iyonunun sodyum porlarından içeriye akmasına izin verir. Bu, sinirlerde sinir sinyallerinin doğuşundan sorumlu olan aksiyon potansiyelinin meydana gelmesinin temel mekanizmasıdır. Şekil 4-5'in alt kısmında, potasyum kapıları potasyum kanallarının hücre içi ucundadır ve hücre zarının iç tarafı pozitif hale geldiği zaman açılır. Bölüm 5 'de daha ayrıntılı olarak tartışıldığı gibi, bu kapıların açılması kısmen aksiyon potansiyelinin sonlanmasından sorumludur.
2. **Kimyasal (ligand) kapı.** Bazı protein kanal kapıları, bir kimyasal maddenin proteine bağlanmasıyla açılır. Bu olay protein molekülünde kapıyı açmak veya kapatmak üzere biçimsel veya kimyasal bağlanmada bir değişikliğe sebep olur. Buna *kimyasal kapı* veya *ligand*

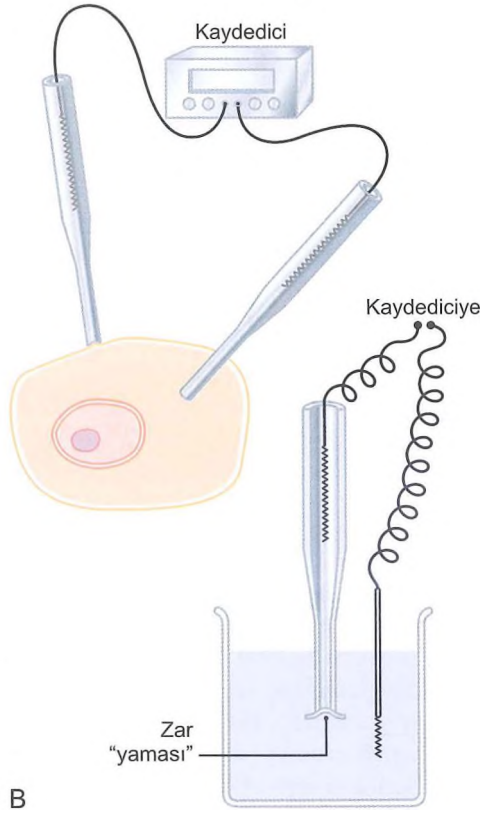
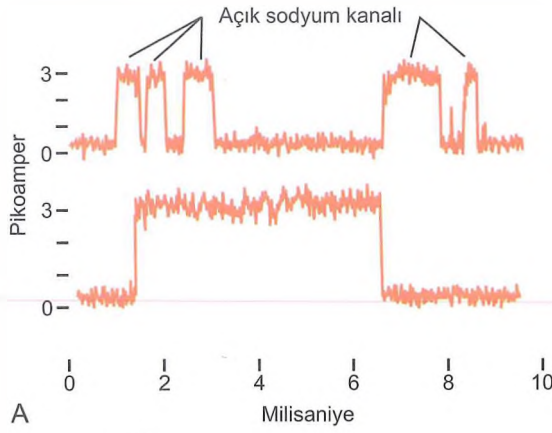
kapısı adı verilir. Kimyasal kapıların en önemli örneklerinden biri, asetilkolinin etkilediği *asetilkolin kanalıdır*. Asetilkolin kanalın kapısını açar, böylece negatif yüklü olarak 0,65 nanometre çapında bir kanal açılmış olur ve bu çaptan küçük tüm yüksüz moleküllerin ve pozitif iyonların rahatlıkla kanaldan geçmesine izin verir. Bu kapı sinyalin bir sinir hücresinden diğer sinir hücresine (Bkz. Bölüm 45) ve kas kasılması için sinir hücresinden kas hücrelerine (Bkz. Bölüm 7) sinyallerin iletilmesinde son derece önemlidir.

Kapılı Kanalların Açık-Durumu veya Kapalı-Durumu. Şekil 4-6A çoğu voltaj kapılı kanalların özellikle ilginç bir niteliğini göstermektedir. Bu şekil zarda yaklaşık 25 milivoltluk potansiyel farkı olduğu zaman, bir tek sodyum kanalından kaydedilen iki elektriksel akımı göstermektedir. Kanalın akımı "hep ya da hiç" kuralına göre ilettiğine dikkat ediniz. Bu demektir ki, kanalın kapısı aniden açılır ve sonra birden kapanır. Her açık durum milisaniyenin kesirlerinden birkaç milisaniyeye kadar sürebilir. Bu, protein moleküler kapıların açılıp kapanmaları sırasındaki değişikliklerin ne kadar hızla yapılabildiklerini göstermektedir. Bir voltaj potansiyelinde, kanal bütün zaman boyunca kapalı kalabilir veya hemen hemen çoğu zaman kapalıdır. Buna karşılık, bir diğer voltaj düzeyinde kanal ya tamamen açık olabilir veya çoğu zaman açıktır. Şekilde gösterildiği gibi, voltajlar arasında kapılar aralıklı olarak açılma ve kapanma eğilimindedir. Bu durum minimum ve maksimum arasında herhangi bir değerde ortalama akım değeri sağlar.

Tek kanaldan iyon Akımını Kaydetmek için Yama-Kıskaç (Patch-Clamp) Yöntemi. Şekil 4-6A'da gösterildiği gibi, tek bir protein kanalından iyon akımının kaydedilmesinin teknik olarak nasıl mümkün olduğu merak edilir. Bu olay, Şekil 4-6B'de gösterildiği gibi "patch-clamp" yöntemi kullanılarak başarılmıştır. Çok basitçe sadece 1 veya 2 mikrometre çapında bir mikropipet hücre zarının dış yüzeyine yerleştirilir. Sonra pipet içindeki hava hafifçe emilerek zar pipetin içine çekilir. Böylece, pipetin hücre zarına dokunan bölümlerinde bir tıkaç oluşması sağlanır. Sonuç, pipetin ucunda çok küçük bir zar "yama"sı elde ederek buradan elektriksel akımın kaydedilmesidir.

Alternatif olarak, Şekil 4-6B'nin sağ tarafında gösterildiği gibi, pipetin ucundaki küçük hücre zar yaması hücreden koparılıp uzaklaştırılabilir. Kopan zarla kapalı pipet daha sonra bir eriyiğin içine sokulur. Bu yöntem, pipetin içinde ve dışındaki eriyikte iyon konsantrasyonunun istenildiği gibi değiştirilmesine izin verir. Aynı zamanda zarın iki tarafı arasında istenilen voltaj farkını da sağlayabilir-yani, verilen bir voltajda "kıskaç"layarak sabitlenmeyi sağlar.

Çalışılan zar parçasının içinde yalnız bir tek kanal proteini bulunacak kadar küçük bir parça elde etmek olasıdır. Zarın iki tarafı arasındaki voltaj ya da farklı iyonların konsantrasyonlarını değiştirilerek tek bir kanalın taşıyıcı özelliklerini ve kanalın kapısının özelliklerini belirlemek de olasıdır.

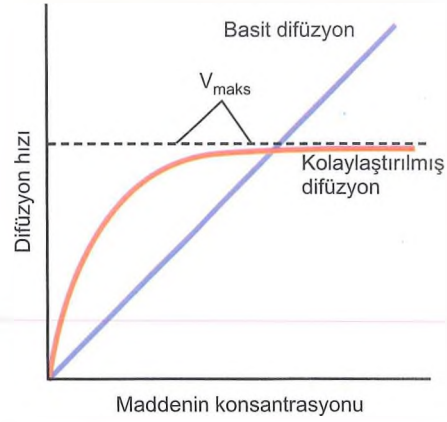


Şekil 4-6 A, Tek bir voltaj kapılı sodyum kanalından elektrik akımının kaydı; kanalın açılmasında “hep ya da hiç” yasaının geçerli olduğunu göstermektedir. B, Tek bir protein kanalından akım kaydında kullanılan “patch-clamp” yöntemi. Solda, canlı bir hücre üzerindeki “yama”dan, sağda ise, hücreden koparılan bir zar yamasından kayıt alınmasını göstermektedir.

Kolaylaştırılmış Difüzyon

Kolaylaştırılmış difüzyon aynı zamanda *taşıyıcı-aracılı difüzyondur*. Çünkü bir maddenin bu şekilde taşınması genellikle özgül taşıyıcı bir proteinin yardımı ile olan taşınmasıdır. Şöyle ki taşıyıcı, maddenin diğer tarafa difüzyonunu *kolaylaştırır*.

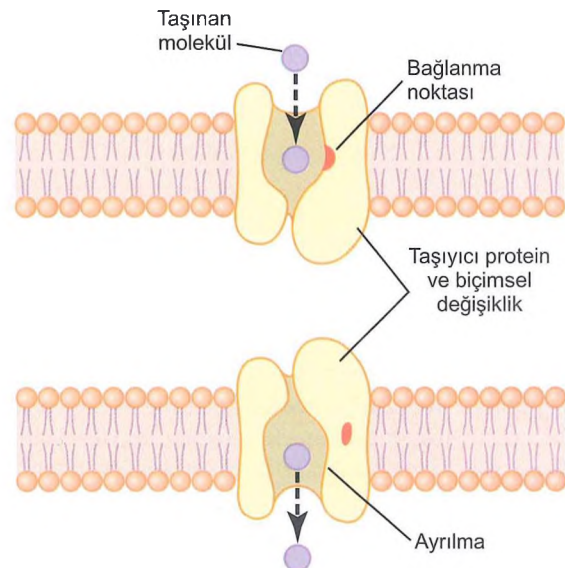
Kolaylaştırılmış difüzyon basit difüzyondan önemli bir fark gösterir: Açık bir kanaldan difüzyon hızı, difüze olan maddenin konsantrasyonu ile orantılı artarken ko-



Şekil 4-7 Zardan basit difüzyon ve kolaylaştırılmış difüzyon ile geçişte difüzyon hızı üzerine madde ve konsantrasyonun etkisi. Şekil kolaylaştırılmış difüzyonun V_{maks} denilen maksimum hıza ulaştığını göstermektedir.

laylaştırılmış difüzyonda difüzyon hızı, maddenin konsantrasyonu artarken V_{maks} olarak adlandırılan maksimum bir değere ulaşır. Basit ve kolaylaştırılmış difüzyon arasındaki bu fark Şekil 4-7 'de gösterilmiştir. Bu şekilde görüldüğü gibi, maddenin konsantrasyonu artarken basit difüzyon hızı orantılı olarak artış gösterir ancak kolaylaştırılmış difüzyon hızı V_{maks} düzeyinden daha fazla artamaz.

Kolaylaştırılmış difüzyon hızını sınırlayan nedir? Olası cevap Şekil 4-8'de gösterilen mekanizmadır. Bu şekil, özgül bir molekülü bir taraftan diğer tarafa taşımak için yeterli büyüklükte kanalı olan taşıyıcı proteinini göstermektedir. Şekilde aynı zamanda taşıyıcı proteinin iç tarafında bağlayıcı “reseptör”ü göstermektedir. Taşınacak molekül kanala girer ve bağlanır. Daha sonra, saniyenin kesirleri içinde taşıyıcı proteinde biçimsel veya kimyasal



Şekil 4-8 Kolaylaştırılmış difüzyon için öne sürülen mekanizma.

değişiklikler olur, böylece kanal zarın diğer tarafına doğru açılır. Reseptörün bağlanma kuvveti zayıf olduğundan bağlanmış molekülün termal hareketleri molekülün ayrılmasına ve zarın karşı tarafına serbestlenmesine sebep olur. Bu mekanizma ile moleküllerin taşınma hızı asla taşıyıcı protein molekülünün yaptığı ileri ve geri iki konum arasındaki değişiklik hızından fazla olamaz. Burada akılda tutulması gereken önemli nokta, bu mekanizmanın taşınan maddenin her iki yöne doğru zardan difüzyona izin vermesidir.

Glikoz ve amino asitlerin çoğu kolaylaştırılmış difüzyonla hücre zarından geçen önemli maddeler arasındadır. Glikoz için değişik dokularda en az beş taşıyıcı protein keşfedilmiştir. Bunların bir kısmı aynı zamanda galaktoz ve fruktoz gibi yapısı glikoza benzeyen diğer monosakkaritleri de taşıyabilir. Bunlarda biri olan glikoz taşıyıcısı 4 (GLUT4) insülin tarafından etkinleştirilir ve insüline duyarlı dokularda glikozun kolaylaştırılmış difüzyonla olan taşınma hızını 10-20 kat artırabilir. Bölüm 78'de tartışılacağı gibi, vücutta glikoz kullanımının insülin ile kontrolünün temel mekanizması budur.

Net Difüzyon Hızını Etkileyen Faktörler

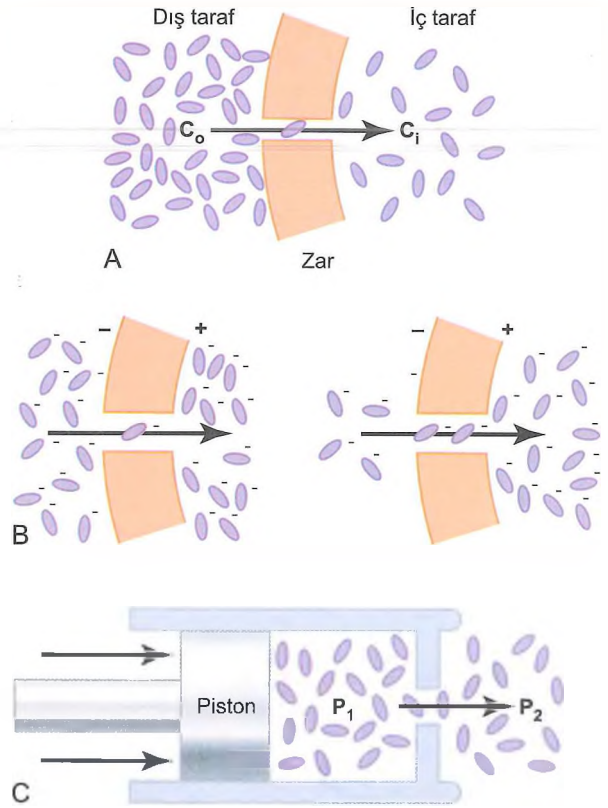
Şimdiye kadar birçok maddenin hücre zarı boyunca difüze olabileceği açıkça ortaya konulmuştur. Bu nedenle çoğu kez önemli olan, bir maddenin istenilen yöndeki *net* difüzyon hızıdır. Bu net hız çeşitli faktörler tarafından belirlenir.

Net Difüzyon Hızı Zarın İki Tarafındaki Konsantrasyon Farkı İle Orantılıdır. Şekil 4-9A'da bir maddenin hücre zarının *dış tarafında* yüksek konsantrasyonda ve *iç tarafında* düşük konsantrasyonda olduğu gösterilmektedir. *İç tarafa* difüze olan maddenin hızı *dış taraftaki* moleküllerin konsantrasyonu ile orantılıdır. Çünkü bu konsantrasyon saniyede kaç tane molekülün zarın dış tarafına çarptığı ile belirlenir. Diğer taraftan, *dışa* difüze olan moleküllerin hızı zarın *iç tarafındaki* konsantrasyonları ile orantılıdır. Bundan dolayı, hücre içine net difüzyon hızı dış taraftaki konsantrasyon *eksi* iç taraftaki konsantrasyon ile orantılı veya:

$$\text{Net difüzyon } \mu (C_o - C_i)$$

Bu eşitlikte C_o dış taraftaki konsantrasyon, C_i iç taraftaki konsantrasyondur.

Zar Elektriksel Potansiyelinin İyonların Difüzyonu Üzerine Etkisi-"Nernst Potansiyeli". Şekil 4-9B'de gösterildiği gibi, zar boyunca bir elektriksel potansiyel uygulandığında, iyonlar hareket etmelerine neden olacak bir konsantrasyon farkı olmadığı halde elektriksel yüklerinden dolayı zardan geçerler. Böylece, Şekil 4-9B'nin sol tarafında, *negatif* iyonların konsantrasyonları zarın her iki tarafında eşitken, zarın sağ tarafına pozitif yük, sol tarafına negatif yük uygulandığında zarda bir elektriksel fark yaratılır. Pozitif yükler negatif yükleri çekerken negatif yükler birbirlerini iterler. Bundan dolayı, net difü-



Şekil 4-9 Hücre zarından molekül ve iyonların difüzyonu üzerine (A) konsantrasyon farkının, (B) negatif iyonları etkileyen elektriksel potansiyel farkının ve (C) basınç farkının etkisi.

yon soldan sağa olur. Bir süre sonra Şekil 4-9B'nin sağ tarafında gösterilen koşulu sağlamak üzere çok miktarda negatif iyon sağa doğru hareket eder. Bu durumda iyonlar için elektriksel potansiyel farkına zıt yönde bir konsantrasyon farkı gelişmiştir. Bu koşulda konsantrasyon farkı iyonu sol tarafa geçmeye zorlarken, elektriksel fark sağ tarafa iter. Konsantrasyon farkı yeteri kadar arttığında, bu iki etki birbirini dengeler. Normal vücut ısısında (37° C), sodyum (Na^+) iyonu gibi *tek değerlikli* iyonlar için belli konsantrasyon farkı ile dengelenen elektriksel fark, *Nernst denklemi* olarak bilinen aşağıdaki formülden hesaplanabilir:

$$EMF \text{ (milivolt)} = \pm 61 \log \frac{C_1}{C_2}$$

EMF, zarın iki tarafı arasındaki elektriksel hareket kuvvetini (voltaj), C_1 birinci taraftaki konsantrasyonu ve C_2 ikinci taraftaki konsantrasyonu gösterir. Bu denklem sinir uyarılarının iletiminin anlaşılmasında çok önemlidir ve bununla ilgili daha fazla ayrıntı Bölüm 5'de tartışılmaktadır.

Zarın İki Tarafı Arasındaki Basınç Farkının Etkisi. Zamanla geçirgen bir zarın iki tarafı arasında önemli derecede basınç farkı gelişir. Örneğin, bu durum vücutun

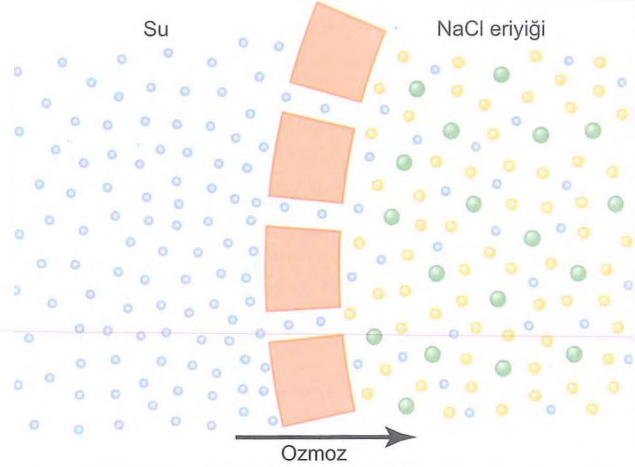
tüm dokularındaki kapiller damarların zarında oluşur. Kapillerlerin iç tarafında dış tarafa göre yaklaşık 20 mm Hg daha fazla bir basınç farkı vardır.

Basınç, gerçekte belirli zamanda birim yüzey alana çarpan farklı moleküllerin tüm kuvvetlerinin toplamı demektir. Bu nedenle, zarın bir tarafındaki basınç diğer taraftan daha yüksek olduğu zaman, bu zarın bir tarafındaki kanallara çarpan tüm moleküllerin kuvvetlerinin toplamı diğer tarafa göre daha yüksek demektir. Çoğu durumda, zarın bir tarafına diğer tarafa göre saniyede daha çok sayıda molekül çarpar. Sonuç olarak, basıncın yüksek olduğu taraftan düşük olan tarafa moleküllerin net hareketine neden olan enerji miktarı artar. Bu etki Şekil 4-9C'de gösterilmiştir. Burada "por"un bir tarafında bir piston ile oluşturulan yüksek basınç gösterilmektedir. Böylece daha çok sayıda molekül pora çarpar ve daha fazla molekül diğer tarafa "difüzyona" uğrar.

Seçici Geçirgen Zarlarda Ozmoz- Suyun "Net Difüzyonu"

Su, hücre zarından en fazla miktarda difüzyona uğrayan maddedir. Yeteri kadar su alyuvar hücre zarından her iki yönde düzenli olarak difüze olur. Öyle ki, saniyede alyuvar zarından her iki yönde difüze olan su miktarı yaklaşık olarak *hücre hacminin 100 katına* eşittir. Yine de, normal olarak her iki yönde difüze olan suyun miktarı öyle hassas ayarlanmıştır ki suyun net difüzyonu sıfırdır. Bu nedenle, hücrenin hacmi sabit kalır. Bununla birlikte, belirli bazı koşullarda tıpkı öteki maddeler için geliştiği gibi zarın iki tarafı arasında *su için de bir konsantrasyon farkı* gelişebilir. Bu koşulda, zarda suyun net hareketinin yönüne bağlı olarak hücre şişer ya da büzülür. Suyun konsantrasyon farkından oluşan suyun net hareketine *ozmoz* denir.

Ozmoza örnek olarak Şekil 4-10'da gösterilen koşulları ele alalım. Burada hücre zarının bir tarafında saf su, diğer tarafında sodyum klorür eriyiği bulunmaktadır. Su molekülleri hücre zarından kolayca geçerken sodyum ve klorür iyonlarının geçişi güçlükçe olur. Bundan dolayı, sodyum klorür eriyiği gerçekte zardan geçebilen su molekülleri ve zardan geçemeyen sodyum ve klorür iyonlarının bir karışımıdır ve bu nedenle, zarın suya *seçici geçirgen* olduğu fakat sodyum ve klorür iyonlarına daha az geçirgen olduğu belirtilir. Sodyum klorür iyonlarının bulunduğu tarafta, bu iyonlar su moleküllerinin yerini almış olduğu için su moleküllerinin konsantrasyonu saf suya oranla azalmış olacaktır. Sonuç olarak, Şekil 4-10'daki örnekte görüldüğü gibi, saf suyun olduğu sol tarafta, kanallara çarpan su moleküllerinin sayısı su konsantrasyonunun azalmış olduğu sağ tarafa göre daha fazla olacaktır. Böylece, soldan sağa net su hareketi meydana gelir, yani saf sudan sodyum ve klorür eriyiğine doğru *ozmoz* gerçekleşir.

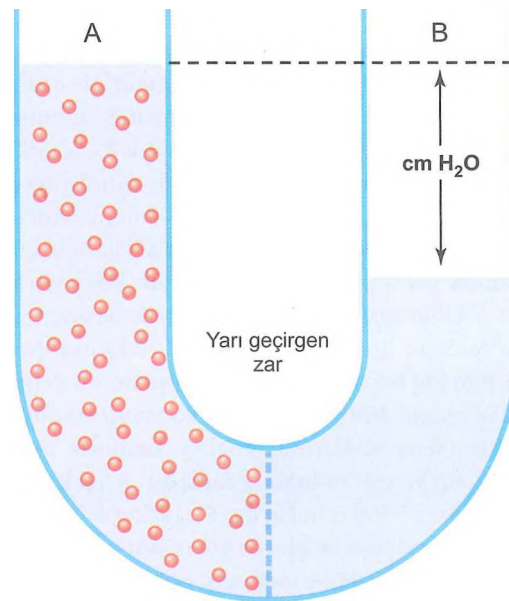


Şekil 4-10 Hücre zarının bir tarafına su, diğer tarafına sodyum klorür eriyiği konulduğunda gerçekleşen ozmoz.

Ozmotik Basınç

Şekil 4-10'daki sodyum klorür eriyiğine basınç uygulandığında, bu eriyiğe doğru suyun ozmozunu yavaşlatılabilir, durdurulabilir veya hatta tersine döndürülebilir. Ozmozun tamamen durdurmak için gerekli olan basınç miktarına sodyum klorür eriyiğinin *ozmotik basıncı* adı verilir.

Ozmoza karşıt basınç farkının prensibi Şekil 4-11'de gösterilmiştir. Bu şekilde gösterilen, bir tarafta saf su diğer tarafında ise zardan geçemeyen herhangi bir maddenin bulunduğu sulu eriyik içeren iki sıvı bir seçici zarla iki kolon halinde ayrılmıştır. Suyun B kolonundan A kolonuna ozmoz bu kolonda bir düzeye yükselmesine



Şekil 4-11 Yarı geçirgen bir zarda ozmozun neden olduğu ozmotik basıncın gösterilmesi.

neden olur. Bu, zarın iki tarafı arasında gelişen basınç farkı, zardan geçemeyen parçacıkları içeren eriyiğin ozmotik basıncına eşittir.

Ozmotik Basıncın Belirlenmesinde Ozmotik Parçacıkların Sayısının (Molar Konsantrasyon) Önemi. Bir eriyikteki parçacıklar tarafından yaratılan ozmotik basınç, birim hacim sıvıdaki molekül veya iyonların *kütlesel büyüklüğü ile değil sayısı* ile saptanır. Bu nedenle, eriyikteki her bir parçacık kütsel büyüklüğüne bakılmaksızın zarda ortalama aynı miktarda basınç meydana getirir. Böylece, küçük parçacıklara göre daha büyük kütleye sahip (m) parçacıklar daha küçük hızla (v) hareket ederler. Küçük parçacıklar daha büyük hızla hareket ederler. Şöyle ki, aşağıdaki denkleme göre belirlenen ortalama kinetik enerjiler, hem büyük hem de küçük parçacıklar için aynıdır.

$$k = \frac{mv^2}{2}$$

Sonuç olarak, bir eriyiğin ozmotik basıncı parçacıkların kütlesi ile değil, eriyiğin konsantrasyonu yani parçacıkların sayısı (parçacıklar ayrılmıyorsa bu *molar konsantrasyona* eşittir) ile belirlenir.

“Ozmolalite”-Ozmol. Bir eriyiğin konsantrasyonunu parçacıkların sayısı şeklinde ifade etmek için gram yerine *ozmol* adı verilen birim kullanılır.

Bir ozmol, ozmotik olarak aktif çözünür maddenin bir gram molekül ağırlığıdır. Böylece, 180 gram glikoz (1 gram glikozun molekül ağırlığı) 1 ozmol glikoza eşittir; çünkü glikoz iyonlara ayrışmamaktadır. Eğer eriyikteki çözünür bir madde 2 iyonla ayrışıyorsa, maddenin 1 gram molekül ağırlığı 2 ozmol’dür; çünkü burada ozmotik aktif parçacıkların sayısı ayrışmayan çözünür maddeye göre iki kat fazladır. Böylece, sodyum klorürün 1 gram molekül ağırlığı (58,5 gram) 2 ozmole eşittir.

Böylece, *bir kilogram suda 1 ozmol çözünür madde erimiş ise eriyiğin ozmolalitesi kilogramda bir ozmoldür* ve her kilogramında 1/1000 ozmol erimiş bulunan bir eriyik kilogramında 1 miliozmol ozmolaliteye sahiptir. Hücre dışı ve hücre içi sıvıların normal ozmolalitesi yaklaşık olarak *suyun kilogramı başına 300 miliozmol’dür*.

Ozmotik Basıncın Ozmolalite ile İlişkisi. Normal vücut ısısında (37 °C), litrede 1 ozmollük konsantrasyon eriyikte 19.300 mm Hg’lık bir ozmotik basınç yaratır. Benzer şekilde, litrede 1 miliozmollük konsantrasyon da 19,3 mm Hg bir ozmotik basınca eşittir. Bu değer vücut sıvılarındaki 300 miliozmolar konsantrasyonla çarpıldığında vücut sıvılarında toplam ozmotik basıncın 5790 mm Hg’ya eşit olduğu hesaplanır. Ancak, ölçülen değer ortalama 5500 mm Hg’dır. Bu farkın sebebi, vücut sıvılarındaki sodyum ve klorür gibi çoğu iyonun birbirlerine karşı yüksek ilgilerindendir. Sonuç olarak, bu tür iyonlar kendi ozmotik potansiyellerine uygun biçimde serbest hareket edemezler ve ozmotik potansiyellerini tam olarak göstermezler. Bu nedenle, vücut sıvılarının

gerçek ozmotik basıncı ortalama olarak hesaplanan değer in yaklaşık 0,93 katıdır.

“Ozmolarite” Terimi. *Ozmolarite*, ozmolar konsantrasyonun suyun kilogramı başına ozmol yerine eriyiğin *litresi başına ozmol* olarak tanımlanmasıdır. Aslında kesin olarak konuşmak gerekirse, ozmotik basıncı belirleyen suyun kilogramı başına ozmol (ozmolalite)’dür. Ancak, vücut sıvıları gibi seyreltik çözeltilerde, ozmolariteyle ozmolalite arasındaki sayısal fark yüzde birden azdır. Ozmolariteyi ölçmek pratik olarak ozmolaliteden çok daha kolay olduğu için, hemen bütün fizyolojik çalışmalarda ozmolarite kullanılır.

Zarlardan Maddelerin “Aktif Taşınması”

Bazen hücre içi sıvıda gereksinim duyulan bir madde çok yüksek konsantrasyonda olmasına karşın hücre dışı sıvıda çok düşük konsantrasyonda bulunabilir. Örneğin, bu potasyum iyonu için doğrudur. Tersine, diğer bazı iyonların da hücre dışı sıvılarda yüksek konsantrasyonda olmalarına karşın hücre içinde çok düşük konsantrasyonlarda tutulması önemlidir. Bu özellikle sodyum iyonları için doğrudur. Bu iki etkiden hiçbiri basit difüzyonla oluşmaz. Çünkü sonuçta basit difüzyon zarın iki tarafındaki konsantrasyonu dengeler. Bunun yerine, bazı enerji kaynakları potasyumun hücrenin içine doğru ve sodyumun hücrenin dışına doğru aşırı hareketini sağlaması için gereklidir. Hücre zarında molekül ve iyonların konsantrasyon farkına (veya elektriksel veya basınç farkına karşı) “yokuş yukarı” hareket etmesine *aktif taşıma* denir.

Sodyum, potasyum, kalsiyum, demir, hidrojen, klorür, iyot, ürat iyonları, farklı bir çok şeker ve amino asitlerin çoğunun dahil olduğu farklı maddeler en azından bazı hücre zarlarından aktif olarak taşınırlar.

Primer Aktif Taşınma ve Sekonder Aktif Taşınma. Aktif taşıma, taşımada kullanılan enerjinin kaynağına göre, *primer* ve *sekonder aktif taşıma* olmak üzere iki tipe ayrılır. Primer aktif taşınmada enerji doğrudan adozin trifosfat (ATP) veya diğer yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin yıkılmasından kazanılır. Sekonder aktif taşınmada enerji, primer aktif taşınmayla oluşturulmuş olan hücre zarının iki tarafı arasındaki sekonder molekül veya iyonik maddelerin konsantrasyon farkları şeklinde depolanmış enerjiden sekonder olarak kazanılır. Her iki durumda da taşıma, kolaylaştırılmış difüzyon için de olduğu gibi, hücre zarına yerleşmiş olan *taşıyıcı proteinlere* bağlıdır. Bununla birlikte, aktif taşınmada *taşıyıcı proteinlerin* işlevleri kolaylaştırılmış difüzyondaki proteinlerin işlevlerinden farklıdır. Çünkü aktif taşınmayı sağlayan protein, taşınacak maddenin elektrokimyasal farkına karşı yönde hareket edebilmesi için gereken enerjiyi sağlayabilir. Aşağıda primer ve sekonder aktif taşıma için bazı örnekler ve bu

tür taşıma işlevlerinin temel ilkelerinin ayrıntılı açıklaması yer almaktadır.

Primer Aktif Taşıma

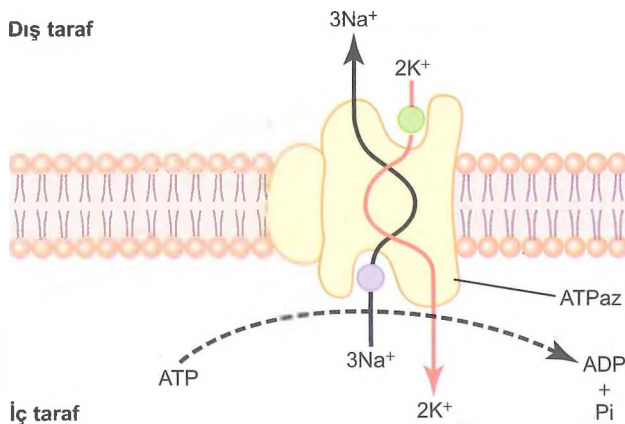
Sodyum-Potasyum Pompası

Primer aktif taşıma ile taşınan maddeler arasında sodyum, potasyum, kalsiyum, hidrojen, klorür ve diğer birkaç iyon yer alır.

En ayrıntılı biçimde çalışılmış olan aktif taşıma mekanizması olan *sodyum-potasyum pompası* (Na^+-K^+)'dır. Bu pompa sayesinde vücudun tüm hücrelerinde hücre zarından sodyum iyonları hücre dışına taşınırken, aynı anda potasyum iyonları da hücre dışından hücre içine pompalanır. Pompa hücre içinde negatif bir elektriksel potansiyelin oluşması kadar, zarın her iki yüzü arasında sodyum ve potasyum konsantrasyon farklarının korunmasından da sorumludur. Gerçekten de, Bölüm 5'de gösterildiği gibi, bu pompa sinir sistemi boyunca sinirsel sinyalleri ileten sinir işlevinin de temelini oluşturur.

Şekil 4-12, Na^+-K^+ pompasının basit fiziksel bileşenlerini göstermektedir. *Taşıyıcı protein*, iki ayrı globüler protein kompleksinden oluşur. Molekül ağırlığı 100.000 civarında olan ve α olarak adlandırılan büyük bir altbirim ve molekül ağırlığı 55.000 civarında olan ve β olarak adlandırılan küçük bir altbirimden oluşur. Küçük proteinin işlevinin bilinmemesine rağmen (lipit zarında protein kompleksine tutunması hariç) büyük protein pompa işlevi için önemli olan üç özgül özelliğe sahiptir.

1. Hücrenin içine doğru uzanan kısmında *sodyum iyonlarının bağlanması* için üç reseptör bölgesi bulunur.
2. Dış tarafta *potasyum iyonları* için iki reseptör bölgesi bulunur.
3. Bu proteinin iç kısmında sodyum iyonlarının bağlama yerlerine yakın bölgede ATPaz aktivitesi mevcuttur.



Şekil 4-12 Sodyum-potasyum pompası için öne sürülen mekanizma. ADP, adenozin difosfat; ATP, adenozin trifosfat; Pi, fosfat iyonu.

Taşıyıcı proteinin dış tarafına iki potasyum ve iç tarafına üç sodyum iyonu bağlandığı zaman proteinin ATPaz işlevi aktiflenir. Bu bir ATP molekülünü adenozin difosfat (ADP)'a parçalarken yüksek enerjili bir fosfat bağından enerji açığa çıkar. Açığa çıkan bu enerjinin taşıyıcı proteinde kimyasal ve şekilsel değişikliğe sebep olarak sodyum iyonlarının dışarıya, potasyum iyonlarının da içeriye hareketine neden olduğuna inanılmaktadır.

Diğer enzimler gibi, Na^+-K^+ ATPaz pompası tersine olarak çalışabilir. Deneysel olarak, Na^+ ve K^+ için elektrokimyasal farklar yeteri kadar artırıldığında ve dolayısıyla bu farklarda depolanan enerji ATP'nin hidroliziyle oluşan kimyasal enerjiden daha büyük olduğunda, bu iyonlar konsantrasyon farklarına uygun olarak hareket ederler ve Na^+-K^+ pompası ADP ve fosfattan ATP'yi sentezler. Dolayısıyla, Na^+-K^+ pompasının fosforlanması ya ATP üretmek için ADP'ye fosfatı eklemek veya onun uzamsal konumunu değiştirmek için kullandığı enerji ile Na^+ 'u hücre dışına K^+ 'u hücre içine pompalamak için düzenlenmiştir. Na^+ ve K^+ için elektrokimyasal farkın yanı sıra ATP, ADP ve fosfatın görece konsantrasyonları da enzim reaksiyonunun yönünü belirler. Elektriksel olarak aktif olan nöron hücreleri gibi bazı hücreler hücrenin enerji ihtiyacının yüzde 60-70'ini Na^+ 'u hücrenin dışına ve K^+ 'u hücrenin içine pompalamak için harcarabilir.

Hücre Hacminin Kontrolünde Na^+-K^+ Pompasının Önemi. Na^+-K^+ pompasının en önemli işlevlerinden biri hücre hacminin kontrolüdür. Bu pompanın işlevi olmasaydı vücut hücrelerinin çoğu patlayınca kadar şişerdi. Hacmin kontrol mekanizması şöyledir: Hücrenin içinde, hücreden çıkamayan çok sayıda protein ve diğer organik bileşikler bulunur. Bunların çoğu negatif yüklüdürler ve bundan dolayı çok sayıda sodyum ve potasyum ve diğer pozitif yüklü iyonları da çekerler. Tüm bu moleküller ve iyonlar suyun ozmozla hücrenin içine girmesine neden olurlar. Eğer bu kontrol edilmezse, hücre patlayıncaya kadar şişer. Bunu önleyen normal mekanizma Na^+-K^+ pompasıdır. Tekrar hatırlanmalıdır ki, bu düzenekle içeriye pompalanan her iki potasyum iyonuna karşılık dışarıya üç sodyum iyonu pompalanır. Aynı zamanda zar sodyum iyonlarına, potasyum iyonlarına göre çok daha az geçirgen olduğundan dışarıya çıkarılan sodyum iyonlarının orada kalma eğilimleri kuvvetlidir. Böylece, hücreden sürekli olarak iyonların net kaybı suyu hücreden dışarıya çekecek zıt yönde bir ozmotik eğilim oluşturur.

Eğer herhangi bir nedenden dolayı hücre şişmeye başlarsa, otomatik olarak aktifleşen Na^+-K^+ pompası su ile birlikte fazla iyonları hücre dışına taşır. Böylece, Na^+-K^+ pompası normal hücre hacminin sürdürülmesinde sürekli bir denetim görevi yapar.

Na^+-K^+ Pompasının Elektrojenik Doğası. Gerçekten, Na^+-K^+ pompasının her iki potasyum iyonunu içeriye iletirken üç sodyum iyonunu dışarıya çıkarması pompanın her bir dönüsünde bir pozitif yükün hücre dışına çıkarılması demektir.

Bu hücre dışında pozitiflik yaratırken hücre içinde pozitif iyonların azalmasına yol açar. Yani, hücrenin içi negatif olur. Böylece, hücre zarının iki tarafında elektriksel potansiyel yarattığı için $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ pompasının elektrojenik olduğu söylenir. Bölüm 5'de tartışıldığı gibi, bu elektriksel potansiyel sinir ve kasta sinyallerin iletimini için temel bir gereksinimdir.

Kalsiyum İyonlarının Primer Aktif Taşınması

Bir diğer önemli aktif taşınma mekanizması *kalsiyum pompasıdır*. Kalsiyum iyonları normal olarak vücutta tüm hücrelerin hücre içi sıvısında gerçekten çok düşük konsantrasyonda tutulurlar; hücre içi konsantrasyonu hücre dışı sıvıdakinden 10.000 kez daha azdır. Bu esas olarak iki primer aktif kalsiyum taşınma pompası ile gerçekleştirilir. Bunlardan biri, hücre zarındadır ve kalsiyumu hücreden dışarıya pompalar. Diğeri, kalsiyum iyonlarını kas hücresinde sarkoplazmik retikulum ve tüm diğer hücrelerde mitokondriler gibi bir veya birden fazla hücre içi veziküler organelin içine pompalar. Bu örneklerin her birinde, taşıyıcı proteinler zarın bir yüzünden diğer yüzüne uzanır ve aynı zamanda bu taşıyıcı proteinler sodyum taşıyıcı proteini gibi ATP'yi parçalama yeteneği olan bir ATPaz'dır. Bu proteinin farkı sodyum yerine kalsiyum bağlayan ileri derecede özgül bir bağlanma bölgesine sahip olmasıdır.

Hidrojen İyonlarının Primer Aktif Taşınması

Hidrojen iyonlarının primer aktif taşınmayla taşınması vücutta iki yerde önemlidir: (1) midenin gastrik bezlerinde ve (2) böbreklerde distal tübüllerin son bölümü ve kortikal toplayıcı kanallarda.

Mide bezlerinin dip kısmında bulunan *paryetal hücreler* vücudun herhangi bir kısmının hidrojen iyonlarının taşınması için en kuvvetli primer aktif mekanizmaya sahiptir. Bu mekanizma midenin sindirim salgılarına hidroklorik asidin salgılanmasının temelidir. Mide bezlerinin paryetal hücrelerin sekretuar uçlarında hidrojen iyon konsantrasyonu bir milyon kat artırılabilir ve daha sonra hidroklorik asit oluşturmak için klorür iyonları ile birlikte mide içine salgılanır.

Renal tübüllerde, distal tübüllerin son kısmındaki özel *interkale hücrelerde* ve kortikal toplayıcı kanallarda da hidrojen iyonları primer aktif taşınma ile taşınır. Bu durumda hidrojen iyonlarının büyük bir kısmı, vücut sıvısındaki fazla miktardaki hidrojen iyonlarını uzaklaştırmak amacı ile kandan idrara salgılanır. Hidrojen iyonları yaklaşık 900 kat kadarlık konsantrasyon farkına karşın idrara salgılanabilir.

Primer Aktif Taşınmanın Kuvveti

Zardan aktif olarak bir maddenin taşınması için gerekli olan enerji miktarı, o maddenin taşınma süresince yoğunlaştırılma derecesi ile belirlenir. On kat yoğunlaştırılmış bir maddeyi 100 kat yoğunlaştırmak için iki kat, 1000 kat yoğunlaştırmak için üç kat enerji gerekir. Diğer bir

deyişle, gerekli olan enerji, aşağıdaki formülle açıklandığı gibi, maddenin yoğunlaştırılma derecesinin *logaritması* ile orantılıdır.

$$\text{Enerji (ozmol başına kalori)} = 1400 \log \frac{C_1}{C_2}$$

Böylece, bir ozmol maddeyi 10 kat yoğunlaştırmak için gerekli olan enerji miktarı yaklaşık 1400 kalori veya 100 kat yoğunlaştırmak için gerekli olan enerji miktarı yaklaşık 2800 kalordir. Görüldüğü gibi, hücrelerden maddeleri yoğunlaştırmak veya konsantrasyon farkına karşı maddeleri uzaklaştırmak için tüketilen enerji miktarı çok olabilir. Böbrek tübül çeperleri ve çoğu salgı hücrelerinde olduğu gibi bazı hücrelerde enerjinin yüzde 90 kadarı sadece bu amaç için tüketilir.

Sekonder Aktif Taşınma-Birlikte Taşınma ve Zıt Taşınma

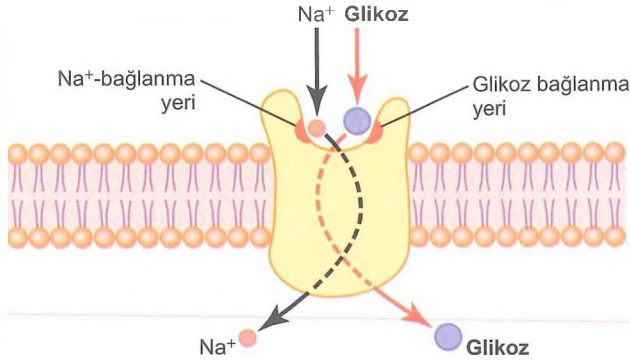
Sodyum iyonları primer aktif taşınma ile hücrenin dışına taşındığı zaman genellikle sodyum için büyük bir konsantrasyon farkı gelişir (hücre dışındaki çok yüksek konsantrasyona karşılık iç tarafta çok düşük konsantrasyon). Hücre dışındaki sodyum fazlalığı daima difüzyonla iç tarafa doğru geçme eğiliminde olduğu için, bu fark bir enerji deposu olarak kabul edilir. Uygun koşullar altında, sodyumun bu difüzyon enerjisi hücre zarından sodyumla birlikte diğer maddeleri de çekebilir. *Sekonder aktif taşınmanın* bir şekli olan bu olaya *birlikte-taşınma* denilir.

Sodyumla birlikte diğer maddelerin taşınması için bir eşleşme mekanizması gereklidir. Bu hücre zarında diğer taşıyıcı bir proteinin varlığı ile gerçekleşir. Bu durumda taşıyıcı, hücre zarında gerek sodyum ve gerekse onunla birlikte taşınacak madde için bir bağlanma noktası olarak işlev görür. Bir kez ikisi birden bağlandığında sodyum iyonunun enerji farkı sodyum ve sodyumla birlikte taşınan maddenin hücre içine taşınmasını sağlar.

Zıt-taşınmada, sodyum iyonları yüksek konsantrasyon farkı nedeniyle tekrar hücrenin iç tarafına difüzyonla geçme eğilimi gösterirler. Ancak, bu kez taşınacak olan maddeler hücrenin içindedir ve dışarıya taşınmalıdır. Bu nedenle, sodyum iyonu hücre zarındaki taşıyıcı proteinin dış tarafına bağlanırken taşınan maddeler taşıyıcı proteinin iç tarafındaki bağlanma yerlerine bağlanırlar. Her ikisi birlikte bağlandığı zaman, taşıyıcı proteinde bir biçim değişikliği olur ve sodyum iyonunu içeriye doğru taşıyan enerji diğer maddenin de dışarıya doğru hareketini sağlar.

Glikoz ve Amino Asitlerin Sodyum İyonu ile Birlikte Taşınması

Çoğu hücrede, glikoz ve çok sayıda amino asit büyük konsantrasyon farklarına zıt yönde hücre içine taşınır. Bu mekanizma tümü ile Şekil 4-13'de gösterilen birlikte-taşınma mekanizmasıdır. Taşıyıcı proteinin dış tarafında, bir sodyum ve bir glikoz için iki bağlanma bölgesi olduğuna dikkat ediniz. Aynı zamanda sodyum iyon konsant-



Şekil 4-13 Glikozun sodyumla birlikte-taşınması için öne sürülen mekanizma.

rasyonun hücre dışında yüksek ve hücre içinde düşük olması bu taşıma için gereken enerjiyi sağlar. Taşıyıcı proteinin özgül bir özelliği glikoz molekülü bağlanıncaya kadar sodyum iyonlarının içeriye hareketine izin veren biçimsel değişikliği ortaya çıkmamasıdır. Ancak, ikisi de bağlandığı zaman biçim değişikliği otomatik olarak gerçekleşir; sodyum ve glikoz aynı zamanda hücrenin içine taşınırlar. Bu nedenle, bu olay bir *sodyum-glikoz birlikte-taşınma* mekanizmasıdır. Bölüm 27 ve 65'te tartışıldığı gibi, sodyum-glikoz birlikte-taşınma mekanizması böbrek ve bağırsak epitel hücrelerinde glikozun taşınmasında özellikle önemlidir.

Amino asitlerin sodyumla birlikte-taşınması farklı bir taşıyıcı protein dizisinin kullanılması dışında glikozun taşınması ile aynı şekilde olur. Her biri özgül molekül özellikleri olan amino asit türlerini taşımakla sorumlu beş ayrı *amino asit taşıyıcı protein* tanımlanmıştır.

Glikoz ve amino asitlerin sodyumla birlikte-taşınması sonraki bölümde tartışılacağı gibi özellikle bağırsak kanalı epitel hücrelerinde ve böbrek tübüllerinde bu maddelerin kana emilmelerini sağlar.

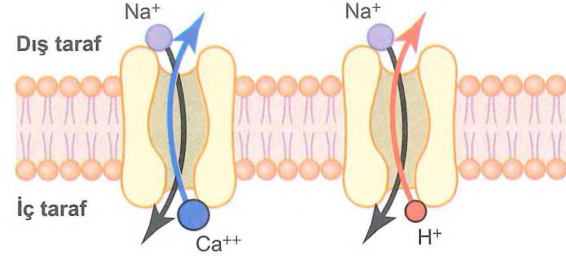
En azından bazı hücrelerde bir diğer birlikte-taşınma mekanizması klorür iyonları, iyot iyonları, demir iyonları ve ürat iyonlarını kapsar.

Kalsiyum ve Hidrojen İyonlarının Sodyumla Zıt Taşınması

Özellikle önemli olan iki zıt-taşınma mekanizması (primer iyonun zıt yönünde taşınma) *sodyum-kalsiyum* ve *sodyum-hidrojen zıt-taşınma* mekanizmalarıdır (Şekil 4-14).

Sodyum ve kalsiyum iyonlarının aynı taşıyıcı proteine bağlanarak sodyum iyonlarının içeriye ve kalsiyum iyonlarının dışarıya hareketi şeklinde oluşan sodyum-kalsiyum zıt-taşınması hemen hemen tüm hücre zarlarında görülür. Bu bazı hücrelerdeki kalsiyumun primer aktif taşınmasına ilavedir.

Sodyum-hidrojen zıt-taşınması pek çok dokuda gerçekleşir. Özellikle önemli bir örnek, böbreğin *proksimal tübüllerinde* sodyum iyonlarının tübül lümeninden hücrelerin içine, buna karşılık hidrojen iyonlarının tübül lümenine zıt yönde taşınmasıdır. Bu mekanizma distal



Şekil 4-14 Kalsiyum ve hidrojen iyonlarının sodyumla zıt taşınması.

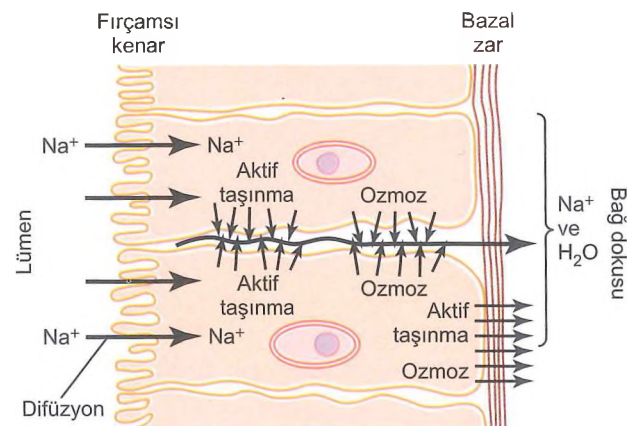
böbrek tübüllerinde hidrojenin primer aktif transportla yoğunlaştırılmasında olduğu kadar kuvvetli değildir. Ancak yine de ayrıntıları Bölüm 30'da tartışıldığı gibi, vücut sıvılarının hidrojen iyonu kontrolünde anahtar rol oynayacak kadar *çok büyük miktarda hidrojen iyonunun* taşınmasını sağlayabilir.

Hücre Tabakaları Boyunca Aktif Taşınma

Vücudun birçok yerinde maddelerin basitçe tek bir hücre zarından geçmek yerine hücre tabakalarından taşınması gerekir. Bu tip taşınma (1) bağırsak epitelinde, (2) böbrek tübüllerinin epitelinde, (3) tüm dış salgı bezlerinin epitelinde, (4) safra kesesinin epitelinde ve (5) beyin koroid pleksus zarında ve diğer zarlar boyunca olur.

Hücre tabakasından bir maddenin taşınması (1) tabakadaki taşıyıcı hücrelerin *bir yüzeyinden* hücre zarı boyunca *aktif taşınma* ve daha sonra (2) hücrenin *zıt tarafındaki* zardan *basit* veya *kolaylaştırılmış* difüzyonla taşınma mekanizması ile olur.

Şekil 4-15, bağırsak epiteli, safra kesesi ve böbrek tübüllerin epitel tabakasından sodyum iyonlarının taşınma mekanizmasını göstermektedir. Bu şekilde, epitel hücreleri "*yüzey-yüzeye*" temas eden bağlantılar aracılığı ile lümen tarafında birbirleriyle sıkıca bağlanırlar. Hücrelerin lümen tarafındaki yüzeylerindeki fırça kenarları gerek su gerekse sodyum iyonlarına geçirgendirler. Bu nedenle, su



Şekil 4-15 Hücre tabakalarından aktif taşınmanın temel mekanizması.

ve sodyum iyonları kolayca lümenenden hücrenin içine difüze olurlar. Daha sonra, sodyum iyonları hücrelerin bazal ve lateral zarlarında bağ dokusu ve kan damarlarının çevresindeki hücre dışı sıvıya aktif olarak taşınır. Bu olay bu zarlarda suyun ozmotik girişine sebep olacak kadar yüksek sodyum iyonu farkı yaratır. Böylece sodyum iyonlarının epitel hücrelerin bazolateral tarafında aktif taşınması sadece sodyum iyonlarının değil suyun taşınması ile sonuçlanır.

Bu mekanizmalar ile hemen hemen bütün besin maddeleri, iyonlar ve diğer maddeler bağırsaktan kana emilirler; yine bu yolla maddeler böbrek tübüllerinde glomerüller filtrattan geri emilime uğrarlar.

Bu bölümde tartışılan her bir farklı taşınma tipi için bu kitapta çok sayıda örnek bulunmaktadır.

Kaynaklar

- Agre P, Kozono D: Aquaporin water channels: molecular mechanisms for human diseases, *FEBS Lett* 555:72, 2003.
- Ashcroft FM: From molecule to malady, *Nature* 440:440, 2006.
- Benos DJ, Stanton BA: Functional domains within the degenerin/epithelial sodium channel (Deg/ENaC) superfamily of ion channels, *J Physiol* 520:631, 1999.
- Benziane B, Chibalin AV: Frontiers: skeletal muscle sodium pump regulation: a translocation paradigm, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 295:E553, 2008.
- Biel M, Wahl-Schott C, Michalakos S, Zong X: Hyperpolarization-activated cation channels: from genes to function, *Physiol Rev* 89:847, 2009.
- Blaustein MP, Zhang J, Chen L, et al: The pump, the exchanger, and endogenous ouabain: signaling mechanisms that link salt retention to hypertension, *Hypertension* 53:291, 2009.
- Bröer S: Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia, *Physiol Rev* 88:249, 2008.
- DeCoursey TE: Voltage-gated proton channels: what's next? *J Physiol* 586:5305, 2008.
- DeCoursey TE: Voltage-gated proton channels and other proton transfer pathways, *Physiol Rev* 83:475, 2003.
- DiPolo R, Beaugé L: Sodium/calcium exchanger: influence of metabolic regulation on ion carrier interactions, *Physiol Rev* 86:155, 2006.
- Drummond HA, Jernigan NL, Grifoni SC: Sensing tension: epithelial sodium channel/acid-sensing ion channel proteins in cardiovascular homeostasis, *Hypertension* 51:1265, 2008.
- Gadsby DC: Ion channels versus ion pumps: the principal difference, in principle, *Nat Rev Mol Cell Biol* 10:344, 2009.
- Jentsch TJ, Stein V, Weinreich F, Zdebek AA: Molecular structure and physiological function of chloride channels, *Physiol Rev* 82:503, 2002.
- Kaupp UB, Seifert R: Cyclic nucleotide-gated ion channels, *Physiol Rev* 82:769, 2002.
- King LS, Kozono D, Agre P: From structure to disease: the evolving tale of aquaporin biology, *Nat Rev Mol Cell Biol* 5:687, 2004.
- Kleyman TR, Carattino MD, Hughey RP: ENaC at the cutting edge: regulation of epithelial sodium channels by proteases, *J Biol Chem* 284:20447, 2009.
- Mazzechi C, Benos DJ, Smith PR: Interaction of epithelial ion channels with the actin-based cytoskeleton, *Am J Physiol Renal Physiol* 291:F1113, 2006.
- Peres A, Giovannardi S, Bossi E, Fesce R: Electrophysiological insights into the mechanism of ion-coupled cotransporters, *News Physiol Sci* 19:80, 2004.
- Russell JM: Sodium-potassium-chloride cotransport, *Physiol Rev* 80:211, 2000.
- Shin JM, Munson K, Vagin O, Sachs G: The gastric HK-ATPase: structure, function, and inhibition, *Pflugers Arch* 457:609, 2009.
- Tian J, Xie ZJ: The Na-K-ATPase and calcium-signaling microdomains, *Physiology (Bethesda)* 23:205, 2008.

Zar Potansiyelleri ve Aksiyon Potansiyelleri



Tüm vücut hücrelerinde zarın iki tarafı arasında elektriksel potansiyeller bulunur. Ayrıca sinir ve kas hücreleri gibi bazı hücreler, zarlarında hızla değişen elektrokimyasal uyarılar oluşturabilirler. Bu uyarılar, sinir ve kas zarı boyunca sinyallerin iletilmesinde kullanılır. Bez hücreleri, makrofajlar ve silyer hücreler gibi diğer tip hücrelerin zar potansiyellerindeki yerel değişiklikler, pek çok hücre işlevi hareketi geçirebilir. Bu bölümde, sinir ve kas hücrelerinde dinlenme ve etkinlik sırasında oluşan zar potansiyelleri tartışılacaktır.

olar oluşturabilirler. Bu uyarılar, sinir ve kas zarı boyunca sinyallerin iletilmesinde kullanılır. Bez hücreleri, makrofajlar ve silyer hücreler gibi diğer tip hücrelerin zar potansiyellerindeki yerel değişiklikler, pek çok hücre işlevi hareketi geçirebilir. Bu bölümde, sinir ve kas hücrelerinde dinlenme ve etkinlik sırasında oluşan zar potansiyelleri tartışılacaktır.

Zar Potansiyellerinin Temel Fiziği

Difüzyonun Yarattığı Zar Potansiyelleri

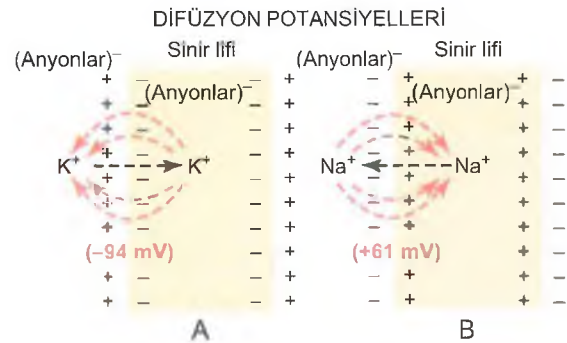
Zarın İki Tarafındaki İyon Konsantrasyon Farkı Nedeniyle Oluşan "Difüzyon Potansiyeli". Şekil 5-1A'da potasyum konsantrasyonu sinir lifi zarının *içinde* çok yüksek, zarın *dışında* ise çok düşüktür. Bu örnekteki zarın potasyum iyonlarına geçirgen, fakat diğer iyonlara geçirgen olmadığını kabul edelim. Hücre içinden dışına doğru büyük bir potasyum konsantrasyon farkı bulunması aşırı miktarda potasyum iyonunun hücre zarının dışına doğru çok güçlü bir difüzyon eğilimi göstermesine neden olur. Bu durumda, potasyum iyonları pozitif yükleri dışarı taşıyarak zarın dış yüzünü elektropozitif yaparken; potasyum ile birlikte dışarıya difüzyona uğramayan, geride kalan negatif anyonlar zarın iç yüzünü elektronegatif yapar. Bir milisaniye içinde; içerisi ve dışarı arasındaki potansiyel farkı (*difüzyon potansiyeli* olarak adlandırılır) yüksek potasyum iyon konsantrasyon farkına rağmen, dışarıya doğru daha fazla net potasyum difüzyonunu durduracak düzeye yükselir. Normal memeli sinir lifinde, *difüzyonu durdurmak için gerekli potansiyel farkı, zarın iç yüzü negatif olmak üzere yaklaşık 94 milivolt*ttur.

Şekil 5-1B'de, Şekil 5-1A'daki aynı etki görülmektedir, fakat burada sodyum konsantrasyonu zarın *dışında* çok yüksek, *içinde* ise çok düşüktür. Bu iyonlar da pozitif yüklüdür. Bu defa, zar sodyum iyonlarına çok geçirgen

olduğu halde diğer bütün iyonlara geçirgen değildir. Pozitif yüklü sodyum iyonlarının içeriye difüzyonu, Şekil 5-1A'dakinin tersi yönde, zarın dışı negatif, içi pozitif olacak şekilde bir zar potansiyeli yaratır. Zar potansiyeli, milisaniyeler içinde sodyum iyonlarının içeriye net difüzyonunu duraklatacak düzeye tekrar yükselir. Bu kez memeli sinir lifinde potansiyel, *zarın iç yüzü pozitif olmak üzere yaklaşık 61 milivolt*ttur.

Böylece, Şekil 5-1'in her iki bölümünde gördüğümüz gibi; seçici geçirgen bir zarın iki tarafındaki iyonların konsantrasyon farkları, uygun koşullar altında bir zar potansiyeli yaratır. Bu bölümde, daha sonra göreceğimiz gibi, sinir ve kaslarda uyarı iletimi sırasında gözlenen zar potansiyellerindeki hızlı değişikliklerin pek çoğu, böyle hızla gelişen difüzyon potansiyellerindeki değişikliklerin sonucudur.

Difüzyon Potansiyeli ile Konsantrasyon Farkının ilişkisi-Nernst Potansiyeli. Bir iyonun zar boyunca net difüzyonunu duraklatan, zarın iki tarafı arasındaki difüzyon potansiyeli düzeyine, o iyon için *Nernst potansiyeli* denir (bu terim Bölüm 4'de kullanılmıştır). Nernst potansiyelinin büyüklüğü, zarın iki tarafı arasındaki o özgül



Şekil 5-1 A, Sadece potasyum iyonlarına geçirgen zarda hücrenin içinden dışına doğru difüzyona uğrayan potasyum iyonlarının yarattığı; B, sadece sodyum iyonlarına geçirgen zarda sodyum iyonlarının yarattığı "difüzyon potansiyelleri". Bu iki iyonun konsantrasyon farkları ters olduğu için potasyum iyonları difüzyona uğradığında zar iç yüzü potansiyelinin negatif, sodyum iyonlarının difüzyonu sırasında ise pozitif olduğuna dikkat ediniz.

iyonun konsantrasyonlarının *oranıyla* saptanır. Oran ne kadar büyükse, iyonun bir yöne difüzyon eğilimi o derece artar ve buna bağlı olarak, ilave net difüzyonu engellemek için daha büyük Nernst potansiyeline gereksinim duyulur. *Nernst eşitliği* adı verilen aşağıdaki eşitlik, normal vücut sıcaklığında 98,6°F (37°C), tek değerlikli bir iyonun Nernst potansiyelini hesaplamak için kullanılır:

$$\text{EMF (millivolt)} = \pm 61 \times \log \frac{\text{İçerideki konsantrasyon}}{\text{Dışarıdaki konsantrasyon}}$$

Bu formülde EMF elektromotor kuvvettir.

Bu formül kullanıldığı zaman, genellikle zarın dışındaki hücre dışı sıvının potansiyeli sıfır olarak kabul edilir ve hesaplanan Nernst potansiyeli zarın içindeki potansiyeldir. Potansiyelin işareti, eğer içeriden dışarıya difüzyona uğrayan negatif bir iyonsa pozitif (+), eğer pozitif bir iyonsa negatif (-)'tir. Böylece, potasyum iyonu gibi pozitif bir iyonun zarın içindeki konsantrasyonu, dışındakinin 10 katı ise $\log 10=1$ olur ve zarın içinde hesaplanan Nernst potansiyeli -61 milivolt olarak bulunur.

Zar Çeşitli İyonlara Geçirgen Olduğu Zaman Difüzyon Potansiyelinin Hesaplanması

Zar çeşitli iyonlara geçirgen olduğu zaman, difüzyon potansiyelinin gelişimi 3 faktöre bağlıdır: (1) her bir iyonun elektriksel yükünün çeşidi, (2) zarın her bir iyonla geçirgenliği (P), (3) her bir iyonun zarın iç (i) ve dış (d) tarafındaki konsantrasyonları (C). Böylece, *Goldman denklemi* veya *Goldman-Hodgkin-Katz denklemi* diye isimlendirilen aşağıdaki formül ile sodyum (Na⁺) ve potasyum (K⁺) gibi tek değerli pozitif iyonlar ve klor (Cl⁻) gibi tek değerli negatif bir iyon bulunduğu durumda zarın iç tarafındaki zar potansiyeli hesaplanabilir:

$$\text{EMF (milivolt)} = -61 \times \log \frac{C_{Na^+} P_{Na^+} + C_{K^+} P_{K^+} + C_{Cl^-} P_{Cl^-}}{C_{Na^+} P_{Na^+} + C_{K^+} P_{K^+} + C_{Cl^-} P_{Cl^-}}$$

Şimdi bu denklemin anlamına ve önemine bakalım. İlk olarak; sodyum, potasyum ve klor iyonları sinir sistemindeki sinir hücrelerinde olduğu gibi, sinir ve kas liflerinde zar potansiyellerinin gelişimine katkıda bulunan en önemli iyonlardır. Zardan karşılıklı geçen bu iyonların her birinin konsantrasyon farkı, zar potansiyeli voltajının hesaplanmasına yardımcı olur.

İkinci olarak, voltajı belirlemede her bir iyonun önem derecesi, zarın o iyonla karşı geçirgenliği ile doğru orantılıdır. Böylece, eğer zar potasyum ve klor iyonlarına geçirgen değilse; zar potansiyelini sadece sodyum konsantrasyon farkı belirler ve sonuçta gelişen potansiyel, sodyum için Nernst potansiyeline eşit olur. Aynı ilke, zarın sadece birine seçici geçirgen olması halinde, diğer iki iyon için de geçerlidir.

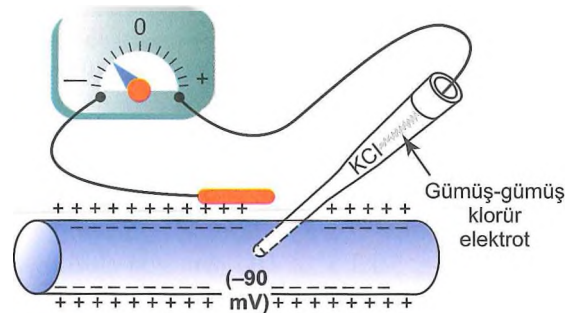
Üçüncü olarak, pozitif bir iyonun zarın *içinden dışına* doğru olan konsantrasyon farkı, zarın içinde elektronegatiflik yaratır. Bunun nedeni, pozitif iyonların konsantrasyonu zarın içinde dışına göre daha yüksek olduğunda, fazla pozitif iyonlar dışarıya difüzyona uğrarlar. Bu işlem pozitif yükleri dışarıya doğru taşıırken difüze olamayan negatif anyonları içeride bırakır ve böylece hücrenin içinde elektronegatiflik yaratılır. Negatif bir iyon için böyle bir fark varsa, olay ters yönde gelişir. Yani, *dışarıdan içeriye* doğru bir gradyana sahip klor iyonları, hücre içinde negatiflik yaratır. Çünkü negatif yüklü klor iyonları içeriye doğru difüze olurken difüze olamayan pozitif yüklü iyonlar dışarıda kalır.

Dördüncü olarak, daha sonra görüleceği gibi, sodyum ve potasyum kanallarının geçirgenliği sinir uyarılarının iletili sırasında hızla değişirken klor kanallarının geçirgenliğinde büyük bir değişme olmaz. Bu nedenle, sodyum ve potasyum geçirgenliğindeki hızlı değişiklikler, bu bölümün büyük bir kısmının konusu olan, sinirlerdeki sinyal iletilisinin esas sorumlusudur.

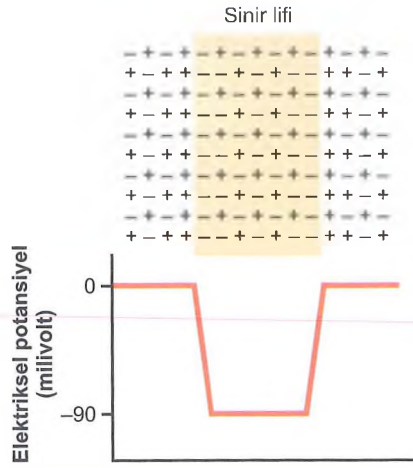
Zar Potansiyelinin Ölçülmesi

Zar potansiyeli ölçme yöntemi teorikte basittir, fakat liflerin çoğunun küçük çapta olması nedeniyle pratikte zordur. Şekil 5-2'de elektrolit bir solüsyon ile doldurulmuş ince bir pipet görülmektedir. Bu pipet hücre zarından lifin içerisine doğru yerleştirilir. "İndiferent elektrot" adı verilen başka bir elektrot hücre dışı sıvıya yerleştirilmiş ve lifin içi ile dışı arasındaki potansiyel farkı uygun bir voltmetre ile ölçülmüştür. Bu voltmetre oldukça geliştirilmiş elektronik bir aygıt olup, mikropipet ucundaki elektrik akımına direncin çok yüksek olmasına karşın çok küçük voltajları ölçebilecek kapasitededir. Mikropipetin çapı genellikle bir mikrondan daha küçük ve direnci 1 milyon ohm kadar büyüktür. Sinir uyarılarının iletili sırasında zar potansiyelindeki hızlı *değişiklikleri* kaydetmek için, daha sonra açıklanacağı gibi, mikroelettrot bir osiloskopa bağlanır.

Şekil 5-2'nin alt bölümünde, şeklin sol tarafından başlayarak sağa doğru sinir lifi zarı içinde veya ona yakın bölgedeki her bir noktadan kaydedilen elektriksel potansiyel görülmektedir. Elektrot sinir zarının dışında olduğu



Şekil 5-2 Sinir lifinde mikroelettrot kullanılarak zar potansiyelinin ölçülmesi.



Şekil 5-3 Bir sinir lifinin içinde ve etrafındaki hücre dışı sıvıda pozitif ve negatif yüklü iyonların dağılımı. Zarin iç yüzünde negatif yüklerin, dış yüzünde ise pozitif yüklerin sıralandığı dikkati çekmektedir. Altta, sinir lifi zarının iki tarafında oluşan ani potansiyel değişiklikleri gösterilmiştir.

sürece kaydedilen potansiyel sıfır olup, bu hücre dışı sıvının potansiyelini göstermektedir. Daha sonra, kaydedici elektrot hücre zarının *elektriksel dipol tabakası* denilen voltaj değişikliği alanını geçerken potansiyel ani olarak -90 milivolt'a düşer. Elektrot lifin merkezini geçerken potansiyel -90 milivolt'ta sabit seviyede kalır, fakat elektrot lifin karşı tarafındaki zar boyunca ilerlerken potansiyel tekrar sıfıra döner.

Zarın içinde negatif bir potansiyel yaratılması için, mutlaka yeterli miktarda pozitif iyonun dışarı taşınarak zarın kendisinde elektriksel bir dipol tabakası oluşturması gerekir. Sinir lifinin içinde kalan iyonlar Şekil 5-3'ün üst kısmında gösterildiği gibi, hem pozitif hem negatif olabilir. Sinir lifinin içinde -90 milivolt'luk normal bir "dinlenme potansiyeli" yaratmak için zardan inanılmayacak kadar az sayıda iyonun transfer olması yeterlidir, bu anlamda, liflerin içindeki toplam pozitif yüklerin sadece yaklaşık 1/3,000,000 ile 1/100,000,000'nin transferi gerekir. Aynı şekilde, lifin dışından içine hareket eden çok az sayıda pozitif iyon, -90 milivolt'luk potansiyeli, saniyenin 1/10,000'i gibi çok kısa bir süre içerisinde, +35 milivolt'a kadar yükseltebilir. İyonların bu şekilde hızla kayması, ileride tartışılacağı gibi, sinir sinyallerini yaratır.

Sinirlerde Zar Dinlenme Potansiyeli

Kalın sinir liflerinin dinlenme zar potansiyeli, sinir sinyallerinin iletilmediği dinlenme durumunda, yaklaşık -90 milivolt'tur. Bu lifin *içindeki* potansiyelin, lifin dışında hücre dışı sıvıdaki potansiyele göre 90 milivolt daha negatif olduğunu gösterir. Sonraki birkaç paragrafta, dinlenme durumundaki sinir zarından sodyum ve potasyumun taşıma özellikleri ve bu dinlenme potansiyelinin düzeyini saptayan faktörler açıklanacaktır.

Zardan Sodyum ve Potasyum İyonlarının Aktif Taşınımı-Sodyum-Potasyum ($\text{Na}^+\text{-K}^+$) Pompası. İlk olarak, Bölüm 4'deki tartışmadan vücudun bütün hücre zarlarında güçlü bir sodyum-potasyum pompası bulunduğunu hatırlayalım. Bu pompa Şekil 5-4'de sol tarafta görüldüğü gibi devamlı olarak sodyumu hücrenin dışına, potasyumu hücrenin içine pompalar. Şunu da not etmek gerekir ki, bu bir *elektrojenik pompadır*, çünkü pozitif yükleri, içeriden daha çok dışarıya pompalar (içeriye her iki K^+ iyonuna karşı dışarıya 3 Na^+ iyonu) ve içeride pozitif iyon eksikliği oluşur, böylece hücre zarının içi negatif yüklenir.

Sodyum-potasyum pompası ayrıca dinlenme durumundaki sinir zarında sodyum ve potasyum için çok büyük bir konsantrasyon farkı yaratır. Bu farklar aşağıdaki gibidir:

Na^+ (dış): 142 mEq/L

Na^+ (iç): 14 mEq/L

K^+ (dış): 4 mEq/L

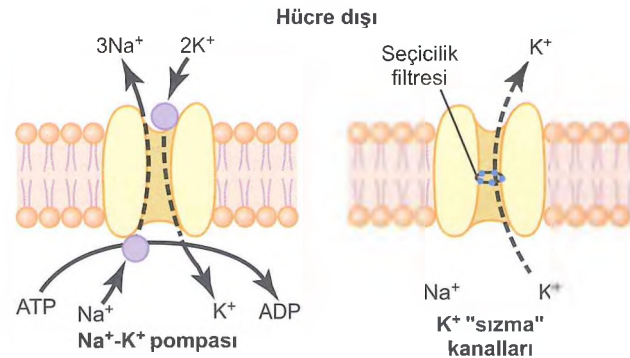
K^+ (iç): 140 mEq/L

Bu iki iyonun içeriden dışarıya oranları şöyledir:

$$\text{Na}^+_{\text{iç}} / \text{Na}^+_{\text{dış}} = 0,1$$

$$\text{K}^+_{\text{iç}} / \text{K}^+_{\text{dış}} = 35,0$$

Sinir Zarından Potasyum Sızması. Şekil 5-4'de sağda, "ikili geçiş alanı", *potasyum kanalı* ya da *potasyum (K^+) "sızma" kanalı* olarak adlandırılan ve sinir hücrelerinin zarından dinlenme durumunda bile potasyumu sızdırabilen bir kanal proteini gösterilmektedir. Potasyum kanallarının temel yapısı Bölüm 4'te (Şekil 4-4) tanımlanmıştır. Bu K^+ sızma kanalları, hafifçe sodyum iyonlarını da geçirebilir, fakat bu kanalların potasyuma karşı geçirgenliği sodyuma göre yaklaşık 100 kat daha fazladır. Daha sonra tartışılacağı gibi, geçirgenlikteki bu farklılık, normal dinlenme zar potansiyeli düzeyinin saptanmasındaki anahtar faktördür.

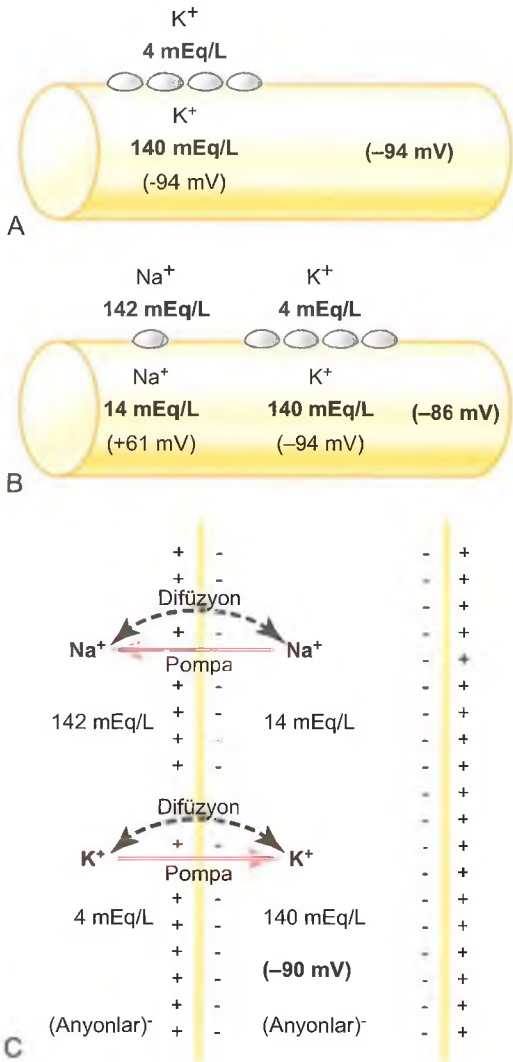


Şekil 5-4 $\text{Na}^+\text{-K}^+$ pompasının işlevsel özellikleri ve K^+ sızma kanalları (ADP, adenosin difosfat; ATP, adenosin trifosfat). K^+ "sızma" kanalları, az miktarda Na^+ iyonunun hücre içine geçişine izin verir, ancak K^+ geçirgenliği çok daha fazladır.

Normal Zar Dinlenim Potansiyelinin Kaynağı

Şekil 5-5'de normal zar dinlenim potansiyelini -90 milivolt olarak belirleyen önemli faktörler görülmektedir. Bunlar şöyle sıralanabilir.

Potasyum Difüzyon Potansiyelinin Katkısı. Şekil 5-5A'da, zar boyunca tek iyon hareketinin potasyum iyonlarının difüzyonu olduğu kabul edilerek; bu durum zarın içi ve dışındaki potasyum sembolleri (K^+) arasında açık kanallarla gösterilmiştir. İçerideki ve dışarıdaki potasyum iyonlarının arasındaki yüksek oran (35/1) nedeniyle, Nernst potansiyeli, bu orana uygun olarak, -94



Şekil 5-5 Üç ayrı koşulda, sinir liflerinde zar dinlenim potansiyelinin gelişimi. A, sadece potasyumun difüzyonu ile; B, sodyum ve potasyum iyonlarının her ikisinin difüzyonu ile; C, her iki iyonun difüzyonu artı, bu iyonların Na^+-K^+ pompası ile pompalanması durumunda.

milivolt'tur. Çünkü 35'in logaritması 1,54 olur ve bu -61 milivolt'la çarpılırsa -94 milivolt bulunur. Böylece, dinlenim potansiyelini yaratan tek faktör potasyum iyonları olsaydı, *lifin içindeki* dinlenim potansiyeli şekilde görüldüğü gibi -94 milivolt'a eşit olacaktı.

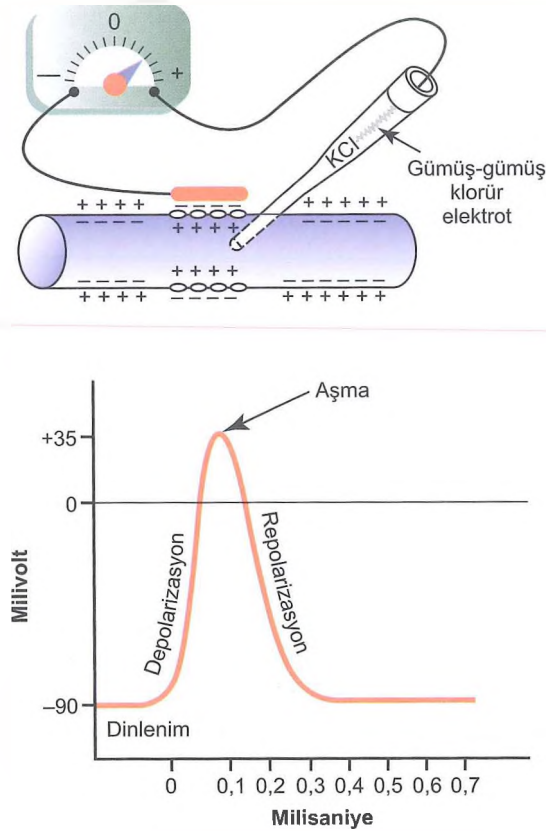
Sinir Zarı Boyunca Sodyum Difüzyonunun Katkısı. Şekil 5-5B'de, K^+-Na^+ sızma kanallarından sodyum iyonunun küçük miktarda difüzyonuyla, yani sinir zarının sodyum iyonlarına çok az geçirgen olmasıyla ortaya çıkan durum görülmektedir. Zarın içi ile dışı arasındaki sodyum iyonlarının oranı 0,1'dir ve buna göre, zarın içinde hesaplanan Nernst potansiyeli + 61 milivolt'tur. Fakat Şekil 5-5B'de de görüldüğü gibi, potasyum difüzyonu için Nernst potansiyeli -94 milivolt'tur. Acaba, bunlar birbiriyle nasıl etkileşir ve toplam potansiyel nasıl oluşur? Bu, daha önce tanımlanan Goldman eşitliği kullanılarak cevaplanabilir. Mantıksal olarak, potasyuma çok geçirgen fakat sodyuma hafifçe geçirgen bir zar da, potasyum difüzyonunun, zar potansiyeline sodyumdan daha fazla katkı sağlayacağı düşünülebilir. Normal bir sinir lifinde zarın potasyuma geçirgenliği sodyuma göre 100 kat daha fazladır. Goldman eşitliğine bu değer yerleştirilirse, zarın içindeki potansiyel, şekilde görüldüğü gibi potasyum potansiyeline yakın bir değer olan -86 milivolt'tur.

Na^+-K^+ Pompasının Katkısı. Şekil 5-5C'de Na^+-K^+ pompasının dinlenim potansiyeline ilave katkısı gösterilmiştir. Şekilde iki tane potasyum iyonu zarın içine, buna karşı üç tane sodyum iyonu zarın dışına devamlı pompalanmaktadır. Zarın içine pompalanan potasyuma göre, dışına daha fazla sodyum pompalanması zarın içinden devamlı olarak pozitif yüklerin kaybına neden olur. Bu durum difüzyonun tek başına yaratacağından daha büyük bir etkiyle içeride ilave bir negativiteye yol açar (yaklaşık -4 milivolt). Böylece, Şekil 5-5C'de görüldüğü gibi, net zar potansiyeli bütün bu faktörlerin eş zamanlı etkisiyle -90 milivolt bulunur.

Özetle, yalnız potasyum ve sodyum difüzyonun yaratacağı difüzyon potansiyeli, zar potansiyelini hemen hepsi potasyum difüzyonu tarafından belirlenen yaklaşık -86 milivolt düzeyine getirir. Ardından, devamlı çalışan elektrojenik Na^+-K^+ pompasıyla ilave -4 milivolt katılır, böylece net zar dinlenim potansiyeli -90 milivolt olur.

Sinir Aksiyon Potansiyeli

Sinir sinyalleri, sinir lif zarı boyunca hızla yayılan zar potansiyelindeki hızlı değişimlerden oluşan *aksiyon potansiyelleri* ile iletilir. Her aksiyon potansiyeli, normal negatif zar dinlenim potansiyelinden, pozitif potansiyele ani bir değişimle başlar ve hemen hemen aynı hızla tekrar negatif potansiyele dönerek sonlanır. Sinir sinyal iletimi,



Şekil 5-6 Şeklin üst bölümünde gösterilen yöntemle kaydedilen tipik bir aksiyon potansiyeli.

aksiyon potansiyeli sinir lifi boyunca yayılarak sinir ucuna gelinceye kadar sürer.

Şekil 5-6'nın üst bölümünde, aksiyon potansiyeli sırasında zarda oluşan değişiklikler görülmektedir. Şekilde, pozitif yüklerin başlangıçta lifin içine aktığı ve sonunda tekrar dışa geri döndüğü görülmektedir. Şeklin alt bölümünde, zar potansiyelinde saniyenin on binde birleri gibi çok kısa sürede birbiri ardına oluşan değişimlerle aksiyon potansiyelinin ortaya çıktığı ve geri dönüşün de hemen hemen aynı hızla olduğu gösterilmiştir.

Aksiyon potansiyelinin birbirini izleyen dönemleri aşağıdaki gibidir:

Dinlenim Evresi. Bu evre aksiyon potansiyeli başlamadan önceki zar dinlenim potansiyelini belirtir. Bu dönemde -90 milivolt'luk negatif bir zar potansiyelinin bulunması nedeniyle zar "polarize" durumdadır.

Depolarizasyon Evresi. Bu sırada zar aniden sodyuma karşı aşırı geçirgen hale gelerek, çok büyük miktarda pozitif yüklü sodyum iyonunun aksonun içine alınmasına yol açar. -90 milivolt'luk normal "polarize" durum, pozitif yüklü sodyum iyonlarının içeri akışına bağlı olarak potansiyelin hızla pozitif yönde yükselmesiyle kaybolur. Buna *depolarizasyon* denir. Kalın sinir liflerinde, aşırı miktarda pozitif yüklü sodyum iyonlarının içeri

hareketiyle zar potansiyeli genellikle sıfır düzeyini "aşarak" pozitif olur. Fakat bazı küçük sinir lifleri ve merkezi sinir sistemi nöronlarının çoğunda potansiyel ancak sıfır düzeyine yaklaşır ve pozitif duruma geçmez.

Repolarizasyon Evresi. Zarın sodyuma geçirgenliği çok arttıktan sonra, saniyenin onbinde birleri gibi kısa bir sürede sodyum kanalları kapanmaya başlar ve potasyum kanalları normaldeki haline göre daha fazla açılır. Ardından, potasyum iyonlarının dışa doğru hızlı difüzyonu normal negatif zar dinlenim potansiyelinin yeniden oluşmasını sağlar. Buna zarın *repolarizasyonu* adı verilir.

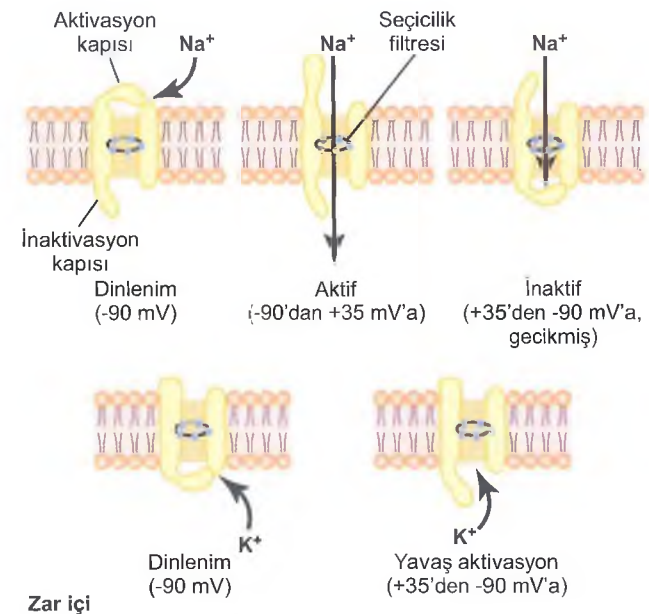
Depolarizasyon ve repolarizasyon olaylarına neden olan faktörleri tam açıklamak için sinir zarında bulunan diğer iki taşınma kanalının özelliklerini tanımlamamız gerekir: voltaj-kapılı sodyum ve potasyum kanalları.

Voltaj-Kapılı Sodyum ve Potasyum Kanalları

Aksiyon potansiyeli sırasında, sinir zarının depolarizasyonu ve repolarizasyonunda önemli rol oynayan *voltaj-kapılı sodyum kanalıdır*. Voltaj-kapılı potasyum kanalı ise repolarizasyonun hızlanmasındaki artışta önemli rol oynar. *Bu iki voltaj-kapılı kanal, Na⁺-K⁺ pompası ve K⁺ sızma kanallarına ek olarak görev yaparlar.*

Voltaj-Kapılı Sodyum Kanalları-Kanalın Aktivasyonu ve İnaktivasyonu

Şekil 5-7'nin üst bölümünde, üç ayrı durumdaki voltaj-kapılı sodyum kanalları görülmektedir. Bu kanal biri



Şekil 5-7 Voltaj-kapılı sodyum (üstte) ve potasyum (altta) kanallarının özellikleri, zar potansiyeli normal dinlenim negatif değerinden pozitif değere geçerken, sodyum kanallarının sırası ile aktivasyonu ve inaktivasyonu ile potasyum kanallarının gecikmeli aktivasyonu gösterilmektedir.

kanalın dışına yakın *aktivasyon kapısı*, diğeri kanalın içine yakın *inaktivasyon kapısı* adı verilen iki kapıya sahiptir. Şeklin sol üstünde, zar potansiyelinin -90 milivolt olduğu zamanki normal dinlenme sırasındaki zarda bu iki kapının durumu şematik olarak görülmektedir. Bu durumda, sodyum kanallarıyla lifin içine sodyum iyonlarının girişini engelleyen aktivasyon kapısı kapalıdır.

Sodyum Kanalının Aktivasyonu. Zar potansiyeli dinlenme durumuna göre daha az negatif olduğunda, yani -90 milivolt'dan sıfıra doğru yükseldiğinde, genellikle -70 ve -50 milivolt arasında aktivasyon kapısında ani bir şekil değişikliği yaratarak kapıyı açık pozisyona getirir. *Aktif durum* adı verilen bu dönemde, sodyum iyonları kanaldan içeri akarak, zarın sodyuma geçirgenliğini 500 ile 5000 kat arasında artırır.

Sodyum Kanalının İnaktivasyonu. Şekil 5-7'nin sağ üst bölümünde, sodyum kanalının üçüncü dönemi görülmektedir. Aktivasyon kapısını açan voltajın artması aynı şekilde inaktivasyon kapısını kapatır. İnaktivasyon kapısı, aktivasyon kapısının açılmasından sonra saniyenin onbinde biri kadar kısa sürede kapanır. Yani inaktivasyon kapısını kapalı duruma getiren yapısal değişiklik yavaş bir olay olduğu halde aktivasyon kapısını açan yapısal değişiklik hızlı bir olaydır. Bu nedenle, sodyum kanalı saniyenin onbinde biri kadar süre açık kaldıktan sonra inaktivasyon kapısı kapanır ve sodyum iyonları artık zarın içine akamaz. Bu anda zar potansiyeli, zar dinlenme dönemine geri dönmeye başlar ve repolarizasyon gelişir.

Sodyum kanal inaktivasyonun önemli başka bir özelliği de, zar potansiyeli başlangıç zar dinlenme potansiyeli düzeyine veya ona yakın bir değere dönünceye kadar inaktivasyon kapısının tekrar açılmamasıdır. Bu nedenle, sinir lifi önceden repolarize olmadan sodyum kanallarının tekrar açılması genellikle mümkün değildir.

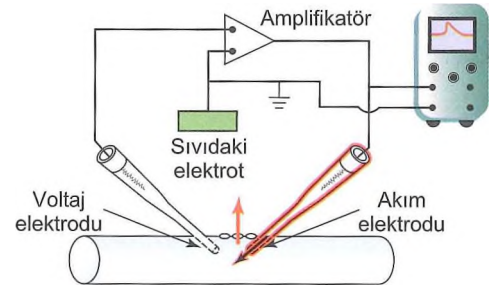
Voltaj-Kapılı Potasyum Kanalı ve Aktivasyonu

Şekil 5-7'nin alt bölümünde, voltaj kapılı potasyum kanallarının iki ayrı durumu görülmektedir: Dinlenme sırasında (solda) ve aksiyon potansiyelinin sonuna doğru (sağda). Dinlenme durumunda potasyum kanalının kapısı kapalıdır ve potasyum iyonlarının bu kanaldan dışarı çıkması engellenir. Zar potansiyeli -90 milivolt'tan sıfıra doğru yükseldiğinde oluşan voltaj değişimi, kapının yavaşça açılmasını sağlayacak şekil değişikliği yaratır; bu da potasyumun zardan dışarı doğru difüzyonunun artmasına izin verir. Potasyum kanallarının açılmasındaki hafif gecikme nedeniyle, bu kanalların açılması, sodyum kanallarının inaktivasyon nedeniyle kapanmaya başladığı döneme rastlar. Böylece, sodyumun hücre içine girişi azalırken aynı zamanda hücreden potasyum çıkışının artması repolarizasyonu hızlandırır ve potansiyel saniyenin

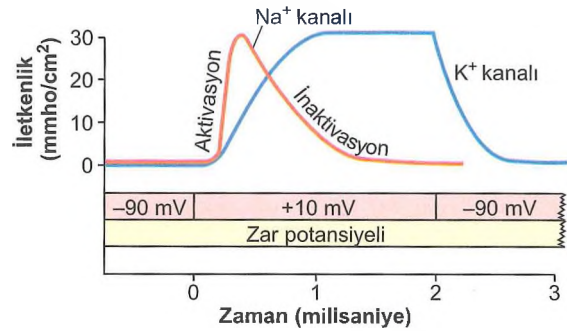
on binde birlerinde tamamen zar dinlenme potansiyeline geri döner.

Voltaj Kapılı Kanalların Açılma ve Kapanmasına Voltajın Etkisini Ölçmek İçin Kullanılan Araştırma Yöntemi-"Voltaj Kıskaçı". Sodyum ve potasyum kanalları hakkında sayısal veriler elde etmemizi sağlayan araştırmalar öylesine dahiyaneydi ki; bu çalışmaları gerçekleştiren Hodgkin ve Huxley adlı araştırmacılar Nobel Ödülü aldılar. Bu çalışmaların ilkesi Şekil 5-8 ve 5-9'da görülmektedir.

Şekil 5-8'de farklı kanallardan iyon akımlarını ölçmek için kullanılan *voltaj kıskaçı* adı verilen deneysel aygıt görülmektedir. Bu aygıtın kullanımında iki elektrot sinir lifi içine yerleştirilir. Bunlardan biriyle, zar potansiyelinin voltajı ölçülür. Diğeriyle sinir lifinin içine veya liften dışarıya doğru elektrik akımı verilir. Bu aygıt şu şekilde kullanılır: Araştırmacı sinir lifi içinde ne kadar voltaj yaratacağına karar verir ve aletin elektronik düğmesini istediği voltaja ayarlar. Önceden operatör tarafından saptanan değerdeki voltajı sabit tutmak için gerekli pozitif ve negatif elektrik akımı akım elektrodu ile otomatik olarak verilir. Zar potansiyeli voltaj kıskaçı ile -90 milivolt'tan sıfıra doğru aniden artırıldığında, voltaj-kapılı sodyum ve potasyum kanalları açılır ve sodyum ve potasyum iyonları kanallardan akmaya başlar. Bu iyon hare-



Şekil 5-8 Özgül kanallardan iyon akımını incelemede kullanılan "voltaj kıskaçı" yöntemi.



Şekil 5-9 Zar potansiyelinin 2 milisaniye süreyle istirahat değeri olan -90 milivolt'tan, +10 milivolt'a çıkışı sırasında sodyum-potasyum iyon kanallarının iletkenliğindeki tipik değişimler. Şekil sodyum kanallarının açılıp (aktivasyon), 2 milisaniye bitmeden önce kapandığını (inaktivasyon); bu sırada potasyum kanallarının sadece açıldığını (aktivasyon) ve potasyum kanallarının açılma hızının sodyum kanallarına göre çok daha yavaş olduğu göstermiştir.

ketlerinin hücre içi voltajın istenen düzeyde tutulması üzerine etkilerini dengelemek için voltaj kaskacının akım elektrodundan hücre içi voltajı sıfır düzeyinde tutacak elektrik akımı verilir. Bunu sağlamak için verilen akımın, zar kanallarından akan akıma tam eşit, fakat ters yüklü olması gerekir. Her an, ne kadar akım geçtiğini ölçmek için akım elektrodu akım akışını kaydeden bir osiloskoba bağlanarak, akım Şekil 5-8'deki gibi osiloskobun ekranında gözlenir. Sonuç olarak, araştırmacı lifin içi ve dışındaki iyonların konsantrasyonlarını normalden farklı bir düzeye ayarlayarak çalışmayı tekrarlar. Bu işlem, özellikle mürekkep balığının 1 mm çapında dev aksonu gibi bazı yumuşakçalardan elde edilen kalın sinir lifleri kullanıldığında kolayca yapılabilir. Mürekkep balığı aksonunun içinde ve dışındaki solüsyonda difuze olabilen tek iyon sodyum iyonu ise, voltaj kaskacı sadece sodyum kanallarından geçen akımı ölçer. Eğer difuze olan tek iyon potasyum ise; sadece potasyum kanallarından geçen akım ölçülür.

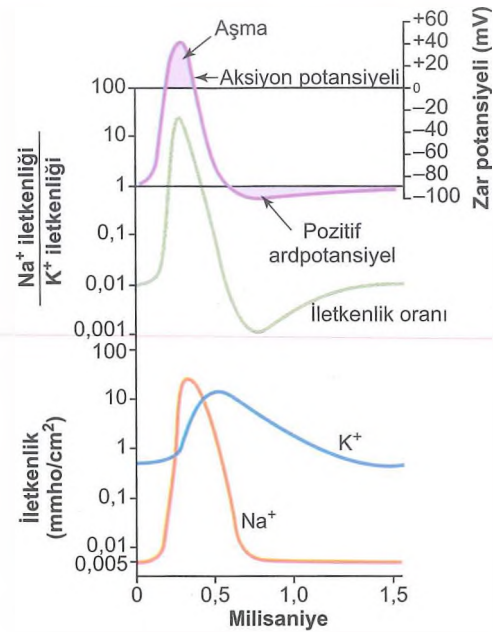
Belirli kanallardan iyon akımını incelemek için uygulanan diğer bir yöntem, bir tip kanalı kapatmaktır. Örneğin, sodyum aktivasyon kapılarının bulunduğu zarın dış yüzüne *tetrodotoksin* adı verilen bir toksin verilerek sodyum kanalları kapatılabilir. Tersine, *tetraetilamonyum iyonu* sinir lifinin içine uygulandığında potasyum kanalları bloke olur.

Şekil 5-9'da zar potansiyeli voltaj kaskacı kullanılarak aniden -90 milivolt'tan +10 milivolt'a ve 2 milisaniye sonra tekrar -90 milivolt'a geri döndürüldüğü zaman voltaj kapılı sodyum ve potasyum kanallarının iletisindeki tipik değişiklikler görülmektedir. Burada zar potansiyeli pozitif değerlere yükseldikten sonra milisaniyenin küçük bölümleri içinde sodyum kanallarının aniden açıldığına (aktivasyon evresi) dikkat edilmelidir. Halbuki bunu izleyen birkaç milisaniye içinde sodyum kanalları otomatik olarak kapanır (inaktivasyon evresi).

Potasyum kanallarının açılmasına (aktivasyonu) dikkat edelim. Bunlar yavaşça açılırlar ve sodyum kanalları tam anlamıyla kapandıktan sonra tamamen açık duruma geçerler. Ayrıca, potasyum kanalları bir kere açıldığında pozitif zar potansiyeli süresince açık kalırlar ve zar potansiyeli tekrar negatif bir değere ininceye kadar kapanmazlar.

Aksiyon Potansiyelini Yaratan Olayların Özeti

Şekil 5-10'da aksiyon potansiyeli sırasında ve hemen sonrasında birbirini izleyen olayların özeti görülmektedir. Şeklin en altında, zarın sodyum ve potasyum iyonlarına iletkenliğindeki değişiklikler gösterilmiştir. Dinlenim durumunda, aksiyon potansiyeli başlamadan önce, zarın potasyum iyonlarına iletkenliğinin sodyum iyonlarına iletkenliğine göre 50-100 kat daha büyük olduğu görülmektedir. Bunun nedeni, sızma kanallarından, potasyum iyonlarının sızıntısının sodyum iyonlarına göre daha fazla olmasıdır. Halbuki aksiyon potansiyeli başladığında, sodyum kanalları ani olarak aktifleşerek,



Şekil 5-10 Aksiyon potansiyeli sürecinde sodyum ve potasyum iletkenliğindeki değişiklikler. Sodyum iletkenliği aksiyon potansiyelinin erken evrelerinde binlerce kat artmakta, buna karşılık potasyum iletkenliği aksiyon potansiyelinin geç evrelerinde ve bitişini izleyen kısa sürede ancak 30 kat artmaktadır. (Eğriler Hodgkin ve Huxley'in makalelerindeki mürekkep balığı aksonundan elde edilen bulgulardan hazırlanmış ve memelilerin kalın sinir liflerinden kaydedilen zar potansiyellerine uyarlanarak verilmiştir).

sodyum geçirgenliğini 5000 kat artırır. Daha sonra, inaktivasyon işlemi milisaniyenin birkaç bölümü içinde sodyum kanallarını kapatır. Aksiyon potansiyelinin başlaması sodyum kanalları açıldıktan sonra, voltaj kapılı potasyum kanallarının milisaniyenin bir bölümü içinde çok yavaş olarak açılmaya başlamasına da neden olur. Aksiyon potansiyelinin sonunda, zar potansiyelinin tekrar negatif duruma dönmesi potasyum kanallarının başlangıç durumlarına dönerek kapanmalarına neden olur, bu da yine bir milisaniye ya da daha fazla bir gecikmeden sonra olur.

Şekil 5-10'da orta bölümde; aksiyon potansiyelinin her bir anında sodyum iletkenliğinin potasyum iletkenliğine oranı ve bunun da üstünde, aksiyon potansiyeli görülmektedir. Aksiyon potansiyelinin ilk bölümünde sodyum iletkenliğinin potasyum iletkenliğine oranı 1000 kattan fazla artar. Bu nedenle, potasyum iyonlarının dışarı akışından çok daha fazla sodyum iyonu lifin içine girer. Zar potansiyelini aksiyon potansiyelinin başlangıcında pozitif yapan da budur. Daha sonra, sodyum kanalları kapanmaya başlarken potasyum kanalları açılmaya başlar ve iletkenlik oranı, potasyum iletkenliği için artarken sodyum iletkenliği için azalır. Bu durum, potasyum iyonlarının çok hızla dışarı doğru kaybına neden olurken, içeriye sodyum akışı neredeyse sıfırdır. Sonuç olarak, aksiyon potansiyeli hızla başlangıç düzeyine geri döner.

Aksiyon Potansiyeli Sırasında Diğer İyonların Roller

Şimdiye kadar, aksiyon potansiyeli oluşumunda sodyum ve potasyum iyonlarının rollerini inceledik. Bunların dışında, en az iki ayrı tip iyonun gözden geçirilmesi gerekir: negatif anyonlar ve kalsiyum iyonları.

Akson İçinde Zardan Geçemeyen Negatif Yüklü İyonlar (Anyonlar). Aksonun içinde zar kanallarından geçemeyen pek çok negatif yüklü iyon vardır. Bunlar arasında protein molekülleri, birçok organik fosfat bileşikler, sülfat bileşikler vb. sayılabilir. Bu iyonlar aksonun içinden ayrılmadıkları için, zarın içinde pozitif iyonların azalması durumunda zardan geçemeyen negatif anyonlar fazla miktarda kalırlar. Bu nedenle, potasyum iyonları ve diğer pozitif yüklü iyonlar azaldığında, lifin içindeki negatif yükten zardan geçemeyen negatif yüklü iyonlar sorumludur.

Kalsiyum İyonları. Vücuttaki neredeyse tüm hücrelerin zarları, sodyum pompasına benzer kalsiyum pompasına sahiptir ve bazı hücrelerde kalsiyum, aksiyon potansiyeli oluşumunda sodyumla beraber (veya sodyumun yerine) görev alır. Sodyum pompasına benzer şekilde, kalsiyum pompası kalsiyumu zarın içinden dışına (veya hücrelerin endoplazmik retikulumu içine) pompalayarak yaklaşık onbin katlık bir kalsiyum iyon farkı yaratır. Böylece, hücre içindeki kalsiyum iyon konsantrasyonu yaklaşık 10^{-7} molarlarda tutulur, buna karşın dıştaki konsantrasyon yaklaşık 10^{-3} molarlıdır.

Bunlara ek olarak *voltaj-kapılı kalsiyum kanalları* vardır. Hücre dışı sıvıdaki kalsiyum iyon konsantrasyonunun hücre içine göre 10.000 kat daha fazla olması nedeniyle, kalsiyumun hücre içine pasif mekanizmalarla girişi için aşırı bir difüzyon farkı vardır. Bu kanallar kalsiyum iyonlarına olduğu gibi sodyum iyonlarına da hafifçe geçirgendir, ancak normal fizyolojik koşullarda, bu kanalların kalsiyuma olan geçirgenliği sodyumdan 1000 kat daha fazladır. Bu kanallar hücre zarını depolarize eden bir uyarıya cevap olarak açıldığında, kalsiyum iyonları hücre içine akar.

Voltaj-kapılı kalsiyum kanallarının en önemli işlevi, bazı hücrelerde aksiyon potansiyelinin depolarizasyon fazına katkıda bulunmaktır. Kalsiyum kanalları yavaş aktive olduklarından, aktivasyonları sodyum kanallarına göre 10-20 kat daha uzun sürer. Bu nedenle, *hızlı kanallar* adı verilen sodyum kanallarının aksine, bunlara *yavaş kanallar* adı verilir. Böylece, kalsiyum kanallarının açılması depolarizasyonun sürdürülmesini sağlarken, sodyum kanalları aksiyon potansiyellerinin başlatılmasında anahtar role sahiptir.

Kalsiyum kanalları hem kalp kasında hem de düz kasta çok fazladır. Gerçekte, düz kasların bazı tiplerinde hızlı sodyum kanalları çok azdır ve aksiyon potansiyeli yalnız yavaş kalsiyum kanallarının aktivasyonu ile oluşur.

Kalsiyum İyonlarının Eksikliğinde Sodyum Kanallarının Geçirgenliğinin Artması. Sodyum kanallarını aktive eden voltaj düzeyi üzerine, hücre dışı sıvısındaki kalsiyum konsantrasyonunun etkisi çok büyüktür. Kalsiyum iyon yetersizliğinde, sodyum kanalları zar dinlenim potansiyelinin normaldeki çok negatif düzeyinden çok az yükselmesi durumunda bile aktive olabilir (açılabilir). Bu nedenle, sinir lifi ileri derecede uyarılabilir hale gelebilir ve dinlenim durumunda kalmayarak bir uyarı olmaksızın tekrarlayan deşarjlar gösterir. Gerçekte, bazı periferik sinirlerde

spontan deşarjların oluşup, *kasta "tetani"*ye neden olması için kalsiyum iyon konsantrasyonunun normalin %50 altına düşmesi gerekir. Bu durum, solunum kaslarının teknik kontraksiyonlarına yol açarak bazen ölüme neden olabilir.

Kalsiyum iyonlarının sodyum kanallarına etkisi şöyle açıklanabilir: Bu iyonlar, sodyum kanalına ait protein moleküllerinin dış yüzüne tutunurlar. Kalsiyum iyonlarının pozitif yükleri sodyum kanal proteinlerinin elektriksel durumunu değiştirerek sodyum kapılarının açılması için gerekli voltaj seviyesini değiştirirler.

Aksiyon Potansiyelinin Başlaması

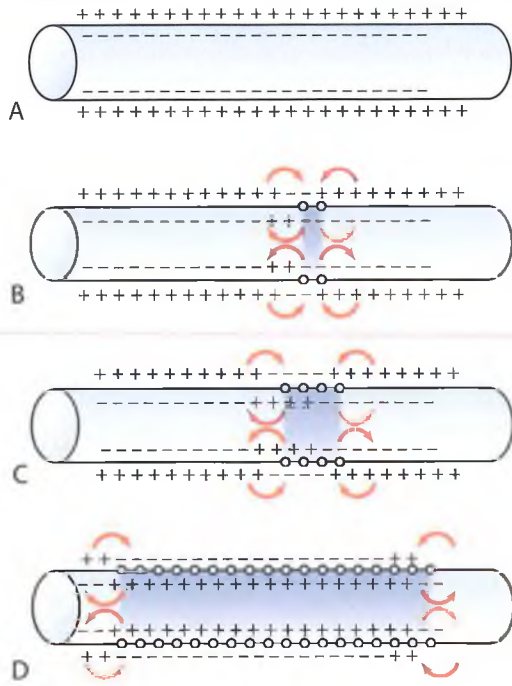
Buraya kadar aksiyon potansiyelinin gelişmesinin yanı sıra, zarın sodyum ve potasyum geçirgenliğindeki değişikliklerini açıkladık, fakat aksiyon potansiyelinin neyin başlattığını açıklamadık.

Sodyum Kanallarını Bir Pozitif Geribildirim Döngüsü Açır. Sinir lifi zarına bir etki olmadıkça normal bir sinirde aksiyon potansiyeli gelişmez. Eğer bir olay, zar potansiyelini başlangıçta -90 milivolt'tan sıfır düzeyine doğru yükseltmeye yetecek kadar bir artışa neden oluyorsa, yükselen voltaj birçok voltaj-kapılı sodyum kanalları açmaya başlar. Bu, sodyum iyonlarının hızla içeriye akışına yol açarak zar potansiyelinin daha da yükselmesine, böylece daha çok voltaj-kapılı sodyum kanalının açılmasına ve liften içeriye daha da fazla sodyum iyonu akışına neden olur. Bu olay, pozitif geribildirim şeklinde bir kısır döngüdür ve bu geribildirim yeterince güçlü ise voltaj-kapılı sodyum kanallarının hepsi açılıncaya kadar devam eder. Daha sonra, bir milisaniyenin küçük bir bölümü içinde yükselen zar potansiyeli potasyum kanallarını açarken sodyum kanallarının kapanmasına neden olur ve ardından aksiyon potansiyeli sona erer.

Aksiyon Potansiyelinin Başlaması İçin Eşik Değer. Önceki paragrafta tanımlandığı gibi zar potansiyelinde başlangıçtaki artış, bu kısır döngüyü yaratacak kadar büyük oluncaya kadar aksiyon potansiyeli oluşmaz. Life giren Na^+ iyonlarının sayısı, liften ayrılan K^+ iyonlarının sayısından daha fazla olursa bu olay gerçekleşir. Zar potansiyelinde genellikle 15-30 milivolt'luk ani bir yükselme gerekir. Böylece, kalm bir sinir lifinde, zar potansiyelinde -90 milivolt'tan -65 milivolt'a doğru ani yükselme aksiyon potansiyelinin gelişmesine neden olur. Bu -65 milivolt'luk değere uyarılmanın *eshik değeri* denir.

Aksiyon Potansiyelinin İlerlemesi

Önceki paragraflarda, aksiyon potansiyelini zar üzerinde tek bir noktada oluştuğu şekliyle tartıştık. Oysa, uyarı-



Şekil 5-11 Aksiyon potansiyelinin iletken bir lifte iki yönde ilerlemesi.

labilen bir zarda herhangi bir noktada oluşan aksiyon potansiyeli genellikle zarın komşu bölümlerini de uyarak, aksiyon potansiyelinin zar boyunca ilerlemesine neden olur. Bu mekanizma Şekil 5-11'de gösterilmiştir. Şekil 5-11A'da normal istirahat durumundaki bir sinir lifi görülmektedir. Şekil 5-11B'de sinir lifinin orta bölgesi uyarılmıştır, yani bu bölgede sodyuma geçirgenlik aniden artmıştır. Oklar, zarın depolarize olmuş bölgeleri ile dinlenim halindeki bölgeleri arasında gelişen "yerel devreleri" göstermektedir. Yani, pozitif elektriksel yükler depolarize zar boyunca içeri difüze olan sodyum iyonları tarafından taşınır ve ardından aksonun ortasından her iki yöne doğru birkaç milimetre ilerler. Bu pozitif yükler, kalın miyelinli lifler içinde 1-3 mm kadar bir mesafede voltajı eşik değeri üstüne yükselterek, aksiyon potansiyelini başlatır. Bu nedenle, Şekil 5-11C ve D'de görüldüğü gibi, bu yeni alanlardaki sodyum kanalları hızla açılır ve aksiyon potansiyeli yayılır. Bu yeni depolarize alanlar zar boyunca daha uzak bölgeler arasında yerel devreler oluşturarak depolarizasyonun gittikçe daha da yayılmasına neden olur. Böylece depolarizasyon işlemi tüm lif boyunca yayılır. Depolarizasyonun kas ve sinir liflerinde bu şekilde iletilmesine *sinir veya kas impulsu* adı verilir.

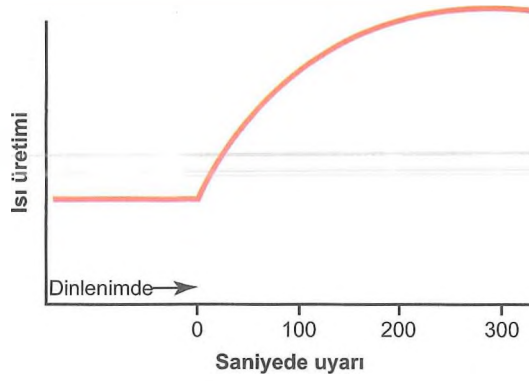
İlerlemenin Yönü. Şekil 5-11'de görüldüğü gibi uyarılan zarda tek bir yönde ilerleme yoktur. Aksiyon potansiyeli uyarıdan uzaklaşarak tüm yönlerde, hatta sinir lifinin bütün uzantıları boyunca, zar bütünüyle depolarize oluncaya kadar ilerler.

Hep-veya-Hiç Kuralı. Normal bir lif zarının herhangi bir noktasında, bir aksiyon potansiyeli başladığında, eğer koşullar uygun ise depolarizasyon dalgası tüm zar boyunca ilerler veya eğer koşullar uygun değilse bir ilerleme olmaz. Buna *hep-veya-hiç kuralı* denir ve tüm uyarılabilen dokular için geçerlidir. Bazen zarda oluşan aksiyon potansiyeli zarın komşu bölgelerini uyaracak yeterli voltaj değişikliği yaratamayan bir noktaya gelir. Böyle olduğunda depolarizasyonun yayılması durur. Bu nedenle, uyarının ilerlemesinin devamı için, aksiyon potansiyelinin uyarılma eşiğine oranı daima 1'den büyük olmalıdır. Bu "1'den büyük" olma gereksinimi, ilerleme için *güvenlik faktörü* olarak adlandırılır.

Aksiyon Potansiyelleri Tamamlandıktan Sonra Sodyum ve Potasyum İyon Farkının Yeniden Oluşması- Enerji Metabolizmasının Önemi

Sinir lifi boyunca bir impuls iletilmesi zarın içi ile dışı arasındaki sodyum ve potasyum konsantrasyon farkını hafifçe azaltır. Çünkü depolarizasyon sırasında sodyum iyonları içeriye, repolarizasyon sırasında ise potasyum iyonları dışarı difüzyona uğrarlar. Tek bir aksiyon potansiyeli için bu etki ölçülemeyecek kadar küçüktür. Gerçekte, konsantrasyon farkı, aksiyon potansiyeli iletilmesini durduracak bir düzeye ulaşmadan önce, kalın sinir lifleriyle 100.000 ile 50 milyon arasında impuls iletilir. Bu yüzden, zardaki sodyum-potasyum konsantrasyon farklarının zamanla yeniden oluşturulması önemli hale gelir. Bu da, Na^+/K^+ pompasının aynen dinlenim potansiyelinin korunmasının anlatıldığı önceki bölümde tanımlandığı şekilde çalışması ile gerçekleşir. Yani, aksiyon potansiyeli sırasında, hücrenin içine doğru difüzyona uğrayan sodyum iyonları ile hücrenin dışına difüzyona uğrayan potasyum iyonları, Na^+/K^+ pompası ile eski durumlarına dönerler. Bu pompanın çalışması için enerji gerektiğinden, sinir lifinin "yeniden yüklenmesi" aktif metabolik bir süreçtir ve gerekli enerji hücrenin adenosin trifosfat (ATP) enerji sisteminden karşılanır. Şekil 5-12 sinir lifinin, yeniden yüklenme sırasında fazla ısı oluşturduğunu ve bunun da sinirde impuls sıklığı arttığında oluşan enerji tüketiminin bir ölçütü olduğunu göstermektedir.

Na^+/K^+ ATPaz pompasının önemli bir özelliği de, hücre içinde sodyum iyonları arttığında etkinlik derecesinin kuvvetle uyarılmasıdır. Gerçekte, pompanın aktivitesi hücre içi sodyum konsantrasyonunun yaklaşık üçüncü kuvvetiyle orantılı olarak artar. Şöyle ki, hücre içi sodyum konsantrasyonu 10 mEq/L'den 20 mEq/L'ye yükseldiğinde pompanın aktivitesi iki kat değil, yaklaşık sekiz kat artar. Bu nedenle, zar boyunca sodyum-potasyum konsantrasyonları arasındaki fark azalmaya başlayınca, sinir lifinin nasıl hızla yeniden "yüklenme"ye başladığını anlamak kolaydır.

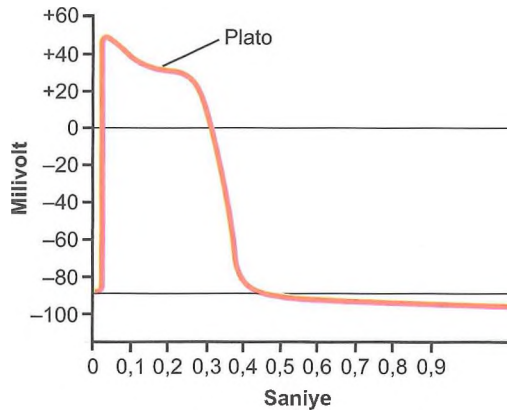


Şekil 5-12 Bir sinir lifinde dinlenme durumu ve gittikçe artan hızda uyarılma sırasında ısı üretimi.

Bazı Aksiyon Potansiyellerinde Plato

Bazı durumlarda uyarılmış zar, depolarizasyondan sonra hemen repolarize olmaz, bunun yerine potansiyel birkaç milisaniye süreyle sivri potansiyele yakın bir düzlük (plato) çizer ve ancak ondan sonra repolarizasyon başlar. Şekil 5-13'de görüldüğü gibi, böyle bir plato depolarizasyon süresini büyük oranda uzatır. Kalp kası liflerinde görülen ve 0,2 ile 0,3 saniye süren platoya sahip bu tip aksiyon potansiyeli, bu uzun süre boyunca kalp kasının kasılmasının sürmesine neden olur.

Platonun oluşumunda birkaç faktör birlikte rol oynar. İlk olarak, kalp kasında depolarizasyon olayına iki tip kanal katkıda bulunur. (1) *hızlı kanallar* adı verilen voltajla aktive olan sodyum kanalları ve (2) yavaş açıldıklarından *yavaş kanallar* olarak adlandırılan voltajla aktive olan kalsiyum-sodyum kanalları. Hızlı kanalların açılması aksiyon potansiyelinin sivri bölümünü oluşturur. Kalsiyum iyonlarının lif içine girişine izin veren yavaş kalsiyum-sodyum kanallarının yavaş ve uzun süreli açılması ise, aksiyon potansiyelinin daha çok plato bölümünden sorumludur.



Şekil 5-13 Kalpte bir Purkinje lifinden kaydedilen aksiyon potansiyelinde (milivolt cinsinden) "plato".

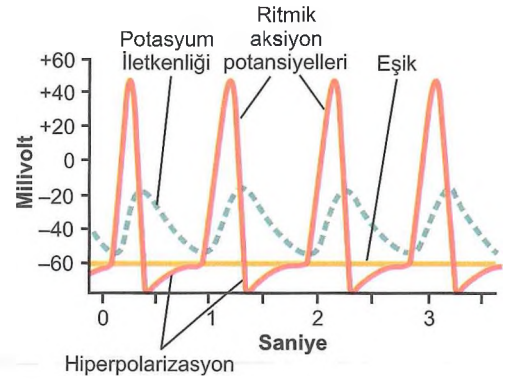
Platodan kısmen sorumlu ikinci faktör ise, voltaj-kapılı potasyum kanallarının yavaş aktive olması ve sıklıkla platonun sonuna kadar pek fazla açılmaması olabilir. Bu da zar potansiyelinin normal negatif değeri olan -80 ile -90 milivolt değerine dönmesini geciktirir.

Bazı Uyarılabilen Dokularda Ritmik Aktivite-Tekrarlayan Deşarjlar

Kendiliğinden başlayan tekrarlayıcı deşarjlar normalde kalpte, düz kasların çoğunda ve merkezi sinir sistemindeki pek çok nöronda görülür. Bu ritmik deşarjlar (1) kalbin ritmik atımını, (2) bağırsaktaki ritmik peristaltik dalgaları ve (3) solunumun ritmik kontrolü gibi sinirsel olayları oluştururlar.

Aynı zamanda diğer uyarılabilen dokuların hemen hepsi, doku hücrelerinin uyarılma eşiği yeterince azalmışsa tekrarlayan deşarjlar yaratabilirler. Örneğin, normalde yüksek düzeyde kararlılık gösteren kalın sinir lifleri ve iskelet kası lifleri veratrin içeren solüsyonun içine koyulursa ya da kalsiyum iyon konsantrasyonu kritik değerin altına düşerse her iki durumda da zarın sodyuma geçirgenliği arttığı için tekrarlayan deşarjlar oluştururlar.

Spontan Ritmik Aktivite İçin Gerekli Tekrar Uyarılma Olayı. Ritmik aktivitenin oluşması için, zarın doğal durumda bile, sodyum iyonlarına (veya yavaş kalsiyum-sodyum kanallarından kalsiyum ve sodyum iyonlarına) yeterince geçirgen olması ve zarın otomatik olarak depolarize olması gerekir. Şekil 5-14'te kalbin ritmik kontrol merkezlerindeki "dinlenme" zar potansiyelinin sadece -60 ile 70 milivolt düzeyinde olduğu görülmektedir. Bu negatif voltaj sodyum ve kalsiyum kanallarını tamamen kapalı tutmaya yeterli değildir. Bu nedenle, sırasıyla aşağıdaki olaylar meydana gelir; (1) bazı sodyum ve kalsiyum iyonları içeriye akar, (2) bu zar voltajı pozitif yönde artırır ve böylece zar geçirgenliği daha da artar, (3) daha da fazla iyon içeri akar ve (4) zar geçirgenliği



Şekil 5-14 Kalbin ritmik kontrol merkezinden kaydedilenlere benzer ritmik aksiyon potansiyelleri (milivolt cinsinden). Bunların potasyum iletkenliği ve hiperpolarizasyon durumu ile ilişkisine dikkat ediniz.

daha da artar ve bu aksiyon potansiyeli doğuncaya kadar sürer. Daha sonra, aksiyon potansiyelinin sonunda zar repolarize olur. Fakat birkaç milisaniye ya da saniyeler sonra, spontan uyarılma ile depolarizasyon tekrar başlayarak kendiliğinden yeni bir aksiyon potansiyeli doğar. Bu döngü tekrar tekrar gelişmeye devam ederek, uyarılabilen dokularda kendiliğinden uyarılan ritmik uyarılmalara neden olur.

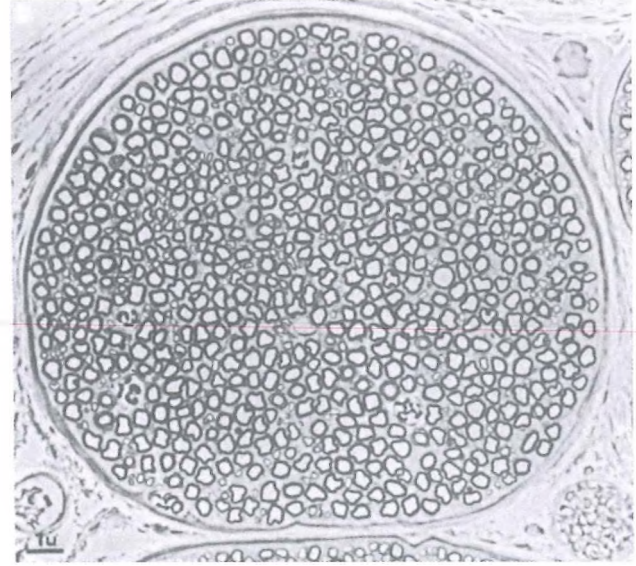
Neden kalp kontrol merkezinin zarı repolarize olduktan hemen sonra depolarize olmuyor ve sonraki aksiyon potansiyelinin başlamasından önce yaklaşık bir saniyelik gecikme oluyor? Bu sorunun cevabı Şekil 5-14'te "potasyum iletkenliğini" ifade eden eğri incelenerek bulunabilir. Bu şekilde her aksiyon potansiyelinin sonuna doğru ve sonrasında kısa bir dönem için zarın potasyuma geçirgenliğinin daha da arttığı gözlenmektedir. Aşırı miktarda potasyum iyonunun dışarıya çıkışı, beraberinde büyük miktarda pozitif yükleri zarın dışına taşır, böylece lifin iç yüzünde normalden daha fazla negatiflik yaratılır. Bu, bir önceki aksiyon potansiyeli tamamlandıktan sonra yaklaşık bir saniye devam eder ve böylece zar potansiyelini potasyumun Nernst potansiyeline çok yakın bir değere yaklaştırır. Şekil 5-14'te görüldüğü gibi, bu dönem hiperpolarizasyon olarak adlandırılır. Bu dönem devam ettiği sürece kendiliğinden yeniden uyarılma olmaz. Ancak artmış potasyum iletkenliği (ve *hiperpolarizasyon* durumu) yavaş yavaş kaybolarak zar potansiyelinin yeni bir uyarı için *eşik değere* yükselmesine izin verir. Daha sonra aniden, yeni bir aksiyon potansiyeli doğar ve bu süreç tekrar tekrar gerçekleşir.

Sinir Gövdelerinde Sinyal İletiminin Özel Durumları

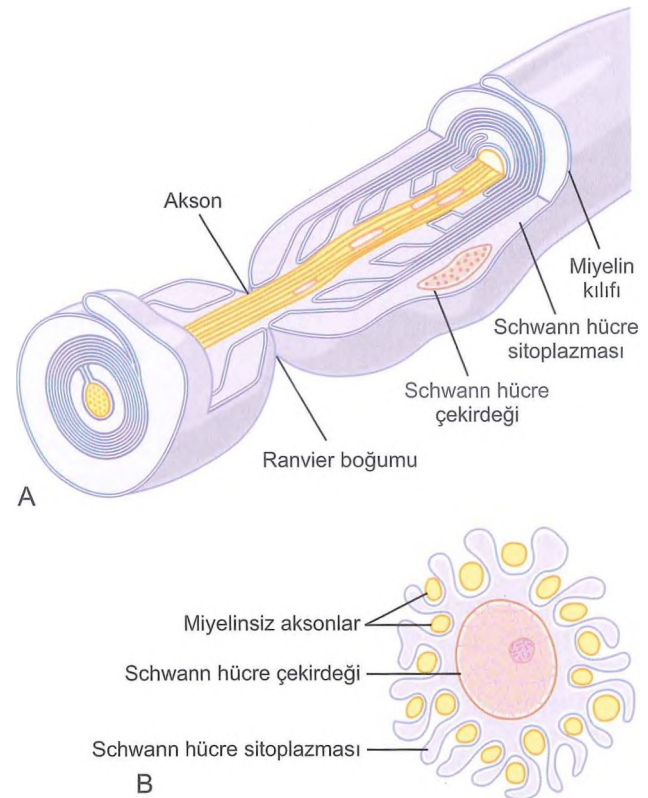
Miyelinli ve Miyelinsiz Sinir Lifleri. Şekil 5-15'te birçok kalın sinir liflerini de içeren tipik ince bir sinirin enine kesiti görülmektedir. Dikkatli bakıldığında, kalın liflerin arasında pek çok ince liflerin uzandığı görülür. Kalın lifler *miyelinli*, ince lifler ise *miyelinsizdir*. Ortalama bir sinir gövdesinde, miyelinli liflerin yaklaşık iki katı kadar miyelinsiz lifler bulunur.

Şekil 5-16'da tipik bir miyelinli lif görülmektedir. Lifin merkezinde *akson* bulunur ve aksonun zarı aslında aksiyon potansiyelini ileten zardır. Akson, viskozitesi yüksek hücre içi sıvısı olan *akso plazma* ile doludur. Aksonu çeviren miyelin kılıfı çok defa aksonun kendisinden daha kalındır. Miyelin kılıfta aksonun uzunluğu boyunca her 1-3 milimetrede bir *Ranvier boğumu* yer alır.

Miyelin kılıfı, aksonun etrafında bulunan Schwann hücreleri tarafından aşağıdaki gibi oluşturulur: Önce Schwann hücre zarı aksonu sarar. Daha sonra Schwann hücresi aksonun etrafını defalarca çevirerek, bir lipit madde olan *sfgomiyelin* içeren Schwann hücre zarının çoklu tabakası oluşur. Bu madde çok iyi bir yalıtıcıdır, bu nedenle zardan iyon akımını yaklaşık 5000 kat düşürür. Akson boyunca yan yana iki Schwann hücresi arasında, hücre içi sıvı ile akson

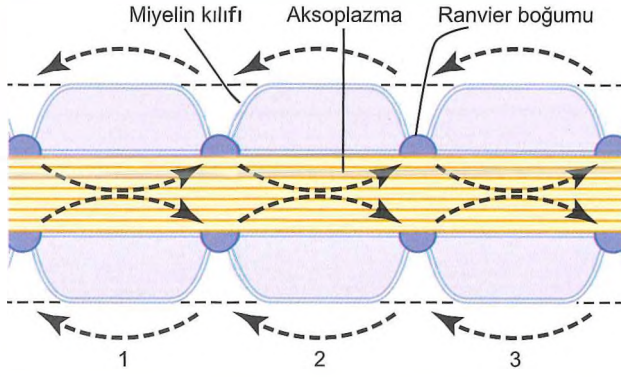


Şekil 5-15 Miyelinli ve miyelinsiz liflerin her ikisini de içeren küçük bir sinir gövdesinin enine kesiti.



Şekil 5-16 Schwann hücrelerinin sinir liflerini yalıtma görevi, A, bir Schwann hücre zarının, miyelinli lifin miyelin kılıfını oluşturmak için, aksonun etrafını sarması. B, Schwann hücre sitoplazması ve zarının çok sayıda miyelinsiz sinir liflerinin etrafını kısmen sarması (Enine kesitte gösterilmiştir). (Leeson ve Leeson'dan değiştirilerek, Histology, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1979.)

içindeki hücre içi sıvı arasındaki akson zarından iyonların kolayca akabileceği izole edilmemiş, sadece 2-3 mikrometre uzunluğunda küçük bir alan kalır. Bu alana *Ranvier boğumu* adı verilir.



Şekil 5-17 Miyelinli bir aksyon boyunca sıçrayıcı ileti. Bir boğumdan diğerine olan elektriksel akım iletimi oklarla gösterilmiştir.

Miyelinli Sinir Liflerinde Bir Boğumdan Diğerine “Sıçrayıcı” İleti. Miyelinli sinirlerin kalın miyelin kılıfından neredeyse hiçbir iyon geçemediği halde, Ranvier boğumlarından kolayca geçerler. Bu nedenle, aksiyon potansiyeli *sadece boğumlarda* oluşabilir. Şekil 5-17’de görüldüğü gibi, aksiyon potansiyeli bir boğumdan diğer boğuma iletilir ve buna *sıçrayıcı ileti* denir. Bu durumda, elektrik akımları hem miyelin kılıfın dışında kalan hücre dışı sıvıda hem de aksion içindeki aksoplazma boyunca boğumdan boğuma geçerek birbiri ardına boğumları uyarır. Böylece, lif boyunca sinir sinyallerinin sıçraması “sıçrayıcı” teriminin kaynağını oluşturmuştur.

Sıçrayıcı ileti iki nedenle değerlidir: İlk olarak, depolarizasyon sürecinin sinir lifi eksen boyunca uzun aralarla sıçraması, miyelinli sinirlerde ileti hızını 5 ile 50 kat gibi oranlarda artırır. İkinci olarak, sıçrayıcı ileti aksonda enerjinin korunmasını sağlar, çünkü sadece boğumları depolarize ederek normalde gerekli olabilecek iyon kaybını belki de 100 kat azaltır. Buna bağlı olarak, bir seri sinir sinyallerinden sonra zarın iki tarafı arasındaki sodyum ve potasyum konsantrasyon farkını yeniden sağlamak için daha az metabolizmaya gereksinim duyulur.

Kalın miyelinli liflerde sıçrayıcı iletinin diğer bir özelliği de şudur: Miyelin zarın yarattığı bu mükemmel yalıtkanlık zar kapasitansını 50 kat düşürür ve böylece repolarizasyonun çok küçük iyon transferiyle gerçekleşmesine izin verir.

Sinir Liflerinde İleti Hızı. Sinir liflerinde ileti hızı, çok ufak miyelinsiz sinirlerde 0,25 m/san kadar düşük olabilirdiği gibi, kalın miyelinli sinir liflerinde 100 m/san (1 saniyede bir futbol sahası uzunluğu kadar) kadar yüksek hızda olabilir.

Uyarılma-Aksiyon Potansiyeli Oluşturma Süreci

Temelde, zardan yeterli miktarda sodyum iyonunun içeriye difüzyonunu sağlayan herhangi bir faktör, sodyum kanallarının otomatik, yenilenebilir şekilde açılmasını sağlar. Bu olay zarın *kimyasal* ve *mekanik* etkilerle veya zardan *elektrik* geçirilmesine bağlı oluşabilir. Bunların hepsi vücutta sinir

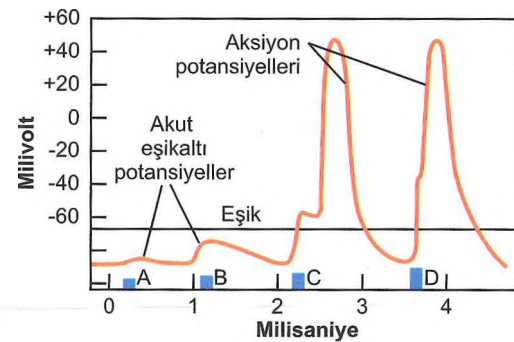
ve kaslarda aksiyon potansiyeli oluşturmak için farklı şekillerde kullanılır: deride, mekanik basınç duysal sinir uçlarını uyarır; beyinde kimyasal nörotransmitterler nörondan nörona sinyal iletimini sağlar; elektrik akımı, kalp ve bağırsak kası hücrelerinde sinyal iletimi yaratır. Uyarılma işlemini anlamaya elektriksel uyarılma prensiplerini tartışarak başlayalım.

Negatif Yüklü Bir Metal Elektrot İle Sinir Lifinin Uyarılması.

Deneyisel çalışmalarda, genellikle, sinir ve kası uyarmak için biri negatif diğeri pozitif yüklü iki küçük elektrot yardımıyla sinir ve kas yüzeyine elektrik akımı uygulanır. Bunun sonucunda zarın negatif elektrotla uyarıldığı görülür.

Bunun nedeni şöyle açıklanabilir: Hatırlanacağı gibi, aksiyon potansiyeli voltaj kapılı sodyum kanallarının açılmasıyla başlar. Bu kanallar zarın normal dinlenme elektriksel voltajının azalması ile açılır. Bu durumda, elektrottaki negatif akım zarın dışındaki voltajı, lifin içindeki negatif potansiyelin voltajına yakın bir değere doğru düşürür. Bu da, zardaki elektriksel voltajı azaltıp, sodyum kanallarının açılmasına izin verir ve sonuçta aksiyon potansiyeli başlar. Aksine pozitif elektrotta, sinir zarının dış yüzüne pozitif yüklerin verilmesi, zardaki voltaj farkını azaltmak yerine yükseltir. Bu da, hiperpolarizasyon durumuna yol açarak aksiyon potansiyeline neden olmak yerine lifin uyarılabilirliğini azaltır.

Uyarılma Eşiği ve “Akut Yerel Potansiyeller”. Zayıf bir negatif elektriksel uyarı lifi uyaramaz. Fakat uyarının voltajı gittikçe artırılırsa uyarılmanın doğabileceği bir noktaya gelinir. Şekil 5-18’de, gittikçe artan şiddetle gerim uygulanmasının etkileri görülmektedir. A noktasında, zayıf bir uyarın zar potansiyelini -90’dan -85 milivolt’a değiştirir de, bu fark aksiyon potansiyelinin otomatik yenilenebilir sürecinin gelişmesi için yeterli değildir. B noktasında uyarın daha büyük olduğu halde, yine aksiyon potansiyeli oluşmaya yetmez. Fakat, her iki zayıf uyarıdan sonra, bir milisaniye veya daha uzun süreli olarak zar potansiyeli yerel değişiklik gösterir. Bu lokal potansiyel değişiklikleri *akut yerel potansiyeller* olarak adlandırılır ve aksiyon potansiyeli oluşturmamış olmalarından *akut eşikaltı potansiyeller* olarak adlandırılır.

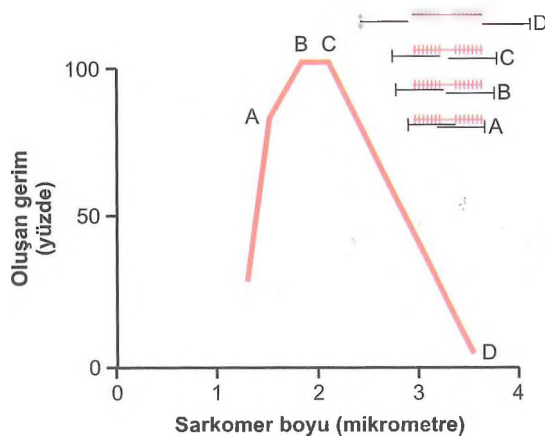


Şekil 5-18 Artan voltajlardaki uyarıların, bir aksiyon potansiyeli oluşumuna etkisi. Uyarıların aksiyon potansiyeli oluşturmak için gereken eşik değerinin altında olduğu zaman “akut eşikaltı potansiyeller”in geliştiğine dikkat ediniz.

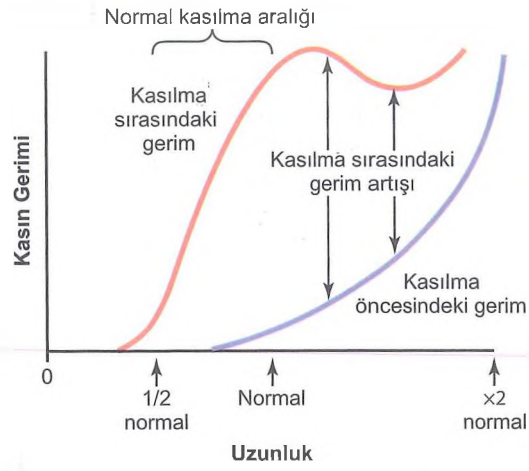
Kasılan Kasta Gerimi Aktin ve Miyozin İplikçiklerinin Üstüste Binme Miktarı Belirler

Şekil 6-9 sarkomer boyunun ve miyozin-aktin iplikçiklerinin üstüste binme derecesinin, kasılan kas lifi tarafından oluşturulan aktif gerime etkisini göstermektedir. Sağda miyozin ve aktin iplikçiklerinin farklı sarkomer boylarındaki üstüste binme dereceleri siyah renkte görülmektedir. Şekildeki D noktasında aktin iplikçikleri üstüste binmeden miyozin iplikçiklerinin uçlarına kadar çekilmiştir. Bu noktada aktif kas tarafından oluşturulan gerim sıfırdır. Daha sonra sarkomer kısaltıkça ve aktin iplikçikleri miyozin iplikçikleri ile üstüste bindikçe, sarkomerin boyu yaklaşık 2,2 mikrometreye düşene kadar gerim giderek artar. Bu noktada, aktin iplikçisini miyozin iplikçiklerinin bütün çapraz köprüleriyle üstüste binmiştir, fakat henüz miyozin iplikçiklerinin ortasına ulaşmamıştır. Daha ileriki kısaltmalarla sarkomer boyu 2 mikrometre olana kadar (B noktası) tam gerim devam eder. Bu noktada iki aktin iplikçisinin uçları birbirinin ve miyozin iplikçiklerinin üstüne binmeye başlar. Sarkomer boyu 2 mikrometreden 1,65 mikrometreye doğru düştükçe, A noktasında kasılma gücü hızla düşer. Bu noktada sarkomerin iki Z diski miyozin iplikçiklerinin uçlarına dayanır. Daha sonra, sarkomerin boyunu kısaltan kasılma devam ettikçe, miyozin iplikçiklerinin uçları bükülür ve şekilde görüldüğü gibi kasılma gücü sıfıra yaklaşır, ancak şimdi sarkomer en kısa uzunluğunda kasılıdır.

Sağlam Bütün Kasta Kas Boyunun Kasılma Gücüne Etkisi. Şekil 6-10'daki üst eğri Şekil 6-9'dakine benzer.



Şekil 6-9 Boyu 2,0 - 2,2 mikrometre iken maksimum kasılma kuvvetini gösteren tam kasılmış bir sarkomer için boy-gerim şekli. Sağ üstte A noktasından D noktasına kadar değişik sarkomer uzunluklarında aktin ve miyozin iplikçiklerinin göreceli pozisyonları görülmektedir. (Gordon, Huxley ve Julian: The length-tension diagram of single vertebrate striated muscle fibers. J. Physiol., 171: 28P, 1964'den).



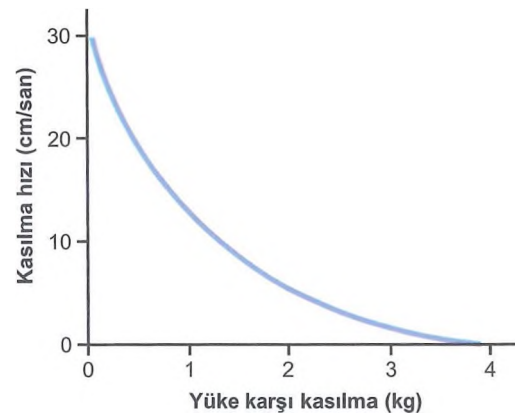
Şekil 6-10 Kas kasılması öncesinde ve kasılma sırasında kas boyunun gerim ile ilişkisi.

mektedir, fakat tek kas lifi yerine sağlam bütün bir kastaki gerimi göstermektedir. Bütün halindeki kasın içinde çok miktarda bağ dokusu vardır; ayrıca kasın değişik kısımlarındaki sarkomerlerin aynı miktarda kasılmaları gerekmez. Dolayısıyla, Şekil 6-10'da gösterildiği gibi eğri, tek kas lifi için gösterilenden farklı boyutlara sahip olmakla birlikte *normal kasılma aralığındaki* eğim ile aynı genel şekli sergiler.

Şekil 6-10'da kas *istirahat* boyunda iken yani sarkomer boyu yaklaşık 2 mikrometre iken, uyarıldığında en yüksek kasılma gücü ile kasılır. *Aktif gerim* olarak adlandırılan kasılma esnasında oluşan gerim *artışı*, kas normal boyunun üstünde gerildiği zaman-sarkomer boyu 2,2 mikrometreden büyük olduğunda-azalır. Bu durum, şekilde ok boyunda kısaltma ile gösterilmiştir.

Kasılma Hızının Yükle İlişkisi

İskelet kası yüke karşı kasılmadığı zaman oldukça hızlı kasılır; normal bir kas yaklaşık 0,1 saniyede tam kasılma durumuna geçer. Yük uygulandığında, Şekil 6-11'de görüldüğü gibi, yük arttıkça kasılma hızı azalır. Yük kasın oluşturabileceği en yük-



Şekil 6-11 Sekiz santimetre boyunda ve 1 santimetre kare çapında bir iskelet kasında yükün kasılma hızı ile ilişkisi.

sek kuvvete eşit olacak şekilde arttığı zaman kasılma hızı sıfır olur; kas lifi uyarılmasına rağmen kasılma meydana gelmez.

Yükle kasılma hızının azalmasının nedeni, kasılan kastaki yükün kas kasılması sırasında gelişen kasıcı kuvvete zıt yönde kuvvet oluşturmaktır. Dolayısıyla, kasılma hızını oluşturacak net kuvvet azalır.

Kas Kasılmasının Enerji Kullanım Özellikleri

Kas Kasılması Sırasında Yapılan İş

Kas bir yüke karşı kasıldığında iş yapar. Bu, *enerjinin* kastan, dış yüke aktarıldığı anlamına gelir, örneğin bir cismi daha yükseğe kaldırmak veya harekete karşı direnci yenmek gibi.

İş matematiksel olarak aşağıdaki denklemle tanımlanır:

$$W = L \times D$$

Denklemde W yapılan iş, L yük ve D yüke karşı hareket uzaklığıdır. İş gerçekleştirmek için gereken enerji, bir sonraki bölümde tanımlandığı gibi, kasılma sırasında kas hücrelerinde meydana gelen kimyasal reaksiyonlardan elde edilir.

Kas Kasılması İçin Enerji Kaynakları

Kas kasılması ATP'den sağlanan enerjiye bağlıdır. Bu enerjinin çoğu çapraz köprülerin aktin iplikçiklerini çektiği, boyunca yürüme mekanizmasını gerçekleştirmek için gereklidir; fakat az miktarı (1) kasılmadan sonra kalsiyumu sarkoplazmadan sarkoplazmik retikulumu pompalamak ve (2) aksiyon potansiyelinin ilerlemesi için uygun iyonik ortamı devam ettirmek üzere kas lifi zarında sodyum ve potasyum iyonlarını pompalamak için kullanılır.

Kas lifinde mevcut olan yaklaşık 4 milimolarlık ATP konsantrasyonu, tam kasılmayı ancak 1-2 saniye sürdürebilir. ATP, ADP'ye ayrılır ve ADP de ATP molekülünden kas lifinin kasılan birimlerine enerjiyi aktarır. Daha sonra Bölüm 2'de anlatıldığı gibi, kasın kasılmasının sürdürülmesi için, ADP saniyenin diğer bir bölümü içinde yeni ATP oluşturmak üzere yeniden fosforile edilir. Bu yeniden fosforilasyon için çok sayıda enerji kaynağı vardır.

ATP'yi yeniden oluşturmak için kullanılan ilk enerji kaynağı ATP'ye benzer bir yüksek enerjili fosfat bağı taşıyan *fosfokreatin*dir. Fosfokreatinin yüksek enerjili fosfat bağı, Bölüm 67 ve 72'de daha ayrıntılı tartışıldığı gibi, ATP'dekinden biraz daha fazla miktarda serbest enerjiye sahiptir. Fosfokreatinin yıkılması ile açığa çıkan enerji, bir fosfat iyonunun ADP'ye bağlanmasını ve yeni ATP oluşturulmasını sağlar. Bununla birlikte, kas lifinde

toplam fosfokreatin miktarı da çok az olup ATP'nin ancak beş katı kadardır. Dolayısıyla, kasta depolanmış ATP ve fosfokreatinin toplam enerjisi, maksimal kas kasılmasını sadece 5-8 saniye sürdürebilir.

ATP ve fosfokreatini yeniden oluşturmak için kullanılan ikinci önemli enerji kaynağı, kas hücrelerinde depolanmış olan *glikojen*in "glikoliz"idir. Glikojenin pirüvik asit ve laktik asite hızlı yıkımı sonucunda açığa çıkan enerji ADP'yi ATP'ye dönüştürür. ATP daha sonra doğrudan kas kasılmasını enerjilendirmek veya fosfokreatin depolarını yeniden oluşturmak için kullanılır.

Bu glikoliz mekanizması iki açıdan önemlidir. Birincisi, glikolitik reaksiyonlar oksijen olmasa da meydana gelir; dolayısıyla oksijen sağlanamadığı zaman da kas kasılması birçok saniyeler ve bazen bir dakikadan daha uzun süre boyunca devam ettirilebilir. İkincisi, glikolitik işlemle ATP oluşma hızı, hücre besinlerin oksijenle reaksiyona girmesi sonucu oluşan ATP'nin yapım hızından yaklaşık 2,5 kat daha fazladır. Ancak, kas hücrelerinde çok fazla glikoliz ürünü birikmesi nedeniyle, glikoliz tek başına maksimum kas kasılmasını ancak 1 dakika kadar sürdürebilir.

Üçüncü ve son enerji kaynağı *oksidatif metabolizma*dır. Bu, oksijenin glikoliz son ürünleri ve çeşitli hücre besin maddeleri ile birleşerek ATP oluşturması demektir. Kas tarafından uzun süreli kasılmada kullanılan enerjinin yüzde 95'inden fazlası bu kaynaktan elde edilir. Kullanılan besin maddeleri karbonhidratlar, yağlar ve proteindir. Birçok saat süren çok uzun süreli maksimal kas aktivitesinde enerjinin büyük kısmı yağlardan elde edilir. Ancak, 2-4 saat süren kas aktivitesi için enerjinin en az yarısı depolanmış karbonhidratlardan gelir.

Bu enerji kullanım süreçlerinin detaylı mekanizmaları Bölüm 67-72'de tartışılmıştır. Ayrıca, enerji serbestleyen farklı mekanizmaların değişik spor dallarındaki önemi Bölüm 84'de spor fizyolojisinde anlatılmıştır.

Kas Kasılmasının Verimliliği. Bir makina veya motorun verimliliği enerji girdisinin ısı yerine işe çevrilen yüzdesi olarak hesaplanır. En iyi koşullarda bile kasta enerji girdisinin (besinlerdeki kimyasal enerji) yüzde 25'den azı işe çevrilebilir; geri kalanı ısıya dönüşür. Bu düşük verimliliğin nedeni, besin maddelerindeki enerjinin yaklaşık yarısının ATP oluşumu sırasında kaybedilmesidir. Bu durumda bile, ATP'deki enerjinin sadece yüzde 40-45'i daha sonra işe çevrilebilir.

Kas ancak orta hızda kasıldığı zaman maksimum verim elde edilebilir. Kas yavaşça veya herhangi bir hareket olmaksızın kasılırsa, iş yapılmamasına veya az iş yapılmasına rağmen küçük miktarlarda *idame ısı*sı açığa çıkar. Bu suretle verimlilik sıfıra kadar iner. Diğer taraftan, kasılma çok hızlı ise, enerjinin büyük kısmı kastaki viskoz sürtünmeyi

Şekil 5-18'de, C noktasında uyarın daha da güçlüdür. Şimdi akut yerel potansiyel, aksiyon potansiyeli oluşturmak için gerekli düzeye ulaştığından eşik değeri olarak adlandırılır, fakat aksiyon potansiyeli kısa bir "latent dönem"den sonra oluşur. D noktasında, hem uyarı hem de akut yerel potansiyel daha da güçlüdür ve aksiyon potansiyeli çok daha kısa bir latent dönem sonrası oluşur.

Bu şekil gösteriyor ki, çok zayıf uyarılar bile zarda yerel bir potansiyel değişikliğine yol açar, fakat aksiyon potansiyelinin başlayabilmesi için yerel potansiyelin eşik düzeye yükselmesi gerekir.

Bir Aksiyon Potansiyelinden Sonra Yeni Bir Uyarana Yanıtın Oluşmadığı Süre "Duyarsız (Refrakter) Dönem"

Uyarılabilen bir lifte zar henüz bir aksiyon potansiyeli ile depolarize iken, yeni bir aksiyon potansiyeli oluşamaz. Bunun nedeni, aksiyon potansiyeli başladıktan kısa bir süre sonra sodyum kanallarının (veya kalsiyum kanalları veya her ikisinin) kapanmış olması ve bu kanallara bu noktada uygulanan uyarının şiddeti ne olursa olsun inaktivasyon kapılarının açılmamasıdır. Bu kapıların tekrar açılması için tek koşul zar potansiyelinin, başlangıçtaki dinlenim zar potansiyeli seviyesine veya ona çok yakın bir değere dönmesidir. Daha sonra, saniyenin küçük bir bölümünde kanalların inaktivasyon kapıları açılır ve yeni bir aksiyon potansiyeli başlayabilir.

Güçlü bir uyarı ile ikinci bir aksiyon potansiyelinin yaratılamadığı bu süreye *mutlak duyarsız (refrakter) dönem* denir. Bu dönem kalın miyelinli sinir liflerinde yaklaşık 1/2500 saniyedir. Buradan, böyle bir lifin saniyede en çok yaklaşık 2500 sinyal taşıyabileceği kolayca hesaplanabilir.

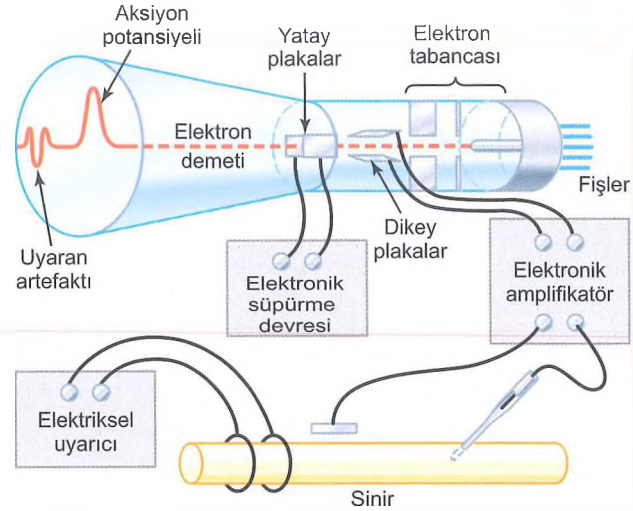
Uyarılabilirliğin Baskılanması - "Stabilize Ediciler" ve Lokal Anestetikler

Sinirin uyarılabilirliğini artıran faktörlerin aksine *zar stabilize edici faktörler* adı verilen maddeler *zarın uyarılabilirliğini azaltırlar*. Örneğin, *hücre dışı sıvıda yüksek kalsiyum iyon konsantrasyonu* zarın sodyum iyonlarına geçirgenliğini azaltarak, beraberinde zar uyarılabilirliğini azaltır. Bu nedenle, kalsiyum iyonlarına "stabilize edici" denir.

Lokal Anestetikler. Çok önemli zar baskılayıcılar arasında, klinikte lokal anestetik olarak kullanılan *prokain*, *tetrakain* gibi birçok madde vardır. Bunların çoğu doğrudan sodyum kanallarının aktivasyon kapılarının açılmasını çok zorlaştırarak zarın uyarılabilirliğini azaltırlar. *Aksiyon potansiyeli şiddeti ile uyarılabilme eşiği* arasındaki oran ("güvenlik faktörü") 1,0'ın altına inerse, uyarılabilme öylesine azalır ki, sinir sinyalleri anesteziye edilmiş sinirleri geçemez.

Zar Potansiyellerinin ve Aksiyon Potansiyellerinin Kaydı

Katod Işını Osiloskobu. Bu bölümün başında belirtildiği gibi, aksiyon potansiyeli süresince zar potansiyeli çok hızlı değişir. Gerçekte, kalın sinir liflerinde aksiyon potansiyeli kompleksi 1/1000 saniyeden çok daha kısa sürer. Bu bölümdeki bazı şekillerde, bu potansiyel değişikliklerinin bir voltmetre ile kaydedildiği görülmektedir. Ancak aksiyon po-



Şekil 5-19 Aksiyon potansiyellerini kaydeden katod ışını osiloskopu.

tansiyellerini kaydeden herhangi bir aletin bu kaydı çok hızlı yapması gerektiği göz önünde tutulmalıdır. Pratik olarak zardaki potansiyel değişikliklerin hızına uygun yanıt verebilen ve yaygın kullanılan ölçü aleti katod ışını osiloskoptur.

Şekil 5-19'da, katod ışını osiloskopun temel bileşenleri görülmektedir. Katod ışını tüpü, başlıca bir *elektron tabancası* ve ateşleyen elektronlara karşı bir *floresan yüzeyden* ibarettir. Elektronların yüzeye çarptığı yerlerde floresan materyal parıldar. Elektron ışını yüzeyde hareket ettiği zaman, parıldayan ışın da hareket ederek ekran üzerinde floresan bir çizgi çizer.

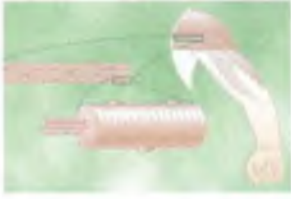
Katod ışını tüpte elektron tabancası ve floresan yüzeyden başka, elektrikle yüklü iki plak grubu bulunur. Bunlardan biri elektron ışınının her iki yanına, diğer grup ise altına ve üstüne yerleştirilmiştir. Uygun elektronik kontrol devreleri plaklardaki voltajı değiştirerek, sinirler üzerindeki kaydedici elektrotlardan gelen elektrik sinyallerine cevap olarak elektron ışını, aşağı ya da yukarı doğru saptırır. Bu elektron ışını osiloskobun iç elektronik devreleri aracılığıyla, sabit zaman hızında ekranda yatay eksende yürütülür. Şekilde katod ışını tüpün ön yüzünde görülen kayıta, sinir elektrotlarındaki voltaj değişiklikleri dikey, zaman ise yatay olarak gösterilmiştir. Kaydın sol başında sinir aksiyon potansiyeli elde etmek için kullanılan elektriksel uyarıların yol açtığı küçük bir uyarın gürültüsü (artefaktı) görülmektedir. Daha sonra kaydedilen aksiyon potansiyeli ise hemen onun sağında görülmektedir.

Kaynaklar

- Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: Molecular Biology of the Cell. Ed 3, New York, 2008, Garland Science.
- Biel M, Wahl-Schott C, Michalak S, Zong X: Hyperpolarization-activated cation channels: from genes to function, *Physiol Rev* 89:847, 2009.
- Blaesse P, Airaksinen MS, Rivera C, Kaila K: Cation-chloride cotransporters and neuronal function, *Neuron* 61:820, 2009.
- Dai S, Hall DD, Hell JV: Supramolecular assemblies and localized regulation of voltage-gated ion channels, *Physiol Rev* 89:411, 2009.
- Hodgkin AL, Huxley AF: Quantitative description of ionic current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol (Lond)* 117:500, 1952.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM: Principles of Neural Science, ed4, New York, 2000, McGraw-Hill.

- Kleber AG, Rudy Y: Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias. *Physiol Rev* 84:431, 2004.
- Lujan R, Maylie J, Adelman JP: New sites of action for GIRK and SK channels, *Nat Rev Neurosci* 10:475, 2009
- Mangoni ME, Nargeot J: Genesis and regulation of the heart automaticity, *Physiol Rev* 89:919, 2008
- Perez-Reyes E: Molecular physiology of low-voltage-activated T-type calcium channels. *Physiol Rev* 83:117, 2003.
- Poliak S, Peles E: The local differentiation of myelinated axons at nodes of Ranvier. *Nat Rev Neurosci* 12:968, 2003.
- Schafer DP, Rasband MN: Glial regulation of the axonal membrane at nodes of ranvier, *Cur Opin Neurobiol* 16:508, 2006.
- Vacher H, Mohapatra DP, Trimmer JS: Localization and targeting of voltage-dependent ion channels in mammalian central neuron, *Physiol Rev* 88:1407, 2008.

İskelet Kasının Kasılması



Vücudun yaklaşık yüzde 40'ı iskelet kası, yüzde 10'u düz kas ve kalp kasıdır. Bütün bu farklı kas tiplerinde aynı kasılma prensiplerinin bazıları geçerlidir, ancak bu bölümde esas olarak iskelet

kasının işlevi ele alınacaktır; düz kasın özelleşmiş işlevleri Bölüm 8'de ve kalp kasının Bölüm 9'da tartışılacaktır.

İskelet Kasının Fizyolojik Anatomisi

İskelet Kas Lifli

Şekil 6-1 iskelet kasının organizasyonunu göstermektedir. Bütün iskelet kasları, çapı 10-80 mikrometre arasında değişen çok sayıda liften oluşmuştur. Yine Şekil 6-1'de gösterildiği ve aşağıdaki paragrafta tanımlandığı gibi, bu liflerin her biri daha küçük altbirimlerden meydana gelir.

Çoğu iskelet kasında her bir lif bütün kas boyunca uzanır; yaklaşık yüzde 2'si dışında, her bir lif genellikle orta bölgesine yakın yerde yerleşmiş tek bir sinir ucu tarafından inerve edilir.

Sarkolemma İskelet Kas Lifini Kaplayan İnce Bir Zardır. Sarkolemma, *plazma zarı* denilen gerçek bir hücre zarı ile birçok ince kollajen lif içeren ince bir polisakkarit tabakasından meydana gelen bir dış kılıftır. Kas lifinin her bir ucunda, sarkolemma'nın bu yüzey tabakası bir tendon lifiyle kaynaşır. Tendon lifleri kas tendonlarını oluşturmak üzere demetler halinde toplanıp kemiğe girerler.

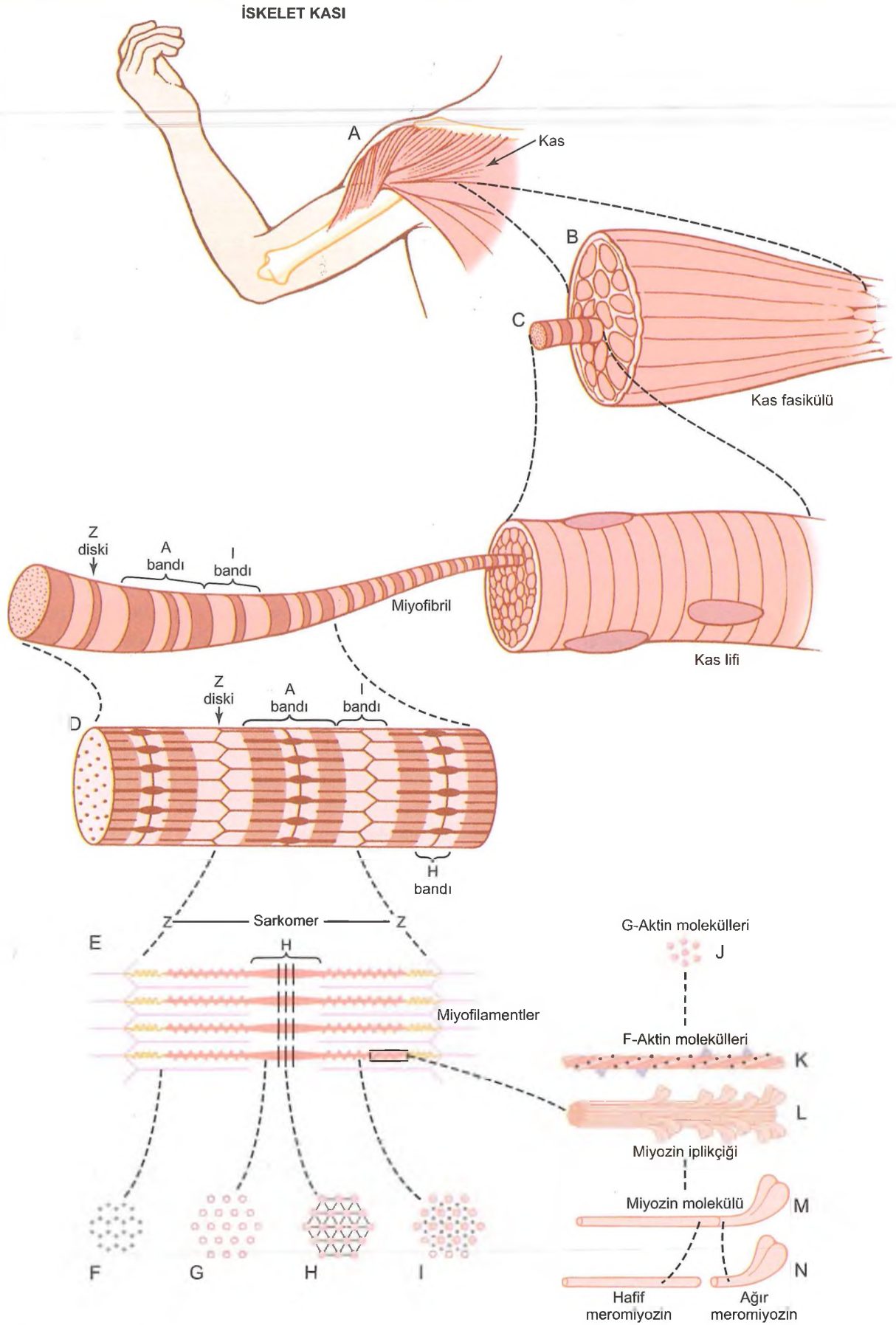
Miyofibriller Aktin ve Miyozin İplikçiklerinden Oluşurlar. Her kas lifi birkaç yüz ile birkaç bin arasında *miyofibril* içerir. Bunlar Şekil 6-1C'deki enine kesitte küçük açık noktalar halinde gösterilmiştir. Her miyofibrilde (Şekil 6-1D ve E) yan yana yaklaşık 1500 *miyozin iplikçiği* ve 3000 *aktin iplikçiğinden* oluşmuştur. Bunlar kas kasıl-

masından sorumlu olan büyük polimerize proteinlerdir. Bu lifler Şekil 6-2'deki boyuna elektron mikroskopik görüntüde ve Şekil 6-1'de E-L arasında şematik olarak gösterilmiştir. Çizimdeki kalın iplikçikler *miyozin*, ince iplikçikler *aktin*dir.

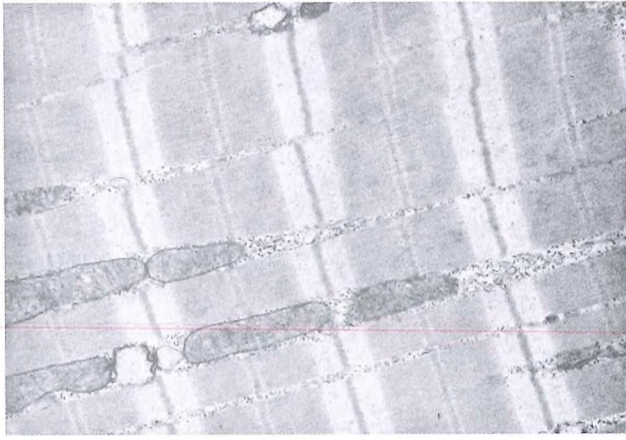
Şekil 6-1E'de gösterildiği gibi miyozin ve aktin iplikçiklerinin kısmen içiçe girmesi nedeniyle miyofibriller Şekil 6-2'de görüldüğü gibi birbirini izleyen koyu ve açık bantlar oluştururlar. Açık bantlar sadece aktin iplikçiklerini içerir ve *I bandı* adını alır, çünkü polarize ışığa *izotropiktirler*. Koyu bantlar miyozin filamentlerini ve aralarına giren aktin filamentlerinin uçlarını içerir. Koyu bantlara *A bandı* denir, çünkü polarize ışığa *anizotropiktirler*. Ayrıca miyozin iplikçiklerinin yan taraflarından çıkan küçük uzantılar Şekil 6-1E ve 6-1L'de görülmektedir. Bunlar *çapraz köprüler*dir. Çapraz köprülerle aktin iplikçikleri arasındaki etkileşme kasılmaya neden olur.

Şekil 6-1E'de ayrıca aktin iplikçiklerinin ucunun Z disklerine tutunduğu görülmektedir. Aktin iplikçikleri bu diskten her iki yöne doğru uzanarak miyozin iplikçiklerinin arasına girer. Aktin ve miyozin iplikçiklerinden farklı filamentöz proteinlerden oluşan Z diski, miyofibriller arasında enine uzanır ve kas lifi boyunca bir miyofibrili diğerine bağlar. Dolayısıyla, tek miyofibrilde olduğu gibi, bütün kas lifi boyunca da açık ve koyu bantlar görülür. Bu bantlar iskelet ve kalp kasına çizgili görünüm verirler.

İki Z diski arasında kalan miyofibril (veya tüm kas lifi) bölümüne *sarkomer* denir. Kas lifi kasıldığı zaman Şekil 6-5'in alt kısmında gösterildiği gibi, sarkomer boyu yaklaşık 2 mikrometredir. Bu boyda aktin iplikçikleri ile miyozin iplikçikleri üst üste gelir ve aktin iplikçiklerinin uçları birbiri üzerine gelmeye başlar. Daha sonra tartışıldığı gibi, sarkomer en büyük kasılma gücünü bu boyda oluşturabilir.



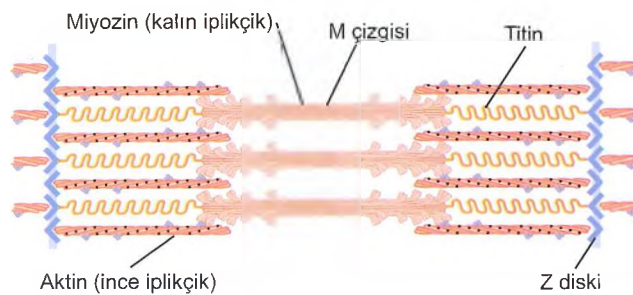
Şekil 6-1 Bütünden molekül düzeyine kadar iskelet kasının organizasyonu. F, G, H ve I ile belirtilen düzeylerde enine kesitlerdir.



Şekil 6-2 Aktin ve miyozin iplikçiklerinin detaylı organizasyonunu gösteren kas miyofibrillerinin elektron mikrografı. Miyofibriller arasında uzanan mitokondrilere dikkat ediniz.

Filamentöz Titin Molekülleri Miyozin ve Aktin Moleküllerini Bir Arada Tutar. Miyozin ve aktin iplikçikleri arasındaki yan yana ilişkiyi sürdürmek zordur. Bunu, *titin* adı verilen çok sayıda filamentöz moleküller sağlar (Şekil 6-3). Her bir titin molekülünün molekül ağırlığı yaklaşık 3 milyondur, bu nedenle vücuttaki en büyük protein moleküllerinden biridir. Ayrıca filamentöz olduğu için *çok esnektir*. Bu esnek titin molekülleri, miyozin ve aktin iplikçiklerini yerlerinde tutan bir iskelet görevi yapar. Sarkomerin kasılma mekanizması bu sayede işleyecektir. Titin molekülünün bir ucu elastiktir ve Z diskine bağlıdır; sarkomer kasılıp gevşerken yay gibi davranarak boyunu değiştirir. Titin molekülünün diğer ucu miyozin kalın iplikçiklerine bağlıdır. Titin molekülünün sarkomerin kasılabilir iplikçiklerinin, özellikle miyozin iplikçiklerinin dizilişinde kalıp rolü oynadığı görülmektedir.

Sarkoplazma Miyofibriller Arasındaki Hücre içi Sıvıdır. Her bir kas lifinin miyofibrilleri kas lifi içinde yan yana asılı durumdadır. Miyofibriller arası boşluklar *sarkoplazma* denilen hücre içi sıvısı ile doludur. Sarkoplazma



Şekil 6-3 Bir sarkomerde proteinlerin organizasyonu. Her bir titin molekülü Z diskinden M çizgisine uzanır. Titin molekülünün bir tarafı miyozin kalın iplikçığı ile yakın ilişkidir; bununla birlikte molekülün kalanı esnektir ve sarkomer kasılıp gevşerken titinin boyu değişir.

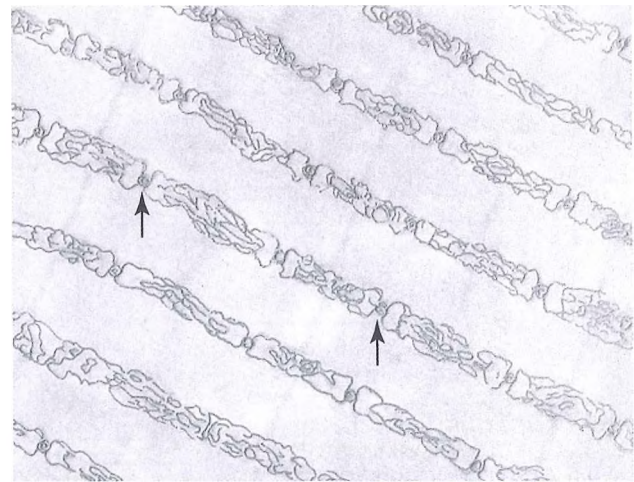
sıvısı çok miktarda potasyum, magnezyum, fosfat ve çok sayıda protein yapıda enzimler içerir. Aynı zamanda miyofibrillere paralel olarak çok sayıda *mitokondri* bulunur. Mitokondri tarafından üretilen adenozin trifosfat (ATP) kasılabilir miyofibrillere büyük miktarda enerji sağlar.

Sarkoplazmik Retikulum İskelet Kasının Özelleşmiş Endoplazmik Retikulumudur. Her bir kas lifinde miyofibrilleri çevreleyen sarkoplazmada aynı zamanda *sarkoplazmik retikulum* adı verilen yoğun bir endoplazmik retikulum (Şekil 6-4) bulunur. Bölüm 7'de tartışıldığı gibi, bu retikulum kas kasılmasının kontrolünde çok önemli bir rolü olan özel bir organizasyona sahiptir. Kas liflerinin çok hızlı kasılan tiplerinde özellikle yoğun sarkoplazmik retikulum bulunur.

Kas Kasılmasının Genel Mekanizması

Kas kasılmasının başlangıç ve oluşum basamakları aşağıdaki sıra ile meydana gelir.

1. Aksiyon potansiyeli motor sinir boyunca kas liflerindeki sonlanmalarına kadar yayılır.
2. Her sinir ucundan sinir nörotransmitter olarak az miktarda *asetilkolin* salgılar.
3. Kas lifi zarında bölgesel bir alanda etki gösteren asetilkolin, zarda bulunan birçok "asetilkolin-kapılı" katyon kanalını açar.
4. Asetilkolin-kapılı kanalların açılması kas lifi zarından çok miktarda sodyum iyonunun içeri girmesini sağlar. Bu voltaj-kapılı sodyum kanallarının açılmasına yol açan bir bölgesel depolarizasyonun sebebidir. Bu olay kas lifi zarında aksiyon potansiyelini başlatır.



Şekil 6-4 Miyofibrillere paralel bir longitudinal sistem şeklindeki hücre dışı aralık ile miyofibriller arasındaki sarkoplazmik retikulum. Enine kesitte lif zarının dışına uzanan T tübüleri de (*oklar ile*) görülmektedir. Bunlar elektriksel uyarının kas lifi içine iletmesinde önemlidirler.

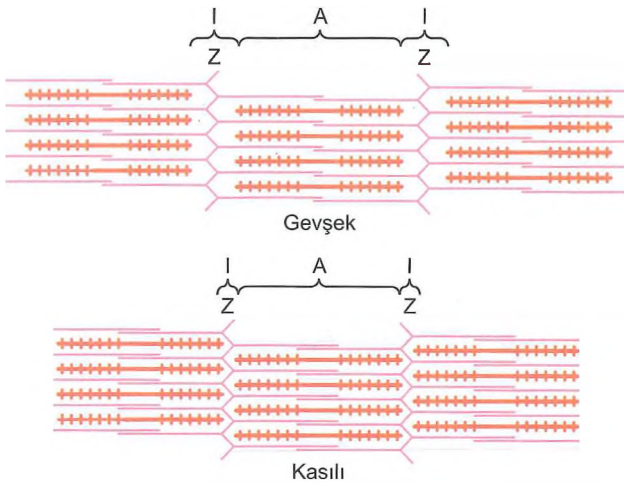
5. Aksiyon potansiyeli sinir zarında olduğu gibi kas lifi zarı boyunca da yayılır.
6. Aksiyon potansiyeli kas lifi zarını depolarize eder ve kas lifi merkezine doğru yayılarak, sarkoplazmik retikulumda depolanmış olan kalsiyum iyonlarının büyük miktarlarda serbestlenmesine neden olur.
7. Kalsiyum iyonları, kasılma olayının esas olan iplikçiklerin kaymasını sağlayan, aktin ile miyozin iplikçiklerinin arasındaki çekici güçleri başlatır.
8. Bir saniyeden daha kısa bir süre sonra, kalsiyum iyonları sarkoplazmik retikuluma kalsiyum zar pompası ile geri pompalanır. Yeni bir kas aksiyon potansiyeli gelinceye kadar kalsiyum iyonları burada depolanırlar; miyofibrillerden kalsiyum iyonlarının uzaklaştırılması kasılmanın sona ermesine neden olur.

Şimdi kas kasılması işleminin molekül düzeyinde işleyişini tanımlayalım.

Kas Kasılmasının Molekül Düzeyinde Mekanizması

Kas Kasılmasının Kayan İplikçikler Mekanizması.

Şekil 6-5 kas kasılmasının temel mekanizmasını göstermektedir. Üstte sarkomerin gevşek durumu, altta kasılmış durumu görülmektedir. Gevşek durumda, iki ardışık Z diskinden çıkan iplikçiklerin uçları, belli belirsiz birbiri üstüne binmeye başlamıştır. Buna karşılık, kasılı durumda ise aktin iplikçikleri miyozin iplikçikleri arasında ortaya doğru çekilmiş; dolayısıyla uçları olabilecek en yüksek oranda üstüste binmiştir. Z diskleri de, aktin iplikçikleri tarafından miyozin iplikçiklerinin uçlarına kadar çe-



Şekil 6-5 Bir miyofibrilin gevşek ve kasılı durumları (üstte) aktin filamentinin (pembe) miyozin filamentleri (kırmızı) arasındaki boşluklara kaymasını ve (altta) Z zarlarını birbirine doğru çekmesini göstermektedir.

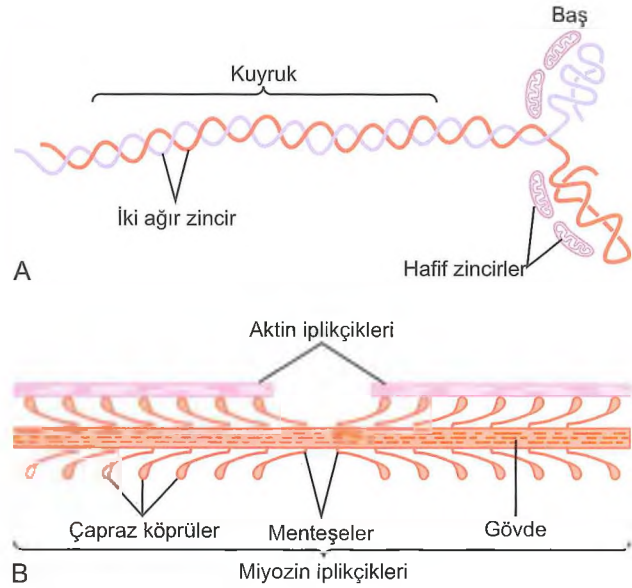
kilmiştir. Böylece, kas kasılması *kayan iplikçikler mekanizmasıyla* oluşur.

Aktin iplikçiklerini miyozin iplikçikleri arasında içe doğru kaydıran acaba nedir? Bunu, miyozin iplikçiklerinin çapraz köprüleri ile aktin iplikçiklerinin etkileşimi sonucunda oluşturulan mekanik güçler yaratır. İstirahat koşullarında bu güçler inaktiftir. Ancak bir aksiyon potansiyelinin kas lifi zarında yayılması sarkoplazmik retikulumun kalsiyumu hızla serbestlemesine neden olur. Bu kalsiyum iyonları miyozinle aktin iplikçikleri arasındaki güçleri aktive eder ve kasılma başlar. Fakat, kasılma işleminin gerçekleşebilmesi için enerji de gerekir. Bu enerji ATP'nin yüksek enerjili fosfat bağlarından elde edilir; bu sırada gerekli enerjiyi serbestlemek üzere ATP ADP'ye dönüşür. İleriki birkaç bölümde, kasılmanın molekül düzeyindeki bu işlemler detayları hakkında bilinenler açıklanmıştır.

Kasılabilir İplikçiklerin Molekül Özellikleri

Miyozin İplikçikleri Birçok Miyozin Molekülünden Oluşur. Şekil 6-6A'da gösterildiği gibi, her bir miyozin molekülünün molekül ağırlığı yaklaşık 480.000'dir. Şekil 6-6B ise, miyozin iplikçiklerini oluşturan çok sayıda molekülün organizasyonunu ve bu iplikçiklerin bir tarafta iki aktin iplikçiklerinin uçlarıyla etkileşimini göstermektedir.

Miyozin molekülü (Şekil 6-6A) herbirinin molekül ağırlığı 200.000 kadar olan iki *ağır zincir* ile molekül ağırlıkları 20.000 olan dört *hafif zincir* olmak üzere altı polipeptit zincirinden oluşur. İki ağır zincir bir çift sarmal oluşturmak üzere birbiri etrafına spiral olarak sarılır. Miyozin molekülünün bu sarmalına *kuyruk* adı verilir. Bu



Şekil 6-6 A, Miyozin molekülü. B, miyozin iplikçiklerini oluşturan çok sayıda miyozin molekülünün bir araya gelmesi. Ayrıca binlerce *çapraz köprüler* ve *çapraz köprü başları* ile komşu aktin iplikçiklerinin arasındaki etkileşim görülmektedir.

zincirlerden herbirinin bir ucu karşılıklı olarak kıvrılarak miyozin *başı* denilen globüler polipeptit yapıyı meydana getirir. Dolayısıyla, çift sarmal miyozin molekülünün bir ucunda iki serbest baş vardır. İki tanesi birer başa ait olmak üzere, dört hafif zincir de miyozin başının kısımlarıdır. Bu hafif zincirler kas kasılması sırasında başın işlevini kontrol etmeye yardım eder.

Miyozin iplikçikleri 200 veya daha fazla miyozin molekülünden oluşmuştur. Bu iplikçiklerden birinin orta kısmı Şekil 6-6B'de gösterilmiştir. Miyozin molekülünün kuyrukları demet halinde toplanarak iplikçiklerin *gövdesini* oluşturmaktadır; birçok baş ise gövdeden dışarı doğru sarkmıştır. Ayrıca, her miyozin molekülünün gövde kısmı başla beraber yana doğru uzanır ve şekilde görüldüğü gibi, başı vücuttan uzatan bir *kol* oluşturur. Dışarı doğru uzanan kollar ve başlar birlikte *çapraz köprü* olarak adlandırılır. Her çapraz köprünün *menteşe* denilen, biri kolun miyozin iplikçiklerden ayrıldığı, diğeri başın kolla birleştiği yer olmak üzere iki noktası bükülebilir özelliktedir. Bu menteşeli kollar başların miyozin iplikçiklerden gövdesinden dışarı doğru uzaklaşmasını veya gövdeye doğru yaklaştırılmasını sağlar. Menteşeli başlar daha sonra kasılma olayına katılırlar. Bu mekanizma sonraki bölümlerde tartışılacaktır.

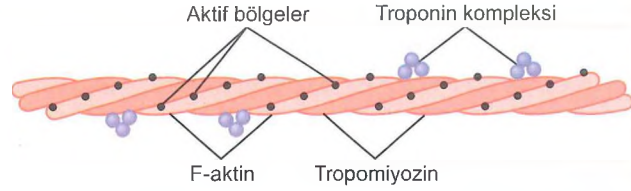
Her bir miyozin iplikçığının toplam uzunluğu aynı olup, hemen hemen tam olarak 1,6 mikrometredir. Menteşeli kolların miyozin iplikçiklerinin ortasından iki ucuna doğru uzanmaları nedeniyle miyozin iplikçiklerinin tam ortasında, yaklaşık 0,2 mikrometrelilik bir mesafede çapraz köprü başlarının bulunmadığına dikkat ediniz.

Ayrıca, miyozin iplikçikliği kendi etrafında döner ve her çapraz köprü çifti bir önceki çiftten 120 derece aksiyal olarak yer değiştirir. Bu durum çapraz köprülerin iplikçiklerinden etrafında her yönde uzanmasını sağlar.

Miyozin Başının ATPaz Aktivitesi. Miyozin başının kas kasılması için temel olan diğer bir özelliği *ATPaz enzimi* olarak işlev görmesidir. İleride açıklanacağı gibi, bu özellik başın ATP'yi yıkmasını ve ATP'nin yüksek enerjili fosfat bağlarından elde edilen enerjiyi kasılma işlemini enerjilendirmek için kullanmasını sağlar.

Aktin İplikçikleri Aktin, Tropomiyozin ve Troponin-den Oluşur. Aktin iplikçiklerinin belkemiği, Şekil 6-7'de iki açık renkli lifler şeklinde gösterilen çift-sarmal *F-aktin protein molekülüdür*. İki lif miyozin molekülündekine benzer şekilde sarmal yapar.

Çift F-aktin sarmalındaki liflerden her biri, molekül ağırlığı yaklaşık 42.000 olan polimerize *G-aktin moleküllerinden* oluşmuştur. Her G-aktin molekülüne bir ADP molekülü tutunmuştur. Bu ADP moleküllerinin, kas kasılması sırasında aktin iplikçiklerinin miyozin iplikçiklerinin çapraz köprüleriyle etkileştiği aktif bölgeler



Şekil 6-7 İki sarmal *F-aktin* molekülünden oluşan aktin iplikçığı ve aktin iplikçikleri arasındaki oluklara yerleşmiş iki *tropomiyozin* molekülü. Her tropomiyozin molekülünün bir ucuna kasılmayı başlatan *troponin* kompleksi tutunmuştur.

olduğu düşünülmektedir. Çift sarmalın iki F-aktin ipliği üzerindeki aktif bölgeleri, aktin iplikçik boyunca yaklaşık her 2,7 nanometrede bir aktif bölge bulunacak şekilde çakışmayacak biçimde yerleşmiştir.

Her aktin iplikçığı yaklaşık 1 mikrometre uzunluğundadır. Şekil 6-5'te görüldüğü gibi, aktin iplikçiklerinin tabanları Z disklerinin içine kuvvetle yerleşirken, diğer uçlar her iki yönde miyozin molekülleri arasındaki boşluklara doğru uzanırlar.

Tropomiyozin Molekülleri. Aktin iplikçikleri *tropomiyozin* adı verilen farklı bir proteini de içerir. Her tropomiyozin molekülünün molekül ağırlığı 70.000 ve uzunluğu 40 nanometredir. Bu moleküller F-aktin sarmalının kenarları etrafına spiral olarak sarılmıştır. Dinlenme durumunda tropomiyozin molekülleri aktin iplikçiklerinin aktif bölgelerini kapatır; dolayısıyla aktin ile miyozin arasında kasılmaya neden olacak çekimi engeller.

Troponin ve Kas Kasılmasındaki Rolü. Tropomiyozin moleküllerinin yanları boyunca aralıklı olarak yer alan *troponin* adı verilen bir başka protein daha vardır. Bunlar gerçekte, her biri kas kasılmasının kontrolünde özgül bir rol oynayan, gevşek şekilde bağlı üç protein alt-biriminden oluşmuş komplekslerdir. Altbirimlerden biri (troponin I) aktin için, diğeri (troponin T) tropomiyozin için, üçüncü (troponin C) ise kalsiyum iyonları için kuvvetli afinitye sahiptir. Bu kompleksin tropomiyozini aktine bağladığı düşünülür. Troponinin kalsiyum iyonlarına kuvvetli afinitesinin, sonraki bölümde açıklandığı gibi, kasılma işlemini başlattığına inanılır.

Bir Miyozin İplikçığı, İki Aktin İplikçığı ve Kalsiyum İyonlarının Kasılmayı Sağlayan Etkileşimi

Aktin İplikçiklerinin Troponin-Tropomiyozin Kompleksi ile İnhibisyonu; Kalsiyum İyonlarıyla Aktivasyonu. Troponin-tropomiyozin kompleksi olmadığı zaman saf aktin iplikçikleri, magnezyum iyonları ve ATP varlığında, derhal ve kuvvetle miyozin moleküllerinin başlarına bağlanır. Daha sonra, aktin iplikçiklerine troponin-tropomiyozin kompleksi eklenirse, aktin ile miyozin arasında bağlanma oluşmaz. Dolayısıyla, gevşek durumdaki kasta normal aktin iplikçikleri üzerindeki aktif bölgelerin troponin-tropomiyozin

kompleksi tarafından inhibe edildiğine veya fiziksel olarak kapatıldığına inanılır. Sonuçta, bu bölgeler kasılma için miyozin iplikçiklerinin başlarına tutunamaz. Kasılma olmadan önce troponin-tropomiyozin kompleksinin inhibitör etkisi engellenmelidir.

Bu durum, kalsiyum iyonlarının rolünü gündeme getirir. Büyük miktarda kalsiyum iyonlarının varlığında, troponin-tropomiyozinin aktin iplikçikleri üzerine inhibitör etkisi baskılanır. Bunun mekanizması bilinmemekle birlikte şöyle düşünülmektedir: Kalsiyum iyonları, her biri dört kalsiyum iyonuna kuvvetle bağlanabilen troponin C molekülleri ile birleştiğinde, troponin kompleksi biçim değişikliğine uğrar ve tropomiyozin molekülüne uyguladığı kuvvetle onu iki aktin iplikçığı arasındaki oluğa çeker. Aktinin aktif bölgeleri “açığa çıkar” ve kasılma gerçekleşebilir. Bu hipotetik bir mekanizma olsa da, troponin-tropomiyozin kompleksi ile aktin arasındaki normal ilişkinin kalsiyum iyonları ile değiştiği ve bu yeni durumun kasılmaya neden olduğu vurgulanmaktadır.

“Aktifleşmiş” Aktin iplikçikleri ile Miyozin Çapraz Köprüleri Arasındaki Etkileşim-Kasılmanın “Boyunca Yürüme” Teorisi. Aktin iplikçikleri kalsiyum iyonları ile aktifleştikten sonra, miyozin iplikçiklerinin çapraz köprü başları aktin iplikçiklerinin aktif bölgelerine çekilir ve bu bir yolla kasılmaya neden olur. Hala kısmen teorik olsa da, çapraz köprülerle aktin arasındaki etkileşimin kasılmaya neden olduğu bu işlemi destekleyen birçok kanıt vardır ve buna kasılmanın “boyunca yürüme” teorisi (veya “dişli çark” teorisi) denir.

Şekil 6-8 kasılma için varsayılan “boyunca yürüme” mekanizmasını göstermektedir. Bu şekil iki çapraz köprü başının aktin iplikçiklerinin aktif bölgeleri ile birleşmesi ve ayrılmasını göstermektedir. Başın bir aktif bölgeye tutunmasının, baş ile çapraz köprü kolu arasındaki molekül arası güçlerde belirgin değişikliğe neden olduğu kabul edilmektedir. Kuvvetlerdeki bu yeni düzenlenme, başın kola doğru eğilmesine ve aktin iplikçiklerini beraberinde çekmesine neden olur. Başın eğilmesine *kuvvet vurumu* denir. Eğilmeden hemen sonra, baş otomatik olarak aktif bölgeden uzaklaşır ve normal düşey doğrultusuna döner. Bu pozisyonda, baş aktin iplikçikleri boyunca daha ilerideki yeni bir aktif bölgeyle birleşir; yeni bir kuvvet vurumu yapmak için yeniden eğilir ve aktin iplikçikleri diğer adıma geçer. Dolayısıyla, çapraz köprü başlarının ileri geri eğilerek aktin iplikçikleri boyunca adım adım yürümesi, aktin iplikçiklerinin uçlarını miyozin iplikçiklerinin ortasına doğru çeker.

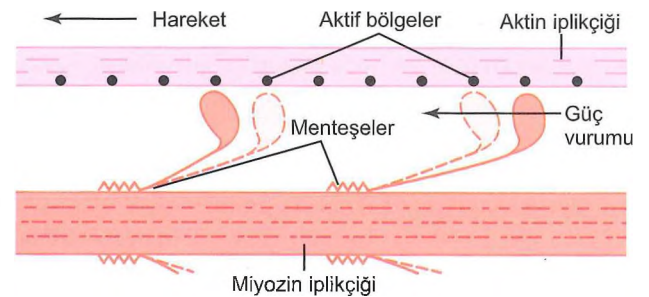
Çapraz köprülerin her birinin bağımsız olarak davranışına, devamlı tekrarlanan bir döngü içinde tutunma ve çekmenin gerçekleştiğine inanılır. Dolayısıyla, herhangi bir zamanda aktin iplikçiklerine dokunmakta olan çapraz köprü sayısı ne kadar fazla ise, teorik olarak kasılma gücü de o kadar fazla olur.

Kasılma İçin Enerji Kaynağı Olarak ATP- Miyozin Başlarının Hareketindeki Kimyasal Olaylar. Kas kasıldığında bir iş yapılır ve enerji gerekir. Kasılma işlemi sırasında büyük

miktarda ATP, ADP’ye yıkılır. Kas tarafından yapılan iş ne kadar büyükse, yıkılan ATP miktarı da o kadar fazladır, buna *Fenn etkisi* denir. Bu olaylar dizisinin şu şekilde oluştuğu düşünülmektedir:

1. Kasılma başlamadan önce, çapraz köprü başları ATP ile bağlanır. Miyozin başının ATPaz aktivitesi ile ATP hemen yıkılır; fakat yıkım ürünleri olan ADP ve fosfat iyonları başa bağlı kalır. Bu durumda başın biçimi dikey olarak aktin iplikçiklerine doğru uzanmakla birlikte henüz aktine bağlanmamıştır.
2. Troponin-tropomiyozin kompleksine kalsiyum iyonları bağlandığında, aktin iplikçığı üzerindeki aktif bölgeler açılır ve miyozin başları Şekil 6-8’de görüldüğü gibi buralara bağlanır.
3. Çapraz köprü başının aktin iplikçiklerinin aktif bölgesine bağlanması, başın biçimsel değişikliğe uğrayarak çapraz köprünün koluna doğru eğilmesine neden olur. Bu, aktin iplikçiklerini çekmek için kuvvet vurumu sağlar. Kuvvet vurumunu aktive eden enerji, “kurulmuş” yay gibi daha önce ATP molekülünün yıkılması sırasında depolanmıştır.
4. Çapraz köprünün başı eğildiği zaman, daha önce başa bağlı halde bulunan ADP ve fosfat serbestleşir. ADP’nin serbetlendiği yere yeni bir ATP molekülü bağlanır. Yeni ATP’nin bağlanması başın aktinden ayrılmasına neden olur.
5. Baş aktinden ayrıldıktan sonra yeni bir ATP molekülü yıkılarak yeni döngüyü başlatır. Bu da yeni bir kuvvet vurumunun ortaya çıkmasına yol açar. Yani, enerji tekrar başı dikey pozisyonunda yeni bir kuvvet vurumu döngüsüne başlamak üzere hazır hale getirir.
6. Yıkılan ATP’den sağladığı depo enerjisi ile hazırlanmış baş, yeni bir aktif aktin iplikçik bölgesi ile bağlandığı zaman yeniden kuvvet vurumu yapar.

Böylece, aktin iplikçikleri Z zarını miyozin iplikçiklerinin uçlarına çekinceye kadar veya kastaki yük daha fazla çekimin mümkün olmayacağı duruma gelene kadar işlem tekrar tekrar gerçekleşir.



Şekil 6-8 Kas kasılmasında “boyunca yürüme” mekanizması.

yenmek için kullanılır, bu da kasılmanın verimliliğini azaltır. Basitçe, maksimum verimlilik, kasılma hızı maksimumun yaklaşık yüzde 30'unda iken meydana gelir.

Tüm Kasın Kasılma Özellikleri

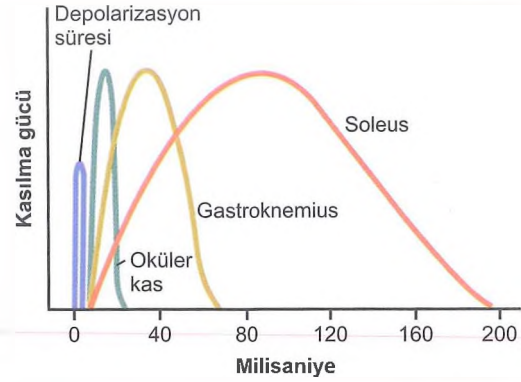
Kas kasılmasının birçok özelliği tek *kas sarsıları* oluşturarak anlaşılabilir. Bunun için bir kasın siniri elektriksel olarak uyarılarak veya kasın kendisine kısa süreli elektriksel uyarı verilerek saniyenin bölümleri içinde sonlanan ani, tek bir kasılma oluşturulur.

İzotonik ve İzometrik Kasılma. Kasın kısalmadan kasılmasına *izometrik*, kastaki gerim sabit kalıp kısalarak kasılmasına *izotonik* kasılma denir. İki tip kas kasılmasını kaydeden sistemler Şekil 6-12'de gösterilmiştir.

Şekil 6-12'nin sağında görüldüğü gibi, izometrik sistemde kas bir kuvvet transdüserine karşı boyunu kısaltmadan kasılır. Aynı şeklin solunda bir kefedede ağırlık taşıyan kas olarak gösterilen izotonik sistemde ise, kas sabit bir yüke karşı kısalır. İzotonik kasılmanın özellikleri kasın karşısında çalıştığı yüke olduğu kadar yükün eylemsizliğine de bağlıdır. İzometrik sistem ise kasın kasılma kuvvetindeki değişiklikleri tam manasıyla kaydeder. Dolayısıyla, izometrik sistem çoğunlukla değişik kas tiplerinin işlevsel özellikleri karşılaştırılırken kullanılır.

Farklı Kaslardan Kaydedilen İzometrik Sarsıların Özellikleri. Vücutta orta kulakta bulunan sadece birkaç milimetre uzunluk ve yaklaşık bir milimetre çapındaki çok küçük stapedius kasından, ondan yarım milyon kat büyüklükteki kuadriseps kasına kadar çok farklı boyutlarda iskelet kası vardır. Ayrıca, lif çapları 10 mikrometre kadar küçük, 80 mikrometre kadar büyük olabilir. Son olarak, kas kasılmasının enerji kullanımı kastan kasa büyük değişiklikler gösterir. Dolayısıyla, kas kasılmasının mekanik özellikleri de kaslar arasında farklılık gösterir.

Şekil 6-13 üç tip iskelet kasının izometrik kasılma kayıtlarını göstermektedir: *izometrik* kasılma süresi 1/50 saniye-



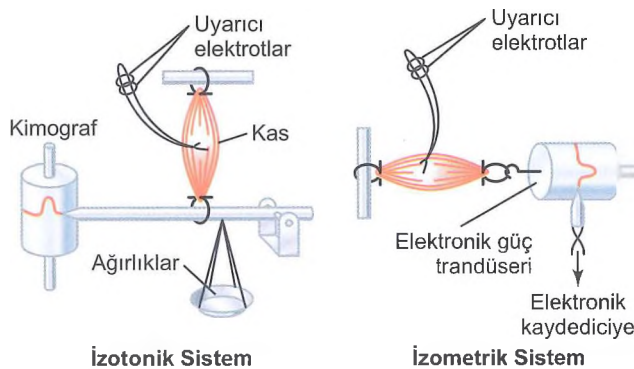
Şekil 6-13 Aksiyon potansiyeli (depolarizasyon) ile kas kasılması arasındaki latent dönemi gösteren memeli iskelet kaslarının farklı tipleri için izometrik kasılma süreleri.

den az olan oküler kas; kasılma süresi yaklaşık 1/15 saniye olan gastroknemius kası; ve kasılma süresi 1/5 saniye kadar olan soleus kası. İlginçtir ki, bu kasılma süreleri kasların işlevlerine uygundur. Gözlerin belli bir objede fiksasyonunu devam ettirmek için oküler hareketler çok hızlı olmalıdır. Gastroknemius kası koşma ve zıplamada ekstremite hareketlerinde yeterli hızı sağlamak için orta derecede hızlı kasılmalıdır. Soleus kası ise vücudun yerçekimine karşı devamlı desteklenmesi için yavaş kasılır.

Hızlı ve Yavaş Kas Lifler. Bölüm 84'de spor fizyolojisinde daha geniş tartışıldığı gibi, vücudun her kası *hızlı* ve *yavaş* liflerin bir karışımından oluşmuştur. Ayrıca bu iki uç arasında değişen lifler de vardır. Tibialis anterior gibi hızlı reaksiyon veren kaslar başlıca "hızlı" lifler ve çok az sayıda yavaş liflerden oluşmuştur. Tersine, soleus gibi yavaş fakat uzun süre kasılarak yanıt veren kaslar başlıca "yavaş" liflerden oluşmuştur. Bu iki lif tipi arasındaki farklar şunlardır:

Yavaş lifler (Tip I, Kırmızı Kas). (1) Daha küçük lifler. (2) Daha küçük sinir lifleri ile inervasyon. (3) Daha fazla oksijen sağlamak için daha yoğun kan damarı sistemi ve kapillerler. (4) Yüksek düzeydeki oksidatif metabolizmayı desteklemek için çok sayıda mitokondri. (5) Lifler bol miktarda, eritrositlerdeki hemoglobine benzer şekilde demir içeren bir protein olan miyoglobin içerir. Miyoglobin oksijenle birleşir; onu ihtiyaç oluncaya kadar depolar ve mitokondriye oksijen taşınmasını büyük miktarda hızlandırır. Miyoglobin nedeniyle yavaş kas kırmızımsı görünür ve *kırmızı kas* adı verilir.

Hızlı lifler (Tip II, Beyaz Kas). (1) Daha büyük kasılma gücü için daha büyük lifler. (2) Kasılmayı başlatmak üzere hızlı kalsiyum serbestleşmesi için yoğun sarkoplazmik retikulum. (3) Glikolitik işlemle hızlı enerji sağlamak için çok miktarda glikolitik enzimler. (4) Oksidatif metabolizma ikinci derecede önemli olduğu için daha az yoğun kan akımı. (5) Yine oksidatif metabolizma ikincil olduğundan daha az sayıda mitokondri. Hızlı kas, kırmızı miyoglobin eksikliği sebebiyle *beyaz kas* adını alır.



Şekil 6-12 Kas kasılmasını kaydeden izotonik ve izometrik kayıt sistemleri.

İskelet Kasının Kasılma Mekanikleri

Motor Ünite-Bir Sinir Lifi Tarafından İnerve Edilen Tüm Kas Lifleri. Medulla spinalisi terkeden her motor nöron, sayısı kasın tipine bağlı olmak üzere, birçok kas lifini inerve eder. Tek bir motor sinir lifi tarafından inerve edilen kas liflerinin tümüne birden *motor ünite* denir. Genelde, kontrolünün hassas yapılması gereken ve hızlı reaksiyon veren küçük kaslarda, herbir motor üniteye daha az sayıda kas lifi (örneğin, bazı laringeal kaslarda herbir motor üniteye iki veya üç kas lifi) vardır. Diğer taraftan, soleus kası gibi çok ince kontrol gerektirmeyen büyük kaslarda, bir motor üniteye birkaç yüz kas lifi bulunabilir. Vücuttaki bütün kaslar için ortalama bir sayı söylemek güçse de, bir motor üniteye yaklaşık 80 ile 100 arası kas lifi düşmesi iyi bir tahmin olabilir.

Her motor üniteye kas lifleri bir kasta tamamen bir araya toplanmamıştır; onun yerine 3-15 liflik mikrodemetler halinde diğer motor ünitelerin üstüne binerler. Bu içiçe geçme motor ünitelerin tamamen ayrı bölümler halinde hareket etmesi yerine birbirini destekleyecek şekilde kasılmasını sağlar.

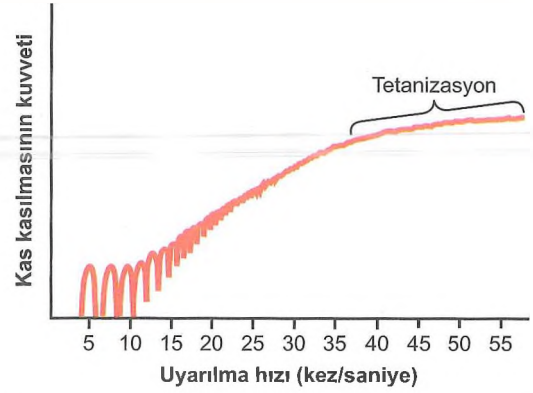
Farklı Güçte Kas Kasılmaları-Güç Birikmesi (Sumasyonu).

Sumasyon (birikme) tek tek sarsıların birleşerek kasın kasılma şiddetini artırması demektir. Birikme iki yolla meydana gelir: (1) eşzamanlı kasılan motor ünitelerin sayısını artırarak; *çoklu lif birikmesi* diye adlandırılır, (2) kasılma frekansını artırarak; *frekans birikmesi* diye adlandırılır ve *tetanizasyona* neden olabilir.

Çoklu Lif Birikmesi. Merkezi sinir sistemi kas kasılması için zayıf bir sinyal gönderdiği zaman, önce küçük motor üniteler uyarılırlar. Sinyalin gücü arttıkça, giderek daha büyük motor üniteler uyarılmaya başlar. En büyük motor üniteler en küçüklere kıyasla 50 kat fazla kasılma kuvvetine sahiptir. *Boyut ilkesi* denilen bu özellik önemlidir; çünkü kasılmaların basamak halinde oluşması, büyük kuvvet gerektiğinde kas kuvvetinin dereceli olarak artmasını sağlar. Boyut ilkesinin nedeni, daha küçük motor ünitelerin küçük motor sinir lifleri tarafından yönetilmesi ve medulla spinalisteki küçük motor nöronların uyarılabilirliklerinin büyük olanlardan fazla olmasıdır; dolayısıyla doğal olarak ilk önce onlar uyarılır.

Çoklu lif birikmesinin diğer bir önemli özelliği, farklı motor ünitelerin medulla spinalis tarafından eşzamanlı olmayacak şekilde yönetilmesidir. Dolayısıyla, kasılma motor üniteler arasında birbirinin yerini alacak şekilde oluşur ve böylece düşük frekanstaki sinir sinyallerinde bile düzgün kasılmalar olur.

Frekans Birikmesi ve Tetanizasyon. Şekil 6-14 frekans birikmesinin ilkelerini ve tetanizasyonu göstermektedir. Solda düşük frekanslı uyarılda birbiri ardına oluşan tek sarsılar gösterilmiştir. Daha sonra frekans artarken her yeni kasılmanın bir öncekinin üstüne bindiği bir noktaya ulaşılır. Sonuçta, ikinci kasılma kısmen birinciye eklenir; toplam kasılma kuvveti frekansla birlikte giderek artar. Frekans belli bir kritik düzeye ulaştığında, ardışık kasılmalar o kadar hızlıdır ki,



Şekil 6-14 Frekans birikmesi ve tetanizasyon.

gerçekten birbiriyle kaynaşır ve şekilde görüldüğü gibi kasılma tamamen düzgün ve devamlı olur. Buna *tetanizasyon* denir. Kasılma kuvveti maksimumuna ulaştıktan sonra frekansın daha fazla artması kasılma kuvvetini artırmaz. Aksiyon potansiyelleri arasında bile kas sarkoplazmasında yeterince kalsiyum iyonu bulunduğu için, kasılma hali aksiyon potansiyelleri arasında gevşemeye izin vermeden devam eder.

En Yüksek Kasılma Gücü. Normal uzunluktaki bir kasın en yüksek tetanik kasılma gücü, kasın santimetre karesine 3-4 kilogram kadardır. Kuadriseps kasının alanı 100 santimetrekare kadar olabildiğine göre, patella tendonuna 300-400 kg gerim uygulayabilir. Dolayısıyla, kasların nasıl bazen tendonlarını kemikteki bağlantılarından koparabilecekleri anlaşılabilir.

Kasılmanın Başlangıcında Kas Gücündeki Değişiklikler-Merdiven Etkisi (Treppe). Bir kas uzun bir istirahat döneminden sonra kasılmaya başladığı zaman, başlangıçtaki kasılma kuvveti 10-50 sarsı sonraki kuvvetinin ancak yarısı kadar olabilir. Bu demektir ki, kasılma kuvveti platoya kadar giderek artar; bu fenomene *merdiven etkisi* veya *treppe* denir.

Merdiven etkisinin bütün olası nedenleri henüz bilinmese de, başlıca her aksiyon potansiyeli ile sarkoplazmik retikulumdan sitozole daha fazla kalsiyum iyonlarının serbestlenmesi ve hemen geri alınamaması nedeniyle sitozoldeki kalsiyum iyonlarının artmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

İskelet Kas Tonusu. Kasların istirahatte iken bile, genellikle belli bir miktar gerimleri vardır. Buna *kas tonusu* denir. İskelet kas lifleri aksiyon potansiyeli ile uyarılmadığı zaman kasılmadığından, kas tonusu tamamen medulla spinalisten gelen düşük hızda sinir uyarılarına bağlıdır. Bu, kısmen beyinden uygun ön boynuz motor nöronlarına ulaşan uyarılarla, kısmen de kasın içinde yerleşik *kas içciklerinden* kaynaklanan uyarılarla kontrol edilir. Bunlar Bölüm 54'de kas içiği ve medulla spinalis işlevi ilişkisinde tartışılmıştır.

Kas Yorgunluğu. Kasın uzun süre ve kuvvetli kasılmasının kas yorgunluğu durumuna neden olduğu bilinmektedir. Atletlerde yapılan çalışmalar göstermiştir ki, kas yorgunluğu doğrudan kas glikojeninin tükenme hızı ile orantılıdır. Dolayısıyla, kas yorgunluğu kas liflerinin kasılma ve metabolizma süreçlerinin aynı iş verimini sürdürememesinden kaynaklanabilir.

Bölüm 7'de tartışıldığı gibi, araştırmalar uzun süreli motor aktiviteden sonra sinir-kas kavşağından sinir sinyallerinin iletiminin azaldığını, bunun da kas kasılmasını zayıflatıldığını göstermiştir. Kasılan kastan geçen kan akımının kesilmesi de, besin sağlanamaması ve özellikle oksijensizlik nedeniyle 1-2 dakika içinde tam kas yorgunluğuna neden olur.

Vücutun Kaldıraç Sistemleri. Kaslar kemiğe bağlandıkları noktalara gerim uygulayarak iş görür ve buna bağlı olarak kemikler çeşitli tipte kaldıraç sistemleri oluşturur. Şekil 6-15 biceps kası tarafından önkolu kaldırmak üzere harekete geçirilen kaldıraç sistemini göstermektedir. Büyük biceps kasının yaklaşık 40 santimetre karelik alana sahip olduğunu düşünürsek, en fazla kasılma kuvveti yaklaşık 135 kg olacaktır. Önkol üstkolla doğru açıda iken, biceps tendonunun bağlantısı dirsekte dayanma noktasının yaklaşık 5 cm önündedir ve önkol kaldırıcının toplam uzunluğu 35 cm kadardır. Dolayısıyla, bicepsin eldeki kaldırma gücü 135 kg'ın ancak yedide biri veya yaklaşık 20 kg olacaktır. Kol tamamen uzatıldığında zaman, bicepsin tutunma noktası dayanma noktasının 5 cm'den daha az önündedir ve bu durumda elin öne doğru getirilebilme kuvveti 20 kg'dan çok daha az olur.

Vücutun kaldıraç sistemlerinin değerlendirilmesi kısaca şu bilgilere bağlıdır; (1) kasın yapıldığı noktalar, (2) bunların kaldırıcın dayanma noktasından uzaklıkları, (3) kaldıraç kolunun uzunluğu ve (4) kaldırıcın pozisyonu. Vücutta çeşitli tipte hareketler yapılır; bunların bir kısmı büyük kuvvet isterken bir kısmı için hareket uzaklığı önemlidir. Buna bağlı olarak, kas tipleri de çeşitlidir; bazıları uzundur ve boylarını çok kısaltabilir, bazıları ise kısadır fakat geniş enine kesite sahiptir ve kısa mesafede oldukça güçlü kasılmalar sağlarlar. Çeşitli kas tiplerinin, kaldıraç sistemlerinin ve hareketlerinin incelenmesine *kinesiyoloji* denir ve insan fizyolojisinin önemli bir konusudur.

Agonist ve Bir Eklem Karşı Tarafındaki Antagonist Kasların Kasılması ile Bir Vücut Parçasının "Pozisyonlandırılması"- Antagonist Kasların "Birlikte-Uyarılması". Hemen hemen bütün vücut hareketleri eklem zıt taraflarındaki agonist ve antago-

nist kasların eşzamanlı kasılmalarıyla oluşturulur. Buna agonist ve antagonist kasların birlikte-uyarılması denir ve beyin ile medulla spinalisin motor kontrol merkezleri ile kontrol edilir.

Bacak veya kol gibi vücut parçalarının pozisyonu antagonist kas gruplarının göreceli kasılma dereceleri ile belirlenir. Örneğin, bir kol veya bacağın ortalama bir pozisyona yerleştirildiğini varsayalım. Bunun yapılabilmesi için agonist ve antagonist kaslar eşit olarak uyarılırlar. Uzatılmış kasın kısalmış kastan daha kuvvetle kasıldığını hatırlayalım. Şekil 6-10'da gösterildiği gibi, kas tam işlevsel kas boyunda en fazla kasılma kuvvetini gösterir, normal boyunun yarısında hemen hiç kasılma kuvveti yoktur. Dolayısıyla, eklem bir tarafındaki uzatılmış kas karşı taraftaki kısa olandan daha kuvvetli kasılır. Bir bacak veya kol orta hattına doğru hareket ettiği sırada, daha uzun olan kasın kuvveti azalırken, kısa olanın kuvveti ikisi eşitlenene kadar artar. Bu noktada, kol veya bacağın hareketi durur. Sinir sistemi agonist ve antagonist kasların uyarılma derecesini değiştirerek kol veya bacağın pozisyonlanmasını yönlendirir.

Bölüm 54'de motor sinir sisteminin bu pozisyonlama işlemini yönetirken farklı kas yüklerini kompanse eden başka mekanizmalara da sahip olduğunu öğreneceğiz.

İşleve Uymak İçin Kasın Yeniden Biçimlenmesi

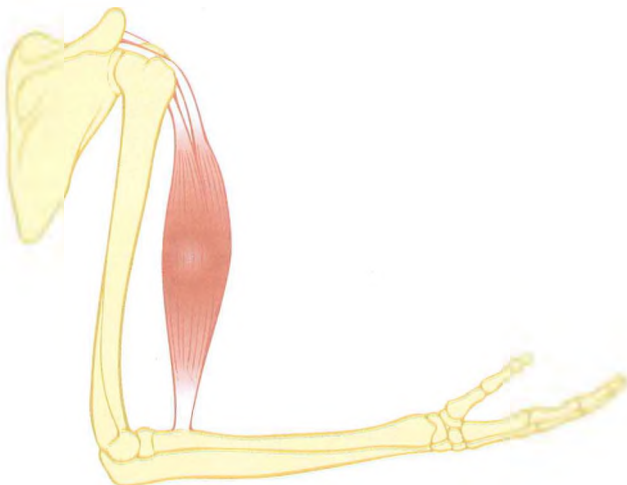
Vücutun bütün kasları işlevlerini yerine getirirken devamlı olarak yeniden biçimlenir. Çapları, boyları, güçleri, damarlanmaları ve hatta az da olsa kas lifi tipleri bile değiştirilir. Bu yeniden biçimlendirme işlemi genelde oldukça hızlıdır; birkaç hafta içinde olur. Gerçekten, hayvanlar üzerinde yapılan deneyler göstermiştir ki, bazı küçük ve daha aktif kaslardaki kasılabilir proteinler 2 hafta kadar kısa bir sürede değiştirilebilmektedir.

Kas Hipertrofisi ve Kas Atrofisi. Kasın toplam kütesinin artışına *kas hipertrofisi*, azalmasına ise *kas atrofisi* denir.

Hemen hemen bütün kas hipertrofileri kas liflerindeki aktin ve miyozin iplikçiklerinin sayısındaki artıştan kaynaklanır; buna bağlı olarak kas lifi genişler ki buna *lif hipertrofisi* denir. Kasılma işlemi sırasında kasın yüklenmesi büyük miktarda hipertrofi oluşturur. En yüksek derecede hipertrofi olabilmesi için 6-10 hafta içinde her gün sadece birkaç tane güçlü kasılma yeterlidir.

Güçlü kasılmaların hangi yolla hipertrofiye neden olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Ancak, hipertrofi gelişirken kasın kasılabilir proteinlerinin sentez hızının fazla olduğu bilinmektedir. Böylece miyofibrillerde hem aktin hem de miyozin iplikçiklerinin sayısı giderek artar, bu artış sıklıkla yüzde 50 kadar olabilir. Buna karşılık, miyofibrillerin kendilerinin de hipertrofiye kas içinde bölünerek yeni miyofibriller oluşturduğu gözlemlenmiştir. Fakat bunun olağan kas hipertrofisi açısından ne kadar önemli olduğu halen bilinmemektedir.

Miyofibrillerin sayısındaki artışla birlikte enerji sağlayan enzim sistemleri de artar. Artış, özellikle kısa süreli güçlü egzersiz sırasında hızlı enerji elde edilmesini sağlayan glikoliz enzimleri için geçerlidir.



Şekil 6-15 Biceps kası ile harekete geçirilen kaldıraç sistemi.

Kas uzun süre kullanılmadığı zaman kasılabilir proteinlerin yıkılma hızı, yenilenme hızından daha fazladır. Dolayısıyla, kas atrofisi meydana gelir. Atrofiye maruz kalan bir kasta protein yıkımının çoğunu açıklayan yol *ATP'ye bağımlı ubiquitin-proteazom yoludur*. Proteazomlar bir kimyasal reaksiyon yoluyla peptit bağlarının kırılması olan *proteoliz* ile hasarlı ve gereksiz proteinleri yıkan büyük protein kompleksleridir. Ubikuitin, proteozomal yıkım için hedeflenecek hücreleri etiketleyen düzenleyici bir proteindir.

Kas Boyunun Uyumu. Kaslar normal boylarının üzerindeki bir uzunluğa gerildikleri zaman farklı bir hipertrofi tipi meydana gelir. Kasların tendonlara birleştiği yerlerde kas liflerinin uçlarına yeni sarkomerler eklenir. Bunun dakikalar içinde gerçekleşmesi, bu tip hipertrofinin ne denli hızlı olduğunu gösterir.

Bunun aksine, kas sürekli olarak normal boyunun altındaki bir uzunlukta tutulursa, kas liflerinin ucundaki sarkomerler aynı hızla kaybolur. Kaslar bu yollarla düzgün kas kasılması için uygun boyda tutulmak üzere devamlı olarak yeniden şekillendirilirler.

Kas Liflerinin Hiperplazisi. Aşırı kas kuvvetinin oluşturulduğu nadir durumlarda, hipertrofiye ilave olarak bazı noktalarda, kas liflerinin gerçek sayısının arttığı gözlenmiştir. Lif sayısının artışına *lif hiperplazisi* denir. Bu durum daha önce genişlemiş olan liflerin doğrusal olarak parılması ile meydana gelir.

Kas Denervasyonunun Etkileri. Kas sinirini kaybettiği zaman normal kas boyutlarını devam ettirmesi için gerekli olan kasılma sinyallerini alamaz ve hemen atrofi başlar. İki ay kadar sonra, kas liflerinde dejeneratif değişiklikler de görülmeye başlar. Eğer kasa sinir kaynağı hızla geri dönerse, yaklaşık 3 aya kadar işlevler tamamen geri döner; fakat bu süreden sonra işlevsel yeterlilik giderek azalır, 1-2 yıldan sonra ise hiç dönmez.

Denervasyon atrofisinin son basamağında, kas liflerinin çoğu tahrip olur; fibröz doku ve yağ dokusuyla yer değiştirir. Geri kalan lifler bir hücre çekirdeğini çevreleyen uzun bir hücre zarından ibarettir; kasılabilme özellikleri yoktur ya da azdır. Sinir yeniden gelişse bile, artık miyofibrillerin rejenere olma kapasitesi yoktur ya da azdır.

Denervasyon atrofisi sırasında, kas fibrillerinin yerini alan fibröz dokunun kısılma eğilimi aylarca sürer; buna *kontraktür* denir. Dolayısıyla, fizik tedavinin en önemli amaçlarından biri atrofiye uğrayan kasları güçsüzleştiren ve şekilsizleştiren kontraktür gelişimini engellemektir. Bunun için her gün kaslar gerilir veya atrofi sırasında kasları gergin tutacak aletler kullanılır.

Polyomiyelitte Kas Kasılmasının Düzelmeye Gelişimi. Polyomiyelitte sıklıkla görüldüğü gibi, kasa gelen bazı sinir lifleri haraplandığı zaman, diğer sinir lifleri paralize kas liflerini inerve etmek üzere dallanarak yeni aksonlar oluştururlar. Bu da *makromotor üniteler* denilen, medulla spinalisteki her bir motor nöronun içerdiği normal kas lifi sayısının beş katı kadar lif içeren büyük motor ünitelerin oluşmasına neden olur. Bu durum ince kas kontrolünü azaltsa da kasların yeniden kuvvet kazanmasını sağlar.

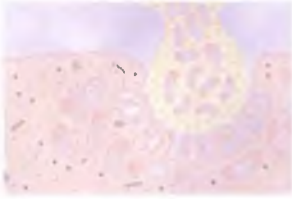
Rigor Mortis

Ölümden birkaç saat sonra bütün vücut kasları "rigor mortis" denilen bir kontraktür durumuna girer; yani aksiyon potansiyeli olmadığı halde kas kasılır ve katılaşır. Bu katılık, gevşeme sırasında çapraz köprülerin aktin iplikçiklerinden ayrılması için gerekli olan ATP'nin tamamen kaybedilmesinden kaynaklanır. Kaslar kas proteinleri yıkılana kadar katı halde kalırlar. Yıkım 15-25 saat sonra muhtemelen lizozomlardan serbestleyen enzimlerin neden olduğu otolizle gerçekleşir. Yüksek sıcaklıklarda bütün bu işlemler hızlanır.

Kaynaklar

- Allen DG, Lamb GD, Westerblad H: Skeletal muscle fatigue: cellular mechanisms, *Physiol Rev* 88:287, 2008.
- Berchtold MW, Brinkmeier H, Muntener M: Calcium ion in skeletal muscle: its crucial role for muscle function, plasticity, and disease, *Physiol Rev* 80:1215, 2000.
- Cheng H, Lederer WJ: Calcium sparks, *Physiol Rev* 88:1491, 2008.
- Clanton TL, Levine S: Respiratory muscle fiber remodeling in chronic hyperinflation: dysfunction or adaptation? *J Appl Physiol* 107:324, 2009.
- Clausen T: Na⁺-K⁺ pump regulation and skeletal muscle contractility, *Physiol Rev* 83:1269, 2003.
- Dirksen RT: Checking your SOCCs and feet: the molecular mechanisms of Ca²⁺ entry in skeletal muscle, *J Physiol* 587:3139, 2009.
- Fitts RH: The cross-bridge cycle and skeletal muscle fatigue, *J Appl Physiol* 104:551, 2008.
- Glass DJ: Signalling pathways that mediate skeletal muscle hypertrophy and atrophy, *Nat Cell Biol* 5:87, 2003.
- Gordon AM, Regnier M, Homsher E: Skeletal and cardiac muscle contractile activation: tropomyosin "rocks and rolls", *News Physiol Sci* 16:49, 2001.
- Gunning P, O'Neill G, Hardeman E: Tropomyosin-based regulation of the actin cytoskeleton in time and space, *Physiol Rev* 88:1, 2008.
- Huxley AF, Gordon AM: Striation patterns in active and passive shortening of muscle, *Nature (Lond)* 193:280, 1962.
- Kjær M: Role of extracellular matrix in adaptation of tendon and skeletal muscle to mechanical loading, *Physiol Rev* 84:649, 2004.
- Lynch GS, Ryall JG: Role of beta-adrenoceptor signaling in skeletal muscle: implications for muscle wasting and disease, *Physiol Rev* 88:729, 2008.
- MacIntosh BR: Role of calcium sensitivity modulation in skeletal muscle performance, *News Physiol Sci* 18:222, 2003.
- Phillips SM, Glover EI, Rennie MJ: Alterations of protein turnover underlying disuse atrophy in human skeletal muscle, *J Appl Physiol* 107:645, 2009.
- Powers SK, Jackson MJ: Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production, *Physiol Rev* 88:1243, 2008.
- Sandri M: Signaling in muscle atrophy and hypertrophy, *Physiology (Bethesda)* 160, 2008.
- Sieck GC, Regnier M: Plasticity and energetic demands of contraction in skeletal and cardiac muscle, *J Appl Physiol* 90:1158, 2001.
- Travers S, Vukcevic M, Maj M, et al: Minor sarcoplasmic reticulum membrane components that modulate excitation-contraction coupling in striated muscles, *J Physiol* 587:3071, 2009.

İskelet Kasının Uyarılması: Sinir-Kas İletimi ve Uyarılma-Kasılma Eşleşmesi



**Sinir Uçlarından
İskelet Kası
Liflerine Uyarıların
İletimi: Sinir-Kas
Kavşağı**

İskelet kası lifleri omuriliğin ön boynuzundaki büyük motor nöronlardan köken alan büyük miyelinli sinir lifleri tarafından inerve edilirler. Bölüm 6'da belirtildiği gibi, her sinir lifi kasın ortasına girdikten sonra dallanır ve üç yüz veya daha fazla sayıda iskelet kası lifini uyarır. Her sinir ucu, kas lifinin ortasına yakın bir yerde kas lifiyle *sinir-kas kavşağı* denilen bir bağlantı yapar. Sinir sinyali tarafından kas lifinde başlatılan aksiyon potansiyeli, kas lifinin uçlarına doğru her iki yönde yayılır. Kas liflerinin yaklaşık yüzde ikisinin dışında, her kas lifinde yalnızca bir kavşak vardır.

Sinir-Kas Kavşağının Fizyolojik Anatomisi-Motor Son Plak. Şekil 7-1A ve B'de büyük miyelinli sinir lifi ile iskelet kası lifi arasındaki sinir-kas kavşağı gösterilmektedir. Sinir lifi, kas lifinin yüzeyine doğru giren ama kas lifi hücre zarının dışında uzanan bir *dallanmış sinir uçları* kompleksi oluşturur. Bu yapının tamamına *motor son plak* denir. Bu yapı, kendisini çevresindeki sıvılardan yalıtıran bir ya da daha çok Schwann hücresi ile kaplanmıştır.

Şekil 7-1C'de bir tek akson ucu ile kas lifi zarı arasındaki bağlantının elektron mikroskopik çizimi gösterilmektedir. İçeriye doğru girinti yapmış zara *sinaptik oluk* veya *sinaptik çukur*; sinir ucuyla lif zarı arasındaki boşluğa *sinaptik aralık* veya *sinaptik yarık* denir. Bu aralık 20-30 nanometre genişliğindedir. Oluğun tabanında, sinaptik transmitterin etki edebileceği yüzey alanını büyük oranda artıran, *subnöral yarıklar* denilen, kas lifi zarının yaptığı çok sayıda küçük kıvrımlar vardır.

Akson ucunda, uyarıcı bir transmitter olan *asetilkolin* sentezi için gerekli enerji kaynağı olan adenozin trifosfatı (ATP) sağlayan çok sayıda mitokondri bulunur.

Asetilkolin kas lifi zarını uyarır. Asetilkolin sinir ucunun sitoplazmasında sentezlenir, fakat hızla birçok küçük *sinaptik veziküle* emilir; bir son plağın sinir uçlarında normalde yaklaşık 300.000 adet vezikül vardır. Sinaptik aralıkta, sinaptik veziküllerden serbestlenen asetilkolini birkaç milisaniye içinde parçalayan çok miktarda *asetilkolinesteraz* enzimi bulunur.

Sinir Uçlarından Asetilkolin Salgılanması

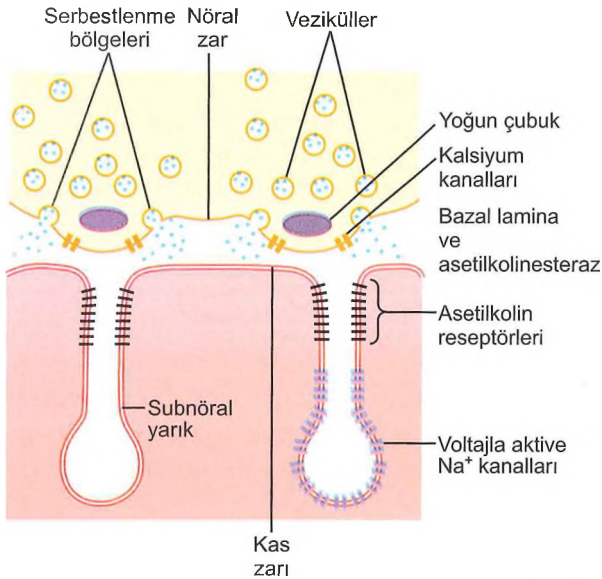
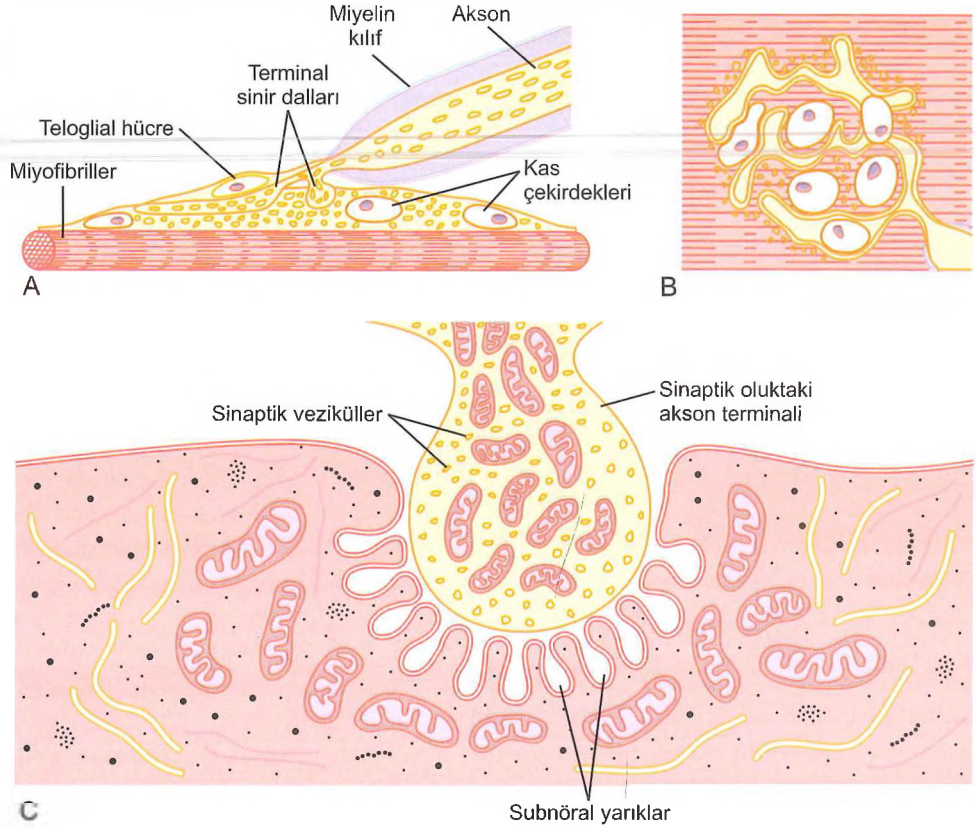
Bir sinir uyarısı sinir-kas kavşağına ulaştığında, yaklaşık 125 asetilkolin vezikülü sinir ucundan sinaptik aralığa boşaltılır. Bu mekanizmanın bazı ayrıntıları üstte sinaptik aralık ile sinir zarı, altta kas zarı ve onun subnöral kıvrımlarının büyütülmüş görüntüsünün bulunduğu Şekil 7-2'de gösterilmektedir.

Sinir zarının iç yüzeyinde Şekil 7-2'deki enine kesitte gösterildiği gibi, *doğrusal yoğun çubuklar* vardır. Her yoğun çubuğun iki tarafında sinir zarının içine girmiş proteinler bulunur; bunlar *voltaj-kapılı kalsiyum kanallarıdır*. Aksiyon potansiyeli sinir ucu boyunca yayıldığı zaman bu kanallar açılır ve çok miktarda kalsiyumun sinaptik aralıktan sinir ucu içine difüze olmasını sağlar. Kalsiyum iyonlarının asetilkolin veziküllerini etkileyerek, onları sinir zarında yoğun çubuklara komşu bölgelere çektiği düşünülmektedir. Daha sonra veziküller zarla birleşir ve içerdikleri asetilkolini *ekzositozla* sinaptik aralığa boşaltırlar.

Yukarıda değinilen ayrıntıların bazıları kuramsal olmakla birlikte, veziküllerden asetilkolin serbestlenmesine neden olan uyarının kalsiyum iyonlarının girişi olduğu ve veziküllerdeki asetilkolinin yoğun çubuklara komşu sinir zarları boyunca boşaltıldığı bilinmektedir.

Asetilkolinin Postsinaptik Kas Lifi Zarında İyon Kanallarını Açma Etkisi. Şekil 7-2'de kas lifi zarındaki çok sayıda çok küçük *asetilkolin-reseptörleri* de gösterilmektedir; bunlar *asetilkolin-kapılı iyon kanallarıdır* ve asetilkolin veziküllerinin sinaptik aralığa boşaltıldığı yoğun çubuk alanlarının hemen altında uzanan subnöral kıvrımların ağızlarına yakın bölgede yerleşmişlerdir.

Şekil 7-1 Motor son plağın farklı görüntüleri. *A*, Son plaktan boyuna kesit. *B*, Son plağın yüzeyinin görüntüsü. *C*, Bir akson terminali ile kas lifi zarı arasındaki birleşim noktasının elektron mikrografik görüntüsü. (Fawcett'dan R.Cautodox: Bloomand Fawcett: A Textbook of Histology. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1986.)



Şekil 7-2 Sinir-kas kavşağının sinir zarındaki sinaptik veziküllerden asetilkolin serbestlenmesi. Sinir zarındaki serbestleme bölgelerinin subnöral yarığın ağzındaki kas zarında bulunan asetilkolin reseptör bölgelerine yakınlığına dikkat ediniz.

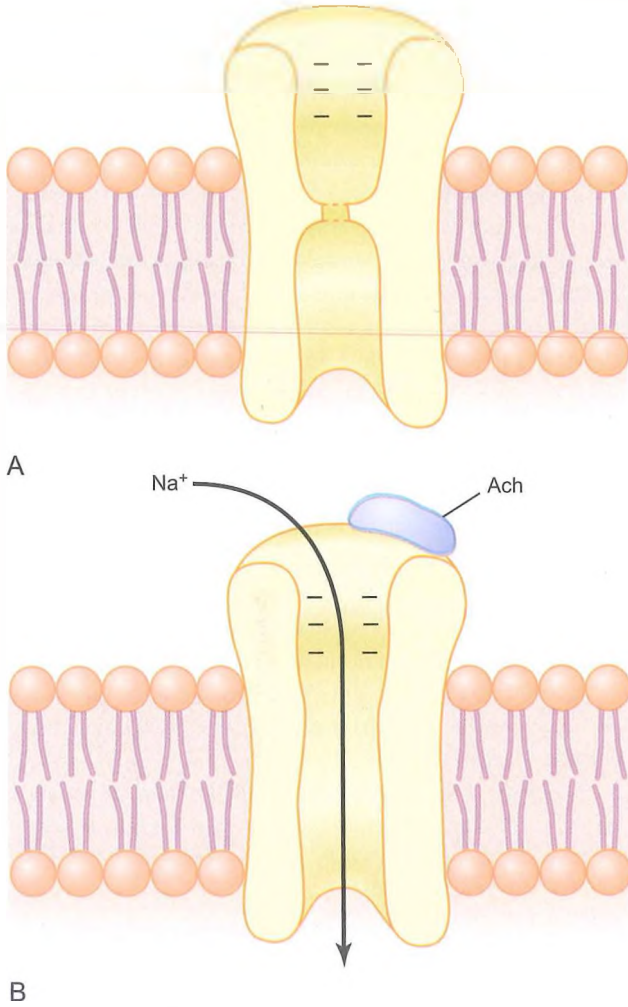
Her reseptör, toplam molekül ağırlığı 275.000 olan bir protein kompleksidir. Kompleks, iki *alfa* ve birer *beta*, *delta*, *gama* olmak üzere beş protein altbiriminden oluşmaktadır. Bunlar zarda boylu boyunca yerleşirler, Şekil 7-3'de çizildiği gibi, yan yana uzanarak tübül kanalı oluş-

tururlar. Şeklin A bölümünde gösterildiği gibi kanal, iki *alfa* altbirim proteinine iki asetilkolin molekülü bağlanıncaya kadar kapalı kalır. Bağlanma, şeklin B bölümünde gösterildiği gibi, şekilsel bir değişikliğe neden olarak kanalı açar.

Asetilkolin kapılı kanal yaklaşık 0,65 nanometre çapındadır; bu çap önemli pozitif iyonların -sodyum (Na^+), potasyum (K^+) ve kalsiyum (Ca^{++})- kanaldan kolaylıkla geçmesine izin verecek kadar büyüktür. Tam tersine, kanalın ağzındaki güçlü negatif yüklerin negatif iyonları itmesi nedeniyle, klorür iyonları gibi negatif iyonlar kanaldan geçemezler.

Gerçekte, asetilkolin-kapılı kanallardan iki nedenle diğer iyonlardan daha çok sodyum iyonları geçer. İlk olarak, yeterince büyük konsantrasyonda yalnızca iki pozitif iyon vardır; hücre dışı sıvıda sodyum iyonları ve hücre içi sıvıda potasyum iyonları. İkinci olarak, kas zarının iç yüzündeki -80 ile -90 milivolt arasındaki negatif potansiyel, pozitif yüklü sodyum iyonlarını lifin iç tarafına çekerken, aynı zamanda dışarı doğru çıkmaya çalışan pozitif yüklü potasyum iyonlarını engeller.

Şekil 7-3B'de gösterildiği gibi, asetilkolin-kapılı kanalların açılmasının başlıca etkisi çok sayıda sodyum iyonlarının beraberinde çok sayıda pozitif yükü taşıyarak lifin içine hızla girmesidir. Bu, kas lifi zarında *son plak potansiyeli* denilen yerel bir potansiyel değişikliği oluşturur. Daha sonra, son plak potansiyeli kas zarı boyunca yayılan aksiyon potansiyelini başlatır ve böylece kas kasılmasına neden olur.



Şekil 7-3 Asetilkolin-kapılı kanal. A, Kapalı durumda. B, Asetilkolin (Ach) bağlandıktan ve şekilsel değişiklikle kanal açıldıktan sonra. Kanalın açılması çok miktarda sodyumun kas lifine girmesini ve kasılmayı uyarmasını sağlar. Klorür iyonu gibi negatif yüklü iyonların girişini engelleyen kanal ağzındaki negatif yüklere dikkat ediniz.

Serbestlenen Asetilkolinin Asetilkolinesterazla Yıkılması. Asetilkolin sinaptik aralığa serbestlendiğinde, aralıkta bulunduğu sürece asetilkolin reseptörlerini aktifleştirmeye devam eder. Bununla birlikte, iki yolla hızla uzaklaştırılır: (1) Asetilkolinin çoğu, presinaptik sinir ucu ile postsinaptik kas zarı arasındaki sinaptik aralığı dolduran ince süngerimsi bağ dokusu tabakasına büyük ölçüde tutunmuş bulunan *asetilkolinesteraz* enzimi tarafından yıkılır. (2) Küçük bir miktar asetilkolin sinaptik aralığın dışına difüze olur ve artık kas lifi zarını etkileyemez.

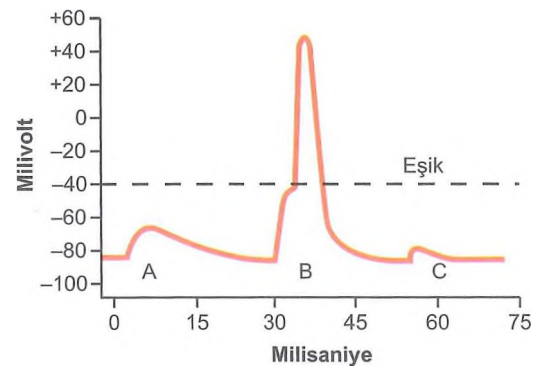
Asetilkolinin sinaptik aralıkta kaldığı kısa süre -en çok birkaç milisaniye- normalde kas lifini uyarmak için yeterlidir. Daha sonra asetilkolinin hızla uzaklaştırılması ilk aksiyon potansiyelinden sonra kas lifinin yeniden uyarılmasını engeller.

Son Plak Potansiyeli ve İskelet Kası Lifinin Uyarılması. Asetilkolin kapılı kanallar açıldığı zaman kas lifine birdenbire sodyum iyonlarının girmesi, *yerel son plak*

bölgesinde zarın iç yüzünde potansiyelin pozitif yönde 50-75 milivolt kadar artmasına neden olarak *son plak potansiyeli* adı verilen bir *yerel potansiyel* yaratan elektiriksel potansiyele neden olur. Bölüm 5'den anımsanacağı gibi, sinir zarı potansiyelinde 20-30 milivolttan fazla ani artış normalde giderek daha çok sodyum kanalının açılması, böylece kas lifi zarında bir aksiyon potansiyelinin başlaması için yeterlidir.

Şekil 7-4 aksiyon potansiyelini başlatan son plak potansiyeli ilkesini göstermektedir. Şekilde üç ayrı son plak potansiyeli görülmektedir. A ve C son plak potansiyelleri aksiyon potansiyeli oluşturamayacak kadar zayıftır, fakat şekilde kaydedildiği gibi zayıf yerel son plak voltaj değişiklikleri oluştururlar. Tersine, B son plak potansiyeli çok güçlüdür ve yeterince sodyum kanallarının açılmasına neden olur; böylece giderek daha fazla sodyum iyonunun lifin içine girmesinin oluşturduğu kendini yenileyen etki aksiyon potansiyelini başlatır. A'daki son plak potansiyelinin zayıflığı, asetilkolin reseptör bölgesinde asetilkolinle yarışarak, asetilkolinin kanallardaki açıcı etkisini bloke eden *kürar* ile kas lifinin zehirlenmesinden kaynaklanmaktadır. C'deki son plak potansiyelinin zayıflığı, bir bakteriyel toksin olan *botulismus toksininin* sinir uçlarından asetilkolin serbestlenmesini azaltmasından kaynaklanmaktadır.

Sinir-Kas Kavşağındaki İletim İçin Güvenlik Faktörü; Kavşak Yorgunluğu. Genellikle sinir-kas kavşağına ulaşan her uyarı kas lifini uyarmak için gereken son plak potansiyelinin yaklaşık üç kat fazlasına yol açar. Bu nedenle, normal sinir-kas kavşağının yüksek bir *güvenlik faktörüne* sahip olduğu söylenir. Bununla birlikte, sinir lifinin birkaç dakika süreyle, saniyede 100 kezden çok uyarılması, her uyarı ile serbestlenen asetilkolin vezikülünün sayısını sıklıkla azaltır; bu nedenle uyarılar kas lifine geçmeyi başaramaz. Buna sinir-kas kavşağının *yorgunluğu* denir ve sinapslar aşırı uyarıldığı zaman ortaya



Şekil 7-4 Son plak potansiyelleri (milivolt olarak). A, Kürarize bir kastan kaydedilen, aksiyon potansiyeli oluşturamayacak kadar zayıf son plak potansiyeli. B, Kas aksiyon potansiyeli oluşturan normal son plak potansiyeli. C, Son plakta asetikolin serbestlenmesini azaltan botulismus toksininin neden olduğu zayıf son plak potansiyeli, bu da kas aksiyon potansiyeli oluşturamayacak kadar zayıftır.

çıkan merkezi sinir sistemindeki sinaps yorgunluğunun benzeridir. Kas aktivitesi çok bitkin düşürücü düzeylerde olsa bile, normal koşullarda sinir-kas kavşağında ölçülebilir yorgunluk seyrek olarak ortaya çıkar.

Asetilkolin Oluşumu ve Serbestlenmesinin Moleküler Biyolojisi

Kolayca incelenebilecek kadar büyük olması nedeniyle sinir-kas kavşağı, kimyasal iletimin çoğu ayrıntılarının çalışıldığı birkaç sinir sistemi sinapsından biridir. Bu kavşakta asetilkolinin yapımı ve serbestlenmesi aşağıdaki basamakları izleyerek ortaya çıkar.

1. Yaklaşık 40 nanometre çapındaki küçük veziküller, omurilikteki motor nöronların hücre gövdesinde Golgi aygıtı tarafından yapılır. Bu veziküller omurilikteki hücre gövdesinden periferik sinir liflerinin uçlarındaki sinir kas kavşağına kadar aksonun merkezinde aksoplazma akımı ile taşınır. Bu küçük veziküllerin yaklaşık 300.000 tanesi bir iskelet kası son plağının sinir uçlarında toplanır.
2. Asetilkolin sinir liflerinin ucunda sitozolde sentezlenir, sonra veziküllerin zarından veziküllerin içine taşınır. Burada, her vezikülde yaklaşık 10.000 asetilkolin molekülü olmak üzere oldukça yoğun biçimde depolanır.
3. Bir aksiyon potansiyeli sinir ucuna ulaştığında, sinir ucu bol miktarda voltaj-kapılı kalsiyum kanalına sahip olduğundan, sinir ucunun zarındaki çok sayıda kalsiyum kanalı açılır. Sonuç olarak, sinir ucunun içinde kalsiyum iyonu konsantrasyonu 100 kat artar; bu da asetilkolin veziküllerinin sinir ucu zarıyla birleşme hızını 10.000 kat artırır. Bu birleşme birçok vezikülün yırtılmasına neden olarak sinaptik aralığa asetilkolin *ekzositozuna* olanak sağlar. Genellikle 125 kadar vezikül her aksiyon potansiyeli ile yırtılır. Daha sonra birkaç milisaniye içerisinde asetilkolin, asetilkolinesteraz ile astatat iyonu ve koline parçalanır; kolin yeniden asetilkolin oluşturulmasında kullanılmak üzere aktif olarak sinir ucuna geri alınır. Bu olaylar zinciri 5-10 milisaniye içinde gerçekleşir.
4. Sinir uçlarında bulunan veziküllerin sayısı ancak birkaç bin sinir uyarısının taşınmasına izin vermeye yeterlidir. Bu nedenle, sinir-kas kavşağının işlevinin sürabilmesi için, hızla yeni veziküllerin yapılmasına gerek duyulur. Her aksiyon potansiyeli bittikten sonra birkaç saniye içinde, sinir ucu zarında "örtülü çukurlar" belirir. Bunlar sitozolün kasılabilir proteinleri, özellikle orijinal vezikül alanlarında zarın altına tutunan *klatrin* tarafından oluşturulur. Yaklaşık 20 saniye içinde proteinler kasılarak çukurların zarın iç yüzüne doğru ayrılıp yeni vezikülleri oluşturmasını sağlar. Sonraki birkaç saniye içinde asetilkolin bu veziküllerin içine taşınır ve bu veziküller yeni bir asetilkolin serbestlenme döngüsü için hazırırlar.

Sinir-Kas Kavşağında İletimi Artıran veya Engelleyen İlaçlar

Asetilkolin Benzeri Etkiyle Kas Lifini Uyarın İlaçlar. *Metakolin*, *karbakol* ve *nikotin* gibi birçok bileşik kas lifinde asetilkolinle aynı etkiye sahiptir. Bu ilaçlarla asetilkolin arasındaki farklılık, bu ilaçların kolinesteraz ile yıkılmaları ya da yavaşça yıkılarak etkilerinin birkaç dakikadan birkaç saate kadar sürmesidir. Bu ilaçlar asetilkolin reseptörlerinin bulunduğu motor son plakta kas lifi zarında bölgesel depolarizasyon alanları yaratarak iş görürler. Daha sonra kas lifi kasılma öncesi duruma döndüğünde, bu depolarize alanlar sızdırdıkları iyonlar nedeniyle yeni bir aksiyon potansiyeli başlatarak kas spazmına neden olurlar.

Asetilkolinesterazı İnaktive Ederek Sinir-Kas Kavşağını Uyarın İlaçlar. Özellikle iyi bilinen üç ilaç olan *neostigmin*, *fizostigmin* ve *diizopropil flurofosfat* sinapslardaki asetilkolinesterazı inaktive eder. Bunun sonucunda asetilkolin artık hidrolize edilemez. Böylece, her ardışık sinir uyarısıyla ek asetilkolin birikir ve art arda kas lifini uyarır. Kasa birkaç sinir uyarısı bile ulaşsa, bu durum *kas spazmına* neden olur. Ne yazık ki, larinks spazmı nedeniyle kişinin boğularak ölümüne bile yol açabilir.

Neostigmin ve fizostigmin asetilkolinesterazla birleşerek onu birkaç saatliğine inaktive eder. Bu ilaçlar asetilkolinesterazdan ayrıldıktan sonra, esteraz yeniden aktif hale geçer. Oysa ki güçlü bir "sinir" gazı zehiri olan diizopropil florofosfat asetilkolinesterazı haftalarca süreyle inaktive eder. Bu, onun özellikle ölümcül bir zehir olmasını sağlar.

Sinir-Kas Kavşağında İletimi Engelleyen İlaçlar. *Kürari-form ilaçlar* olarak bilinen bir grup ilaç, uyarıların sinir ucundan kasa geçişini engelleyebilir. Örneğin, D-tubokürrarin kas lifi asetilkolin reseptörlerinde asetilkolinin etkisini engelleyerek kas zarı kanalları geçirgenliğinde bir aksiyon potansiyeli başlatmak için gerekli olan yeterli artışı önler.

Miyasteniya Gravis Kas Felcine Neden Olur

Yaklaşık olarak 20.000 kişide bir görülen *miyasteniya gravis*, sinir-kas kavşağında, sinir lifinden kas lifine sinyal iletimindeki yetersizlik nedeniyle kas felcine neden olur. Çoğu miyasteniya gravisli hastanın kanında patolojik olarak asetilkolin reseptörlerine saldıran antikorlar gösterilmiştir. Bu nedenle, miyasteniya gravis, hastaların sinaps sonrası sinir-kas kavşağında kendi asetilkolin reseptörlerini engelleyen ya da hasara uğratan antikor geliştirdiği otoimmün bir hastalık olarak kabul edilir.

Neden ne olursa olsun, kas liflerinde ortaya çıkan son plak potansiyelleri çoğu kez voltaj-kapılı sodyum kanallarının açılmasını başlatmak için çok zayıftır, bu nedenle kas lifi depolarizasyonu oluşmaz. Hastalık yeterince şiddetli ise, hasta felçten, özellikle solunum kaslarının felcinden ölür. Hastalık sinaptik aralıkta normalde daha çok miktarlarda asetilkolin birikmesini sağlayan *neostigmin*

veya diğer bazı antikolinesteraz ilaçlar tarafından birkaç saat süreyle iyileştirilebilir. Birkaç dakika içinde bu felçli hastaların bazıları neredeyse normal işlev görmeye başlarlar. Birkaç saat sonra yeni bir doz neostigmin gereklidir.

Kas Aksiyon Potansiyeli

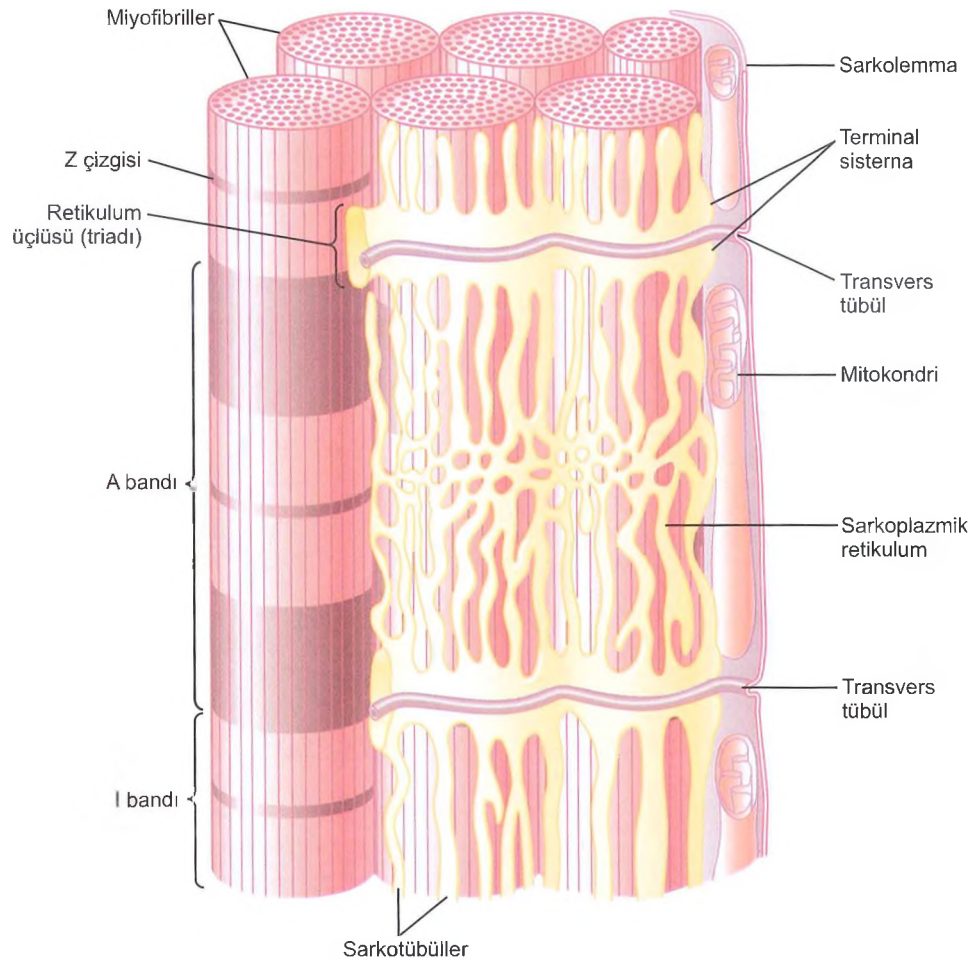
Sinir lifinde aksiyon potansiyelinin başlaması ve iletimi-ne ilişkin Bölüm 5'te tartışılan hemen hemen her şey, niceliksel farklılıklar dışında aynen iskelet kası liflerine de uyarlanabilir. Kas potansiyellerinin bazı niceliksel özellikleri aşağıdadır:

1. Dinlenme zar potansiyeli: İskelet kası liflerinde yaklaşık -80 ile -90 milivolt arasında - büyük miyelinli sinir liflerindekiyle aynı.
2. Aksiyon potansiyelinin süresi: İskelet kasında 1-5 milisaniye - büyük miyelinli sinirlerdekinin yaklaşık beş katı.

3. İletim hızı: 3-5 m/sn - iskelet kasını uyarın büyük miyelinli sinir liflerindeki iletim hızının yaklaşık 1/13'ü.

Aksiyon Potansiyelinin "Transvers Tübüller" Yoluyla Kas Lifinin İçine Yayılması

İskelet kası lifi o kadar büyüktür ki, onun yüzeyindeki zar boyunca yayılan aksiyon potansiyeli, lifin derin kısımlarında neredeyse hiç akım oluşturmaz. Ancak, maksimum kas kasılmasını sağlamak için akım, kas lifinin derinliklerine, miyofibrillerin çevresine yayılmalıdır. Bu, Şekil 7-5'te gösterildiği gibi kas lifinin bir ucundan diğer ucuna giren *transvers túbüller* (T túbülleri) boyunca aksiyon potansiyelinin iletimiyle sağlanır. T túbülü aksiyon potansiyeli kas lifinin içinde, miyofibrillerin hemen yakınında kalsiyum iyonlarının serbestlenmesini sağlar, kalsiyum iyonları daha sonra kasılmayı sağlar. Tüm bu süreç *uyarılma-kasılma* eşleşmesi olarak adlandırılır.



Şekil 7-5 Transvers (T) túbül-sarkoplazmik retikulum sistemi. T túbüllerinin hücre zarının dışı ve kas lifinin derinlikleriyle bağlantıda olduğuna dikkat ediniz. Her bir T túbülü kasılan miyofibrillerin her tarafını saran longitudinal sarkoplazmik retikulumun uçlarına birleşik olarak uzanır. Bu çizim her sarkomerde Z çizgisine yerleşmiş bir T túbülü bulunan kurbağa kasından yapılmıştır. Memeli kalp kasında da benzer bir düzen vardır, fakat memeli iskelet kasında her sarkomerde A-I bandı birleşim yerinde iki T túbülü bulunur.

Uyarılma-Kasılma Eşleşmesi

Transvers Tübül-Sarkoplazmik Retikulum Sistemi

Şekil 7-5'de T tübül-sarkoplazmik retikulum sistemi tarafından sarılmış miyofibriller gösterilmektedir. T tübülleri küçüktür ve miyofibrilleri enlemesine geçerler. Hücre zarından başlar ve kas lifini bir ucundan diğer ucuna katederler. Şekilde gösterilmemiş olmakla birlikte, tübüller kendi aralarında dallanır ve tüm miyofibriller arasında eksiksiz T tübül ağı oluştururlar. Ayrıca, T tübülleri hücre zarından köken aldıkları yerde kas lifinin dışına açılırlar. Bu nedenle, T tübülleri kas lifini saran hücre dışı sıvıyla bağlantılıdır ve lümenlerinde hücre dışı sıvı bulundurulur. Başka bir deyişle, T tübülleri gerçekte hücre zarının içe doğru uzantılarıdır. Bu nedenle, bir aksiyon potansiyeli kas lifi zarının üzerinde yayılırken, bir potansiyel değişikliği T tübülleri boyunca kas lifinin derinliklerine de yayılır. Bu T tübüllerini saran elektrik akımları daha sonra kas kasılmasını ortaya çıkarır.

Şekil 7-5'te sarkoplazmik retikulum sarı renkte gösterilmektedir. Sarkoplazmik retikulum iki ana bölümden oluşmaktadır: (1) *Terminal sisterna* adı verilen T tübülleri-ne bitişik büyük bölmeler ve (2) gerçekten kasılan miyofibrillerin tüm yüzeylerini saran uzun longitudinal tübüller.

Sarkoplazmik Retikulumdan Kalsiyum İyonlarının Serbestlenmesi

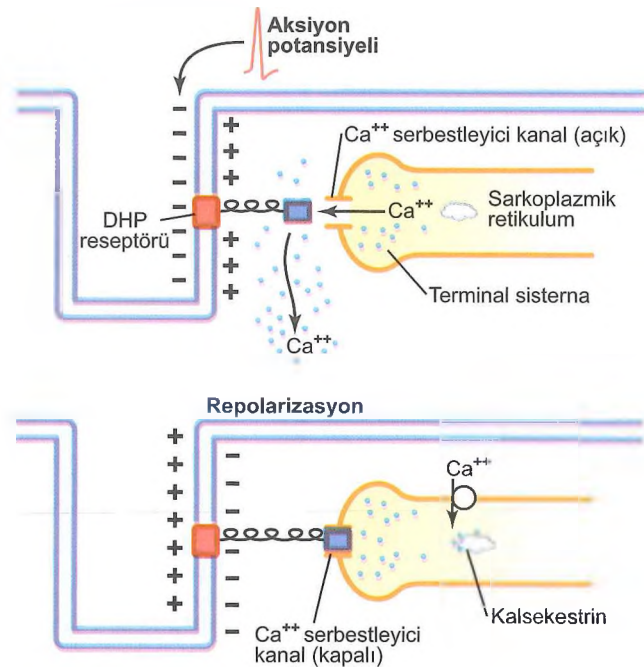
Sarkoplazmik retikulumun ayırıcı özelliklerinden biri veziküler tübüllerinin içinde yüksek konsantrasyonda kalsiyum iyonlarının bulunması ve komşu T tübülünde bir aksiyon potansiyeli ortaya çıktığında bu iyonların çoğunun her vezikülden serbestlenmesidir.

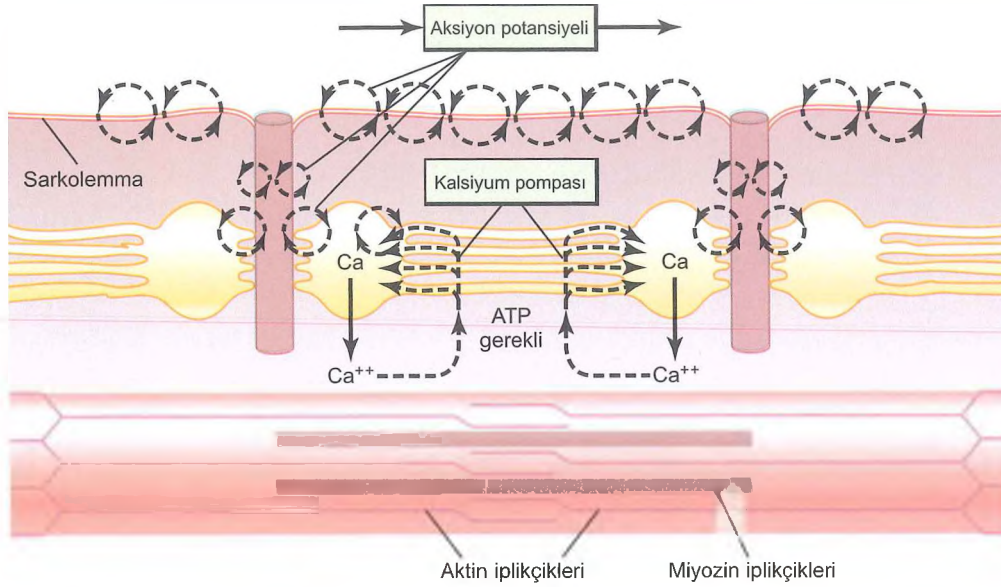
Şekil 7-6 ve 7-7'de T tübülündeki aksiyon potansiyelinin, T tübülüne bitişik sarkoplazmik retiküler sisternaların içine doğru akıma neden olduğu gösterilmektedir. Aksiyon potansiyeli T tübülüne ulaştığında, bitişik sarkoplazmik retikulum sisternasındaki *kalsiyum serbestleyici kanallarına* (*riyanodin reseptör kanalları*) bağlı olan *dihidropiridin reseptörleri* tarafından voltaj değişikliği algılanır (Bkz. Şekil 7-6). Dihidropiridin reseptörlerinin aktivasyonu hem sisterna zarları hem de onların bağlandığı longitudinal tübüllerde çok sayıda kalsiyum serbestleme kanalının açılmasını tetikler. Bu kanallar birkaç milisaniye süreyle açık kalır, yeterince kalsiyum iyonu miyofibrilleri saran sarkoplazmanın içine serbestlenir ve Bölüm 6'da anlatıldığı gibi kasılmaya neden olur.

Kasılma Gerçekleştikten Sonra Miyofibriller Sıvıdan Kalsiyum İyonlarını Uzaklaştıran Kalsiyum Pompası. Kalsiyum iyonları bir kez sarkoplazmik tübüllerden serbestlendiğinde ve miyofibriller boyunca yayıldığında, kalsiyum iyonları yüksek konsantrasyonda kaldığı sürece kas kasılması devam eder. Bununla birlikte, sarkoplazmik retikulumun duvarlarında yerleşmiş olan sürekli aktif kalsiyum pompası, kalsiyum iyonlarını miyofibrillerden sarkoplazmik tübüllere geri pompalar (Bkz. Şekil 7-6). Bu pompa, kalsiyum iyonlarını tübüllerin içinde yaklaşık 10.000 kat konsantre edebilir. Ayrıca, retikulumun içinde bulunan *kalsekestrin* adlı bir protein, 40 kat daha çok kalsiyum bağlayabilir.

Kalsiyum İyonlarının Uyarıcı "Vuru"su. Normal dinlenim durumunda miyofibrilleri çevreleyen sitozoldeki kalsiyum iyon konsantrasyonu (10^{-7} molardan az) kasılma oluşturmamaya kadar azdır. Bu nedenle, troponin-

Şekil 7-6 İskelet kasında uyarılma-kasılma eşleşmesi. Üstteki resimde T tübülündeki bir aksiyon potansiyeli gösterilmektedir. Bu aksiyon potansiyeli, voltajı algılayan dihidropiridin (DHP) reseptörlerinde biçimsel değişikliğe neden olarak sarkoplazmik retikulumun terminal sisternasındaki Ca^{++} serbestleyici kanallarının açılmasını ve sarkoplazmanın içine hızla Ca^{++} difüzyonunu sağlar ve kas kasılmasını başlatır. Repolarizasyon sırasında (alttaki resim) DHP reseptöründeki biçimsel değişiklik Ca^{++} serbestleyici kanallarını kapatır ve ATP'ye bağımlı kalsiyum pompası tarafından Ca^{++} sarkoplazmadan sarkoplazmik retikulumun içine taşınır.





Şekil 7-7 Kasta uyarılma-kasılma eşleşmesi. (1) Sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum iyonlarının serbestlenmesine neden olan bir aksiyon potansiyeli ve sonra (2) bir kalsiyum pompası ile kalsiyum iyonlarının geri alınmasının gösterilişi.

tropomiyozin kompleksi aktin iplikçiklerini inhibe durumda tutar ve kasın gevşek kalmasını sağlar.

Bunun aksine, T tübül ve sarkoplazmik retikulum sisteminin tam uyarılması, miyofibriler sıvıda 2×10^{-4} molar kadar yüksek (500 katlık bir artış) kalsiyum iyon konsantrasyonunu sağlamaya yetecek kalsiyum iyonu serbestlenmesine neden olur. Bu düzey, maksimum kas kasılması için gerekli olan düzeyin yaklaşık 10 katıdır. Hemen sonra kalsiyum pompası, kalsiyum iyonlarını yeniden azaltır. Olağan iskelet kası lifinde bu kalsiyum "vuru"şunun toplam süresi yaklaşık saniyenin 1/20'si kadar sürer, ancak bazı liflerde birkaç kat daha uzun, diğerlerinde birkaç kat daha kısa sürebilir. (Kalp aksiyon potansiyelinin uzun sürmesi nedeniyle kalp kasında kalsiyum vurusu saniyenin yaklaşık 1/3'ü kadar sürer).

Bu kalsiyum vurusu sırasında kas kasılması gerçekleşir. Eğer kasılma uzun aralıklarla kesilmeksizin sürecekse, Bölüm 6'da anlatıldığı gibi, bir dizi yineleyici aksiyon potansiyelleri tarafından bir dizi kalsiyum vurusunun başlatılması gerekmektedir.

Kaynaklar

Also see references for Chapters 5 and 6.

Brown RH Jr: Dystrophin-associated proteins and the muscular dystrophies, *Annu Rev Med* 48:457, 1997.

Chaudhuri A, Behan PO: Fatigue in neurological disorders, *Lancet* 363:978, 2004.

Cheng H, Lederer WJ: Calcium sparks, *Physiol Rev* 88:1491, 2008.

Engel AG, Ohno K, Shen XM, Sine SM: Congenital myasthenic syndromes: multiple molecular targets at the neuromuscular junction, *Ann N Y Acad Sci* 998:138, 2003.

Fagerlund MJ, Eriksson LI: Current concepts in neuromuscular transmission, *Br J Anaesth* 103:108, 2009.

Haouzi P, Chenuel B, Huszczuk A: Sensing vascular distension in skeletal muscle by slow conducting afferent fibers: neurophysiological basis and implication for respiratory control, *J Appl Physiol* 96:407, 2004.

Hirsch NP: Neuromuscular junction in health and disease, *Br J Anaesth* 99:132, 2007.

Keesey JC: Clinical evaluation and management of myasthenia gravis, *Muscle Nerve* 29:484, 2004.

Korkut C, Budnik V: WNTs tune up the neuromuscular junction, *Nat Rev Neurosci* 10:627, 2009.

Leite JF, Rodrigues-Pinguet N, Lester HA: Insights into channel function via channel dysfunction, *J Clin Invest* 111:436, 2003.

Meriggioli MN, Sanders DB: Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity, *Lancet Neurol* 8:475, 2009.

Rekling JC, Funk GD, Bayliss DA, et al: Synaptic control of motoneuronal excitability, *Physiol Rev* 80:767, 2000.

Rosenberg PB: Calcium entry in skeletal muscle, *J Physiol* 587:3149, 2009.

Toyoshima C, Nomura H, Sugita Y: Structural basis of ion pumping by Ca^{2+} -ATPase of sarcoplasmic reticulum, *FEBS Lett* 555:106, 2003.

Van der Kloot W, Molgo J: Quantal acetylcholine release at the vertebrate neuromuscular junction, *Physiol Rev* 74:899, 1994.

Vincent A: Unraveling the pathogenesis of myasthenia gravis, *Nat Rev Immunol* 10:797, 2002.

Vincent A, McConville J, Farrugia ME, et al: Antibodies in myasthenia gravis and related disorders, *Ann N Y Acad Sci* 998:324, 2003.

Düz Kasın Uyarılması ve Kasılması



Düz Kasın Kasılması

Bölüm 6 ve 7'nin konusu iskelet kası idi. Şimdi, genellikle 1-5 mikrometre çapında ve sadece 20-500 mikrometre boyunda, daha küçük liflerden oluşan düz kasa dönüyoruz. Bunun aksine, iskelet kası liflerinin çapı 30 kat fazla ve boyu yüzlerce kat uzundur. İskelet kasındaki birçok kasılma ilkeleri düz kasa da aynen uyarlanabilir. En önemlisi, düz kasta da iskelet kasında olduğu gibi miyozin ve aktin filamentleri arasındaki aynı çekici güçler kasılmaya yol açar, fakat düz kas liflerinin iç fiziksel düzenlenmesi tamamen farklıdır.

Düz Kas Tipleri

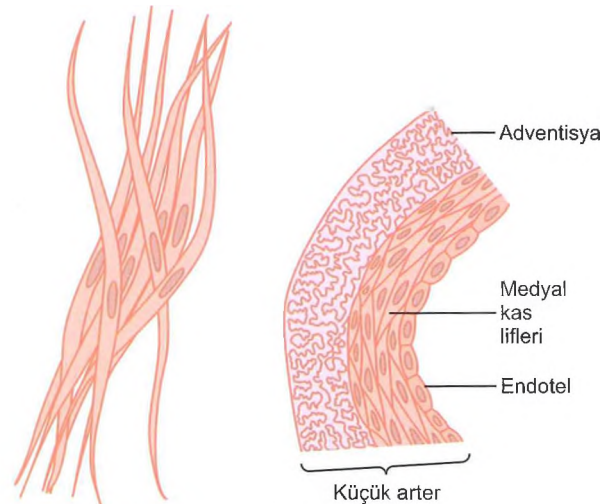
Her organın düz kası çeşitli bakımlardan diğer organlarıkinden ayırt edilebilir: (1) fiziksel boyutları, (2) demet veya katlar halinde organizasyonu, (3) farklı tiplerdeki uyarılara verdiği yanıt, (4) inervasyon özellikleri ve (5) işlev. Ancak, kolaylık olması nedeniyle düz kas genel olarak Şekil 8-1'de de görüldüğü gibi iki temel tipe ayrılabilir: *çok birimli düz kas* ve *üniter* (veya *tek birimli*) *düz kas*.

Çok Birimli Düz Kas. Bu düz kas tipi, birbirinden ayrı düz kas liflerinden oluşmuştur. Her lif diğerinden bağımsız olarak iş görür ve iskelet kası liflerindeki gibi, genellikle tek sinir ucu ile inerve edilir. Ayrıca, bu liflerin dış yüzleri, iskelet kası liflerindeki gibi, lifleri birbirinden ayırmaya yardım eden ince kollajen ve glikoprotein fibrillerin karışımından oluşan ince bir bazal zar tabakası ile kaplanmıştır.

Çok birimli düz kas liflerinin en önemli özelliği, her lifin diğerlerinden bağımsız kasılabilmesi ve temel olarak sinir sinyalleri ile kontrol edilmeleridir. Bu durum, büyük oranda sinir-dışı uyarılarla kontrol edilen üniter düz kaslarla zıttır. Gözün silyer kası, gözün iris kası ve sempatik sinir sistemi ile uyarıldıklarında tüylerin

dikleşmesine neden olan piloerektör kaslar çok birimli düz kaslara bazı örneklerdir.

Üniter Düz Kaslar. Bu kas tipi *sinsityal düz kas* veya *viseral düz kas* olarak da adlandırılır. "Üniter" terimi tek kas lifi anlamına gelmediğinden kafa karıştırıcıdır. Onun yerine, tek bir birim gibi birlikte kasılan yüzlerce veya binlerce düz kas lifi kümesi anlamına gelir. Lifler genellikle demet veya katlar halinde düzenlenmiştir ve hücre zarları birçok noktada birbirine bitişiktir, bu sayede bir kas lifinde oluşturulan güç yanındakine aktarılabilir. Ayrıca, hücre zarları, aksiyon potansiyelinde iyonların bir kas hücresinden yanındaki hücreye serbestçe akabilmesini veya aksiyon potansiyeli dışındaki basit iyon akımlarının bir liften diğerine geçebilmesini ve böylelikle kas liflerinin birlikte kasılmasını sağlayan birçok *yarık bağlantı* ile birleştirilmiştir. Bu düz kas tipi, lifler arasındaki sinsityal bağlantılar nedeniyle *sinsityal düz kas* olarak da bilinir. Ayrıca, vücutta gastrointestinal kanal, safra kanalları, üreterler, uterus ve pek çok kan damarları gibi birçok iç organın duvarında bu tip kas bulunduğundan, bunlara *viseral düz kas* da denir.



A Çok birimli düz kas

B Üniter düz kas

Şekil 8-1 Çok birimli (A) ve üniter (B) düz kas.

Düz Kasta Kasılmanın Mekanizması

Düz Kas Kasılmasının Kimyasal Temeli

Düz kas, kimyasal özellikleri iskelet kasındaki aktin ve miyozin filamentlerine benzeyen *aktin ve miyozin filamentleri* içerir. İskelet kasında kasılmanın kontrolü için gerekli olan, normal troponin kompleksini içermez, dolayısıyla kasılmanın kontrol mekanizması farklıdır. Bu durum konunun ileriki bölümlerinde detaylı olarak tartışılmıştır.

Kimyasal çalışmalar düz kasta elde edilen aktin ve miyozin filamentlerinin, iskelet kasındakine benzer bir yolla birbirleriyle etkileştiğini göstermiştir. Ayrıca, kasılma süreci kalsiyum iyonları ile aktive edilir ve kasılmada gerekli olan enerji adenosin trifosfatın (ATP) adenosin difosfata (ADP) yıkılmasından sağlanır.

Diğer taraftan, düz kas ile iskelet kasının fiziksel organizasyonunda olduğu kadar, uyarılma-kasılma eşleşmesi, kasılma işleminin kalsiyum iyonlarıyla kontrolü, kasılma süresi ve kasılma işlemi için gerekli olan enerji miktarı arasında da büyük farklılıklar vardır.

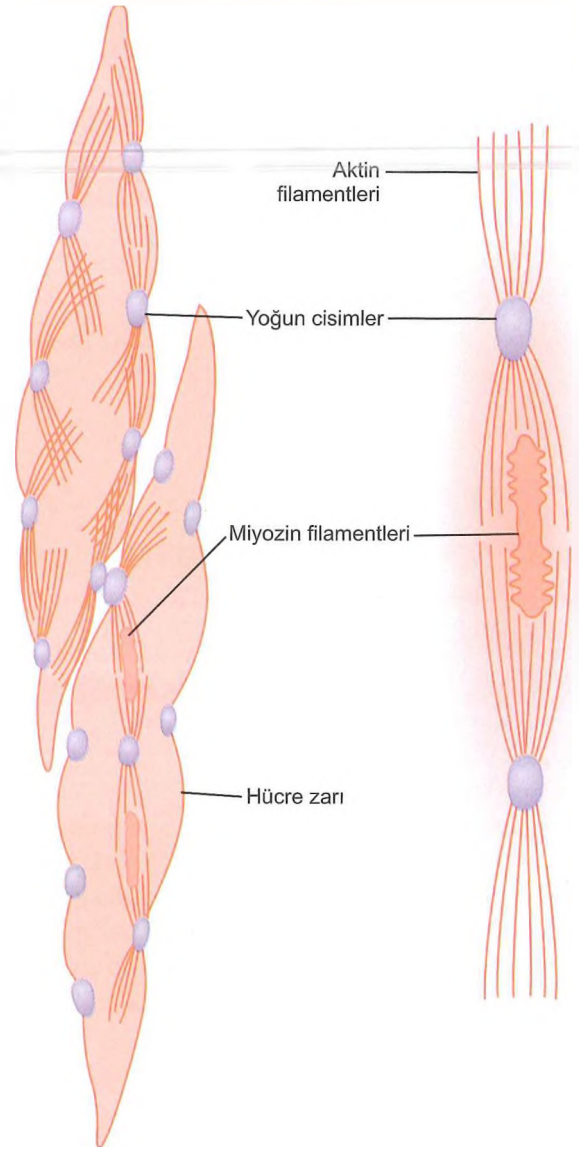
Düz Kas Kasılmasının Fiziksel Temeli

Düz kasta iskelet kasındaki aktin ve miyozin filamentlerinin çizgili yerleşimi yoktur. Elektron mikrografik teknikler Şekil 8-2'de gösterilen fiziksel organizasyonu işaret etmektedir. Şekilde, çok sayıda aktin filamentlerinin *yoğun cisimlere* tutunduğu görülmektedir. Bu cisimlerin bazıları hücre zarına tutunmuştur. Diğerleri hücre içinde dağılmıştır. Komşu hücrelerin bazı zar-yoğun cisimleri hücrelerarası protein köprüleri ile birbirine bağlanmaktadır. Kasılmanın gücü başlıca bu bağlarla bir hücreden diğerine geçmektedir.

Kas lifinde aktin filamentleri arasına serpiştirilmiş miyozin filamentleri bulunmaktadır. Bunların çapı aktin filamentlerinin iki katından fazladır. Elektron mikrografik kesitlere bakıldığı zaman, genellikle miyozin filamentlerinin 5-10 katı kadar aktin filamenti olduğu görülür.

Şekil 8-2'nin sağında düz kas hücrelerindeki tek bir kasılabilir birimin varsayılan yapısı görülmektedir. İki yoğun cisimden çok sayıda aktin filamentleri uzanmıştır; bu filamentler yoğun cisimlerin arasında orta kısımda yerleşmiş olan tek bir miyozin filamentinin üstüne biner. Bu kasılabilir birim, iskelet kasının kasılabilir birimine benzemekle birlikte iskelet kasındaki yapısal düzenlilik yoktur; onun yerine düz kasın yoğun cisimleri iskelet kasındaki Z diskleri ile aynı işe yarar.

Bir başka fark daha vardır: Miyozin filamentlerinin çoğu "yan kutup" adı verilen çapraz köprülere sahiptir, böylece bir yandaki köprüler döndüğünde o tarafa doğru bir kısalma sağlanırken diğer yandaki köprülerin dönmesi diğer yana doğru kısalma sağlar. Bu mekanizma miyozinin aktini bir uçta bir yana doğru çekerken aynı anda başka bir aktin filamentini başka bir bölümde zıt yöne doğru



Şekil 8-2 Düz kasın fiziksel yapısı. Üst soldaki lif yoğun cisimden yayılan aktin filamentlerini göstermektedir. Alt soldaki lif ve sağdaki şekil miyozin filamentleri ile aktin filamentleri arasındaki ilişkiyi göstermektedir.

çekmesini sağlar. Bu düzenleme sayesinde iskelet kasında kasılmayla kasın boyu %30'dan az oranda kısalırken düz kasta bu oran %80'e çıkmaktadır.

Düz Kas Kasılması ile İskelet Kası Kasılmasının Karşılaştırılması

İskelet kaslarının çoğu hızlı kasılıp gevşemelerine karşın, çoğu düz kas kasılması bazen saatler veya günler süren uzamış tonik kasılmadır. Dolayısıyla, düz kasın hem fiziksel hem kimyasal özelliklerinin iskelet kası kasılmasından farklı olacağı açıktır. Bu farklılıklar şunlardır.

Miyozin Çapraz Köprülerinin Yavaş Döngüsü. Düz kasta -aktine tutunma, sonra aktinden ayrılma ve yeni bir döngü için tekrar bağlanma şeklinde olan- miyozin çapraz köprü döngüsünün hızı, iskelet kasından daha ya-

vaştır; sıklığı iskelet kasındakinin 1/10 ile 1/300'ü kadardır. Kasılma gücünü belirleyen temel faktör olarak çapraz köprülerin aktin filamentlerine *bağlı kalma süresinin* düz kasta oldukça uzadığına inanılmaktadır. Döngünün yavaş olmasının olası bir nedeni çapraz köprü başlarının iskelet kasındakinden çok daha az ATPaz aktivitesine sahip olmasıdır. Dolayısıyla başların hareketi için enerji sağlayan ATP yıkımı büyük miktarda azalır ve döngünün hızını da yavaşlatır.

Düz Kas Kasılmasını Devam Ettirmek İçin Düşük Enerji Gerekşinimi. Düz kasta aynı kasılma gerimini devam ettirmek için gerekli olan enerji, iskelet kasındakinin sadece 1/10 ile 1/300'üdür. Bu durumun çapraz köprülerin bağlanma ve ayrılma döngüsünün yavaş olması ve süresinden bağımsız olarak her döngü için sadece bir ATP molekülüne ihtiyaç olunması ile sonuçlandığına inanılmaktadır.

Düz kasın enerji kullanımındaki bu tutumluluk bütün vücudun enerji ekonomisinde son derece önemlidir, çünkü bağırsaklar, mesane, safra kesesi ve diğer iç organlar sıklıkla tonik kas kasılmasını devamlı sürdürmektedir.

Toplam Düz Kas Dokusunda Kasılma ve Gevşeme Başlangıcının Yavaşlığı. Tipik bir düz kas dokusu uyarıldıktan 50-100 milisaniye kadar sonra kasılmaya başlar, yaklaşık 0,5 saniye sonra tam kasılmaya ulaşır ve sonraki 1-2 saniyede kasılma gücü düşer, toplam kasılma süresi 1-3 saniyedir. Bu, süre olarak iskelet kasının tek bir kasılmasının yaklaşık 30 katıdır. Birçok çeşidi olan düz kasta, bazı tiplerin kasılması 0,2 saniye kadar kısa veya 30 saniye kadar uzun olabilmektedir.

Düz kasta kasılmanın yavaş başlaması kadar, kasılmanın uzun sürmesi de çapraz köprülerin aktin filamentleri ile bağlanması ve ayrılmasındaki yavaşlıktan kaynaklanmaktadır. Ayrıca, ileride tartışılacağı gibi, kalsiyum iyonlarına yanıt olarak kasılmanın başlaması iskelet kasından çok daha yavaştır.

Maksimum Kasılma Gücü Sıklıkla Düz Kasta İskelet Kasından Daha Büyüktür. Düz kasta miyozin filamentlerinin göreceli olarak az olmasına ve çapraz köprü döngü süresinin yavaş olmasına rağmen, düz kasın maksimum kasılma gücü sıklıkla iskelet kasınkinden daha büyüktür; düz kasta cm^2 kesit alanı için güç 4-6 kg/cm^2 iken iskelet kasında 3-4 kg/cm^2 'dir. Düz kas kasılmasındaki bu büyük güç, miyozin çapraz köprülerinin aktin filamentlerine tutunma döneminin uzun olmasından kaynaklanmaktadır.

"Mandal" Mekanizması Düz Kas Kasılmasını Uzun Süre Devam Ettirir. Düz kas bir kez tam kasıldığında, uyarılmanın sürdürülme miktarı sıklıkla başlangıç seviyesinin çok altına düşebilir, ancak kas yine de tam kasılma gücünü sürdürebilir. Ayrıca, kasılmayı sürdürmek için tüketilen enerji genellikle çok azdır, bazen eşdeğer iskelet kas kasılmasının sürdürülmesi için gerekli olan enerjinin 1/300'ü kadar azdır. Buna "mandal" mekanizması denir.

Mandal mekanizmasının önemi, düz kasta az mik-

tarda enerji kullanarak saatlerce tonik kasılmanın sürdürülebilmesini sağlayabilmesidir. Az miktarda sinirsel ya da hormonal uyarıcı sinyalin devamlılığına gereksinim vardır.

Düz Kasın Stres - Gevşemesi. Düz kasın diğer bir önemli özelliği, özellikle birçok içi boşluklu organlardaki viseral üniter tip düz kasların, uzatılma veya kısaltılmalarından sonraki saniyeler içinde hemen hemen orijinal kasılma *gücüne* dönebilme yeteneğidir. Örneğin, mesanedeki sıvı hacminin aniden artmasına bağlı olarak mesane duvarı düz kasının gerilmesi, kesede aniden basınç artışına neden olur. Bununla birlikte, sonraki 15 saniye ile bir dakika arasında mesane duvarında gerim devam etse de, basınç hemen hemen başlangıçtaki düzeyine döner. Daha sonra, hacim başka bir basamak daha arttığında, tekrar aynı etki oluşur.

Bunun aksine, hacim aniden düştüğü zaman, basınç başlangıçta çok fazla düşer, fakat birkaç saniye veya dakikada ilk orijinal düzeyine döner. Bu fenomene *stres-gevşemesi* ve *ters stres-gevşemesi* denir. Bu, kısa zaman dilimleri dışında, içi boşluklu bir organın büyük hacim değişikliklerine rağmen lümenindeki basıncı uzun süre sabit düzeyde sürdürmesine izin vermesi nedeniyle önemlidir.

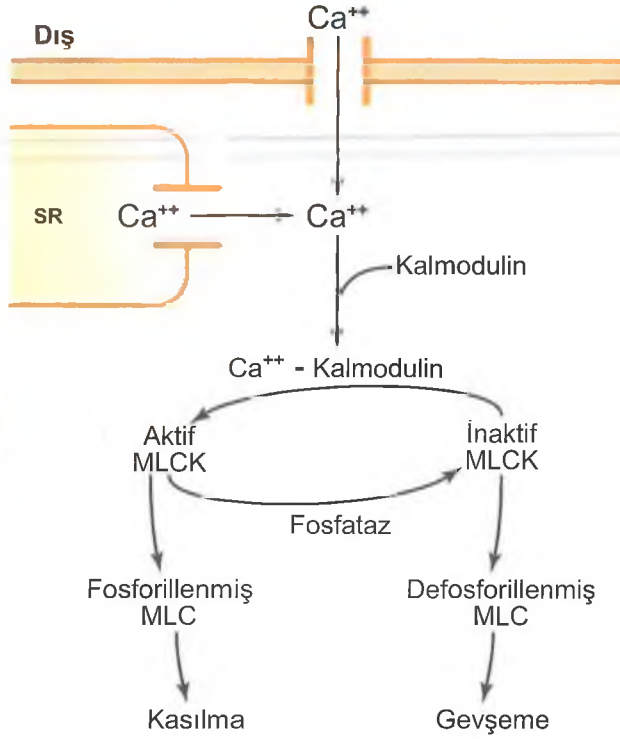
Kasılmanın Kalsiyum İyonları ile Düzenlenmesi

İskelet kasında olduğu gibi, çoğu düz kas kasılması için gerekli öncü uyarı hücre içi kalsiyum iyonlarındaki artıştır. Bu artış farklı tiplerdeki düz kaslarda düz kas lifinin sinirsel ya da hormonal yolla uyarılması, lifin gerilmesi veya lifin kimyasal çevresindeki değişikliklerle meydana gelebilir.

Ancak düz kasta, iskelet kas kasılmasını sağlayan kalsiyum iyonlarının aktifleştirdiği düzenleyici protein olan troponin bulunmaz. Onun yerine düz kas kasılması aşağıda anlatıldığı gibi çok farklı bir mekanizma ile uyarılır.

Kalsiyum İyonları Miyozin Kinaz Aktivasyonuna ve Miyozin Başının Fosforilasyonunu Sağlamak Üzere Kalmodulinle Birleşir. Düz kas hücreleri, troponin yerine çok miktarda *kalmodulin* adı verilen diğer bir düzenleyici protein içerirler (Şekil 8-3). Bu protein troponine benzese de, kasılmayı başlatma biçimi farklıdır. Kalmodulin bunu miyozin çapraz köprülerini aktive ederek yapar. Bu aktivasyon ve sonrasındaki kasılma, aşağıdaki sırayla meydana gelir.

1. Kalsiyum iyonları kalmoduline bağlanır.
2. Kalmodulin-kalsiyum kompleksi, fosforile edici bir enzim olan *miyozin hafif zincir kinazla* birleşerek onu aktive eder.
3. Her miyozin başının *düzenleyici zincir* denilen hafif zincirlerinden biri miyozin kinaza yanıt olarak fosforile olur. Bu zincir fosforile değilken, miyozin başı-



Şekil 8-3 Hücre zarındaki kanallardan veya sarkoplazmik retikulumdan (SR) hücre içine kalsiyum iyonu (Ca^{+2}) girdiğinde hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonu artar. Ca^{+2} kalmodule bağlanarak miyozin hafif zincir kinazı (MLCK) aktive eden Ca^{+2} -kalmmodulin kompleksini oluşturur. MLCK, miyozin hafif zinciri (MLC) fosforilleyerek düz kasta kasılmaya neden olur. Hücre dışına Ca^{+2} pompalanması ile Ca^{+2} konsantrasyonu azaldığında, süreç tersine çevrilir ve miyozin fosfatase MLC'den fosfatı ayırarak gevşemeye neden olur.

nın aktinle tutunma-ayrılma döngüsü oluşmaz. Fakat düzenleyici zincir fosforile olduğunda, baş aktin filamentin ile tekrarlayan bağlanma becerisi kazanarak araklı "çekme" sürecinin tüm döngüsü boyunca, aynı iskelet kasında olduğu gibi, kas kasılmasına neden olur.

Kasılmanın Durmasında Miyozin Fosfatase Önemlidir. Kalsiyum iyon konsantrasyonu kritik bir seviyenin altına düştüğünde, miyozin başının fosforilasyonu dışında, daha önce sözedilen olaylar otomatik olarak tersine döner. Bu tersine dönüş, düz kas hücre sitozolünde bulunan, düzenleyici hafif zincirden fosfatı ayıran *miyozin fosfatase* adlı başka bir enzime ihtiyaç gösterir (Şekil 8-3). Daha sonra döngü durur ve kasılma durur. Kasın gevşemesi için gerekli zaman, dolayısıyla, büyük ölçüde hücredeki aktif miyozin fosfatase miktarı ile belirlenir.

Mandal Fenomeninin Düzenlenmesi İçin Olası Mekanizma

Düz kasta mandal fenomeni önemli olduğundan ve birçok düz kas içeren organda çok fazla enerji harcanmadan

tonusun uzun süre devam ettirilmesine izin verdiğinden, onu açıklamak için birçok denemeler yapılmıştır. Öne sürülen birçok mekanizma arasında en basit olanı şudur.

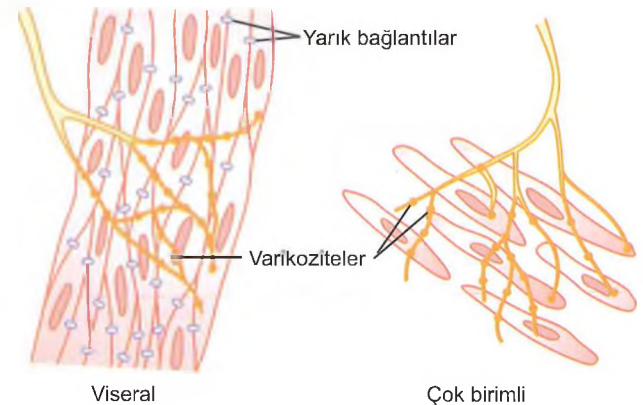
Miyozin kinaz ve miyozin fosfatase enzimlerinin ikisi de güçlü olarak aktive edildiğinde, miyozin başlarının döngü frekansı ve kasılma hızı büyük olur. Enzimlerin aktivasyonu azalırken döngü frekansı da azalır, fakat aynı zamanda bu enzimlerin aktivitelerinin ortadan kalkması miyozin başlarının döngüsel sürecin daha uzun bir kısmında aktin filamentlerine daha uzun süre tutulu kalmasına neden olur. Dolayısıyla, herhangi bir anda aktin filamentlerine tutulu baş sayısı çoktur. Aktine bağlı başların sayısı statik kasılma gücünü belirlediği için, gerim sürdürülür veya "mandallanır"; yine kas tarafından az enerji kullanılır çünkü bir başın ayrıldığı nadir durumlar dışında, ATP ADP'ye yıkılmaz.

Düz Kas Kasılmasının Sinirsel ve Hormonal Kontrolü

İskelet kas lifleri sadece sinir sistemi ile uyarılmalarına rağmen, düz kas pek çok sinyal tipiyle uyarılarak kasılabilir: sinir sinyalleri ile, hormonal uyarı ile, kasın gerilmesi ile ve diğer çeşitli yollar ile. Farklılığın başlıca nedeni, düz kas zarının kasılma işlemini başlatabilecek birçok reseptör protein tipi içermesidir. İskelet kasından diğer bir farkı da, başka reseptör proteinlerin düz kas kasılmasını inhibe etmesidir. Dolayısıyla bu bölümde, önce düz kas kasılmasının sinirsel kontrolünü daha sonra hormonal ve diğer kontrollerini tartışacağız.

Düz Kasın Sinir-Kas Kavşağı

Düz Kas Sinir-Kas Kavşağının Fizyolojik Anatomisi. İskelet kası liflerinde bulunan çok düzenli sinir-kas kavşağı düz kasta yoktur. Onun yerine, düz kası inerve eden *otonom sinir lifleri* Şekil 8-4'de görüldüğü gibi, genellikle



Şekil 8-4 Düz kasın inervasyonu.

bir kas lifi tabakasının üstünde yaygın olarak dallanır. Çoğu zaman bu lifler düz kas liflerinin hücre zarı ile doğrudan temas etmezler, onun yerine transmitter maddeleri kas hücrelerinden birkaç nanometreden birkaç mikrometreye varan uzaklıktan düz kası çevreleyen matrikse salgılayan *difüz bağlantılar* bulunur; daha sonra transmitter madde hücreye yayılır. Ayrıca, kas hücrelerinin birçok tabakasının olduğu yerlerde, sinir lifleri genellikle sadece dış tabakayı inerve eder. Kasın uyarılması aksiyon potansiyelinin kas kütlesinde bu dış tabakadan iç tabakalara doğru iletimi veya transmitter maddenin ilave difüzyonu ile yayılır.

Düz kas liflerini inerve eden aksonlar, iskelet kas liflerinin motor son plaktaki tipik dallanan ayak sonlanmasına da sahip değildir. Onun yerine ince terminal aksonlar pek çoğu eksenleri boyunca dağılan birçok genişlemelere (*varikozite*) sahiptir. Bu noktalarda *Schwann hücreleri* ile sarılan aksonlar kesintiye uğradığından, transmitter varikozitelerin duvarından salgılanabilir. Varikozitelerde iskelet kası son plağındaki gibi transmitter madde içeren veziküller vardır. Daima asetilkolin içeren iskelet kas kavşağındaki veziküllerin tersine, otonom sinir lifi sonlanmalarındaki veziküller bazı liflerde *asetilkolin*, diğerlerinde *norepinefrin* ve nadiren başka maddeler içerir.

Bazı nadir durumlarda, özellikle çok birimli düz kaslarda, varikoziteler aralarında en az 20-30 nanometrelilik genişlik kalacak şekilde kas hücresi zarı tarafından bölünmüştür - bu genişlik iskelet kas kavşağındaki sinaptik yarı genişliğiyle aynıdır. Bunlara *temas bağlantıları* denir ve iskelet kasının sinir-kas kavşağındaki gibi işlev görürler; bu düz kas liflerinin kasılma hızı difüz bağlantılarla uyarılan liflerinkinden oldukça hızlıdır.

Düz Kas Sinir-Kas Kavşağından Salgılanan Eksitator ve İnhibitör Transmitter Maddeler. Düz kası inerve eden otonomik sinirler tarafından salgılanan en önemli transmitter maddeler *asetilkolin* ve *norepinefrin*dir, fakat hiçbir zaman ikisi aynı sinir lifinden salgılanmaz. Asetilkolin bazı organların düz kas lifleri için eksitator, diğer organların düz kasları için ise inhibitördür. Bir kas lifini asetilkolin uyarıyorsa, kural olarak norepinefrin inhibe eder. Tersine, asetilkolin lifi inhibe ediyorsa, norepinefrin genellikle uyarır.

Fakat bu farklı yanıtların nedeni nedir? Bunun yanıtı, düz kası hem asetilkolin hem de norepinefrinin, kas hücre zarı yüzeyinde bulunan bir *reseptör protein* ile bağlanarak inhibe veya eksite etmesidir. Bazı reseptör proteinler *eksitator reseptörler* iken diğerleri *inhibitör reseptörler*dir. Dolayısıyla, reseptör tipi asetilkolinin mi yoksa norepinefrinin mi etkili olacağını ve buna bağlı olarak düz kasın inhibe mi yoksa eksite mi edileceğini belirler. Bu reseptörler otonom sinir sisteminin işlevleri ile ilişkili olan Bölüm 60'da daha detaylı olarak tartışılmıştır.

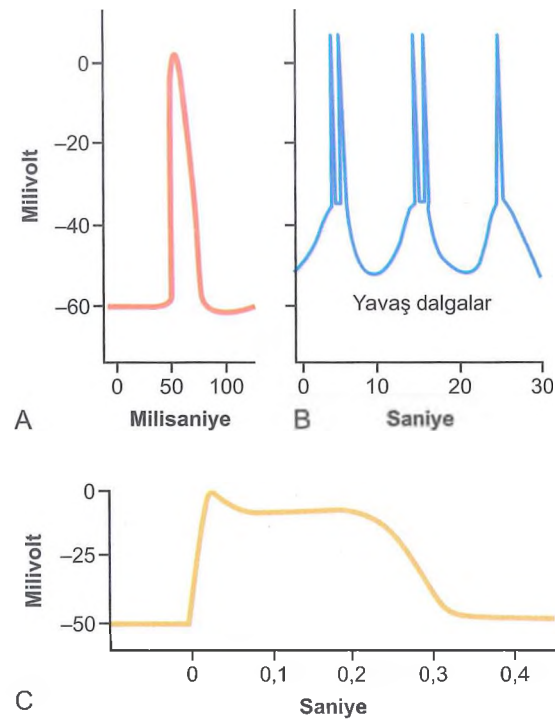
Düz Kasta Zar Potansiyelleri ve Aksiyon Potansiyelleri

Düz Kasta Zar Potansiyelleri. Düz kasta zar potansiyelinin nicel değeri kasın o andaki durumuna bağlıdır. Normal dinlenme halinde, hücre içi potansiyeli genellikle yaklaşık -50 ila -60 milivolt olup iskelet kasından yaklaşık 30 milivolt daha az negatiftir.

Üniter Düz Kasta Aksiyon Potansiyelleri. Üniter düz kasta (örneğin viseral kas) aksiyon potansiyeli iskelet kasındakiyle aynı biçimde oluşur. Bir sonraki kısımda belirtildiği gibi, çok birimli düz kas liflerinin çoğunda ise genellikle meydana gelmez.

Viseral düz kasın aksiyon potansiyelleri iki biçimde meydana gelir: (1) dikensi potansiyeller veya (2) platolu aksiyon potansiyelleri.

Dikensi Potansiyeller. Çoğu üniter düz kas tipinde iskelet kasında görülen tipik dikensi aksiyon potansiyelleri oluşmaktadır. Bu tip aksiyon potansiyelinin süresi Şekil 8-5A'da görüldüğü gibi 10-50 milisaniyedir. Bu tip aksiyon potansiyelleri aşağıda tartışıldığı gibi, elektrik uyarısı ile, hormonların düz kasa etkisi ile, sinir liflerinden transmitter maddelerin etkisi ile, germe ile veya kas



Şekil 8-5 A, Bir dış uyarı ile meydana getirilmiş tipik düz aksiyon potansiyeli (dikensi potansiyel). B, İnce bağırsak duvarının düz kasında spontan olarak meydana gelen yavaş ritmik elektriksel dalgalar tarafından oluşturulan tekrarlanan dikensi potansiyeller. C, Uterus düz kas lifinden kaydedilen platolu aksiyon potansiyeli.

lifinin kendisinde spontan üretimi ile gibi birçok yol ile ortaya çıkarılabilir.

Platolu Aksiyon Potansiyelleri. Şekil 8-5C'de bir düz kasın platolu aksiyon potansiyeli görülmektedir. Bu aksiyon potansiyelinin başlangıcı tipik dikensi potansiyel ile aynıdır. Ancak, kas lifi zarı hızlı repolarize olacak yerde, repolarizasyon birkaç yüzden 1000 milisaniyeye (1 saniye) kadar gecikir. Plato, üretir, bazı durumlarda uterus ve bazı tipteki damar düz kasları gibi düz kas lifi tiplerinde meydana gelen uzun süreli kasılmanın oluşabilmesinde önemlidir (Aynı zamanda bu aksiyon potansiyeli tipi Bölüm 9 ve 10'da tartışıldığı gibi, uzun kasılma süresi olan kalp kası liflerinde de görülür).

Düz Kas Aksiyon Potansiyellerinin Oluşmasında Kalsiyum Kanalları Önemlidir. Düz kas hücre zarı, iskelet kasından çok daha fazla voltaj-kapılı kalsiyum kanallarına, fakat daha az voltaj-kapılı sodyum kanallarına sahiptir. Dolayısıyla, çoğu düz kasta aksiyon potansiyeli oluşumunda sodyumun katkısı azdır. Onun yerine, aksiyon potansiyelinden başlıca sorumlu olan, kalsiyum iyonlarının lifin içine akımıdır. Bu, olay sinir lifleri ve iskelet kas liflerindeki sodyum kanalları gibi kendini yenileyici biçimde ortaya çıkar. Ancak, kalsiyum kanalları sodyum kanallarından çok daha yavaş açılır ve üstelik onlardan daha uzun süre açık kalır. Bazı düz kas liflerinin uzamış platolu aksiyon potansiyellerinden büyük ölçüde bu olay sorumludur.

Aksiyon potansiyeli sırasında hücrelere kalsiyum girişinin diğer bir önemli özelliği de, hücre içine giren kalsiyumun düz kas kasılma mekanizmasını doğrudan etkileyerek kasılmaya neden olmasıdır. Dolayısıyla kalsiyum bir defada iki iş görür.

Üniter Düz Kasta Yavaş Dalga Potansiyelleri Spontan Aksiyon Potansiyeli Oluşumuna Yol Açabilir. Bazı düz kaslar kendi kendini uyabilirler. Yani dışarıdan bir uyarı olmadan düz kas hücreleri içinde kendi kendine aksiyon potansiyelleri doğabilir. Bu durum, çoğu kez zar potansiyelinin basit *yavaş dalga ritmi* ile ilişkilidir. Bağırsağın viseral düz kasındaki tipik bir yavaş dalga Şekil 8-4B'de gösterilmiştir. Yavaş dalganın kendisi bir aksiyon potansiyeli değildir. Yani, kas lifinin zarı boyunca yayılan kendini yenileyen bir işlem değildir. Onun yerine, kas kütesini oluşturan düz kas liflerinin yerel bir özelliğidir.

Yavaş dalga ritminin nedeni bilinmemektedir. Bunun, yavaş dalgaların, pozitif iyonların (olasılıkla sodyum iyonlarının) kas lifi zarından dışarı doğru pompalanmasında artma ve azalmaya bağlı olduğu; yani eğer sodyum hızlı pompalanırsa zar potansiyelinin daha negatif hale

gelmesi ve pompa daha az aktif olduğunda negatifliğinin azalmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. İyon kanallarının geçirgenliğinin ritmik olarak artıp azaldığı şeklinde diğer bir düşünce de vardır.

Yavaş dalgaların önemi, yeterince güçlü olduklarında aksiyon potansiyellerini başlatabilmeleridir. Yavaş dalgaların kendileri kas kasılmasına neden olamaz. Fakat hücre zarı içindeki negatif yavaş dalga potansiyeli pozitif yönde -60 milivolt'dan yaklaşık -35 milivolt'un üzerine (çoğu viseral düz kasta aksiyon potansiyeli oluşturabilecek yaklaşık eşik) çıktığı zaman aksiyon potansiyeli doğar, kas kütesinde yayılır ve kasılma meydana gelir. Bu etki Şekil 8-5B'de her yavaş dalga tepesinde bir veya daha fazla aksiyon potansiyelinin meydana gelişini göstermektedir. Düz kas kütesindeki bu tekrarlayan aksiyon potansiyelleri serisi ritmik kasılmalara yol açar. Dolayısıyla, yavaş dalgalara *pacemaker dalgaları* denir. Bölüm 62'de bu pacemaker aktivite tipinin bağırsağın ritmik kasılmalarını kontrol ettiğini görüyoruz.

Viseral Düz Kasın Gerilme İle Uyarılması. Viseral (üniter) düz kas yeterince gerildiğinde, genellikle spontan aksiyon potansiyelleri meydana gelir. Bunlar (1) normal yavaş dalga potansiyelleri ve (2) bizzat gerilmeye bağlı olarak zar potansiyelinin negatifliğinde meydana gelen azalmanın birleşiminin sonucudur. Bağırsak duvarının gerilmeye karşı oluşan bu yanıtı, aşırı gerilme durumunda otomatik ve ritmik olarak kasılma şeklindedir. Örneğin, bağırsak içerikle fazla dolduğu zaman yerel otomatik kasılmalar, çok dolu olan bağırsak içeriğini, sıklıkla anüs yönünde uzaklaştıracak peristaltik dalgaların başlamasını sağlar.

Çok Birimli Düz Kasın Aksiyon Potansiyelleri Olmadan Depolarizasyonu

Çok birimli düz kas lifleri (gözün iris kası veya her bir kılta bulunan piloerektör kas gibi) normalde başlıca sinir uyarılarına yanıt olarak kasılır. Sinir sonlanmaları bazı çok birimli düz kaslarda asetilkolin, diğerlerinde norepinefrin salgılar. Her iki durumda da, transmitter maddeler düz kas zarında depolarizasyona neden olur ve bu da kasılma meydana getirir. Genellikle aksiyon potansiyelleri meydana gelmez; bunun nedeni, liflerin aksiyon potansiyeli oluşturamayacak kadar küçük olmalarıdır. (*Viseral üniter düz kasta* aksiyon potansiyeli doğduğunda, kendi kendine yayılan aksiyon potansiyeli ortaya çıkmadan önce 30-40 düz kas lifi aynı anda depolarize olmalıdır.) Ancak, küçük düz kas hücrelerinde, aksiyon potansiyeli olmadan bile, sinir transmitter maddesi ile oluşturulan yerel depolarizasyon (*kavşak potansiyeli* de denir) "elektrotonik" olarak bütün lifte yayılır ve kas kasılması için gerekli olan tek şey budur.

Yerel Doku Faktörleri ve Hormonların Aksiyon Potansiyeli Olmadan Düz Kas Kasılmasına Neden Olan Etkileri

Olasılıkla tüm düz kas kasılmasının yarısı, aksiyon potansiyelleri ile değil, düz kasın kasılabilir birimlerine doğrudan etki eden uyarıcı faktörler ile başlatılır. Sinirsel olmayan ve aksiyon potansiyeli doğurmayan uyarıcı faktörlerin iki tipi sıklıkla (1) yerel kimyasal doku faktörleri ve (2) çeşitli hormonları içerir.

Yerel Kimyasal Doku Faktörlerine Yanıt Olarak Düz Kasın Kasılması. Bölüm 17'de arteriyoller, metarteriyoller ve prekapiller sfinkterlerin kasılmasının kontrolünü tartıştık. Bu damarlardan en küçük olanların siniri yoktur veya azdır. Ancak düz kas kasılmaya yatkındır, kendisini çevreleyen interstisyel sıvıdaki yerel kimyasal şartlardaki değişikliklere hızla yanıt verir.

Normal dinlenme durumunda bu küçük kan damarlarının pek çoğu kasılı haldedir. Fakat dokuya fazladan kan akımı gerektiğinde pek çok faktör damar duvarını gevşetebilir, böylelikle akımda artış sağlanır. Bu yolla, güçlü bir yerel geribildirim kontrol sistemi doku alanına bölgesel kan akımını düzenler. Bazı özel kontrol faktörleri şunlardır:

1. Dokularda yerel oksijen eksikliği düz kasta gevsemeye ve dolayısıyla vazodilatasyona neden olur.
2. Aşırı karbondioksit vazodilatasyona sebep olur.
3. Hidrojen iyon konsantrasyonunun artması vazodilatasyona neden olur.

Adenozin, laktik asit, potasyum iyonlarının artması, kalsiyum iyon konsantrasyonunun azalması ve vücut sıcaklığının artması yerel vazodilatasyona neden olabilir.

Hormonların Düz Kas Kasılmasına Etkileri. Dolaşımdaki hormonların çoğu, düz kas kasılmasını bir dereceye kadar etkiler ve bazılarının etkileri belirgindir. En önemlileri arasında *norepinefrin*, *epinefrin*, *asetilkolin*, *anjyotensin*, *endotelin*, *vazopresin*, *oksitosin*, *serotonin* ve *histamin* bulunmaktadır.

Bir hormon için kas hücre zarında *hormon-kapılı uyarıcı reseptörler* bulunuyorsa, o hormon düz kasta kasılmaya neden olur. Tersine, eğer zarda uyarıcı reseptörlerden çok *inhibitör reseptörler* varsa, hormon inhibisyona neden olur.

Hormonlar veya Yerel Doku Faktörleri ile Düz Kasın Uyarılma veya İnhibe Olma Mekanizmaları. Düz kas zarındaki bazı hormon reseptörleri sodyum veya kalsiyum iyon kanallarını açarlar ve sinirsel uyarıdan sonra olduğu gibi zarı depolarize ederler. Bazen aksiyon potansiyelleri oluşur veya meydana gelmiş olan aksiyon potansiyelleri artırılabilir. Diğer durumlarda, aksiyon potansiyeli olmadan depolarizasyon meydana gelir ve bu depolarizasyon kasılmayı sağlayan kalsiyum iyonlarının hücre içine girişine olanak verir.

Bunun aksine, eğer hormon (veya diğer doku faktörü) *sodyum ve kalsiyum kanallarını kapatarak* bu pozitif iyonların girişini önlerse inhibisyon oluşur; inhibisyon aynı zamanda normalde kapalı olan *potasyum kanallarının açılması* sonucunda pozitif potasyum iyonlarının hücre dışına difüzyonu ile de oluşur. Bu olayların her ikisi de kas kasılmasını güçlü bir şekilde inhibe eden *hiperpolarizasyon* durumuna neden olur; bu durumda kas hücresi içindeki negatiflik derecesi artmıştır.

Bazen düz kas kasılması veya inhibisyonu zar potansiyelinde herhangi bir değişiklik olmadan hormonlarla başlatılabilir. Bu durumda hormon herhangi bir iyon kanalını açmadan fakat onun yerine hücre içi sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum iyonlarının serbestlenmesi gibi internal bir değişikliğe neden olan bir zar reseptörünü aktive edebilir; kalsiyum da sonra kasılmayı uyarır. Hücre zarında *adenilat siklaz* veya *guanilat siklaz* enzimlerini uyararak kasılmayı inhibe eden başka reseptör mekanizmaları da bilinmektedir; reseptörlerin hücre içine uzanan parçaları bu enzimlere bağlanarak hücre içinde *ikinci haberciler* adı verilen *siklik adenozin monofosfat* (cAMP) veya *siklik guanozin monofosfat* (cGMP) oluşumuna neden olur. cAMP veya cGMP'nin dolaylı olarak kasılmayı inhibe eden çeşitli enzimlerin fosforilasyon derecesini değiştirmek gibi pek çok etkileri vardır. Kalsiyum iyonlarını sarkoplazmadan sarkoplazmik retikuluma pompalayan pompa kadar hücreden dışarı çıkaran hücre zarı pompası da aktive edilir; bu etkiler sarkoplazmadaki kalsiyum iyon konsantrasyonunu azaltarak kasılmayı inhibe eder.

Düz kaslar farklı hormonlara, nörotransmitterlere ve diğer maddelere yanıt olarak kasılma veya gevşemenin başlatılması açısından önemli farklılıklar gösterirler. Bazı örneklerde, aynı madde farklı bölgelerdeki düz kasların kasılmasına ya da gevşemesine neden olabilir. Örneğin, norepinefrin bağırsakta düz kas kasılmasını inhibe ederken kan damarlarındaki düz kasların kasılmasını uyarır.

Kasılmaya Neden Olan Kalsiyum İyonlarının Kaynağı Olarak Hücre Zarı ve Sarkoplazmik Retikulum

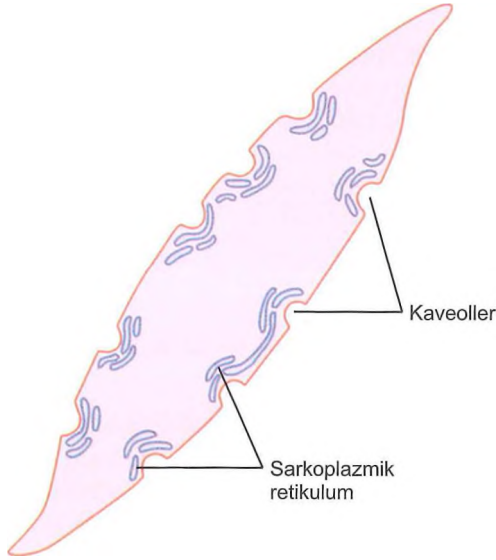
Düz kasta kasılma işlemi, iskelet kasındaki gibi, kalsiyum iyonları ile etkinleşmesine rağmen, kalsiyum iyonlarının kaynağı farklıdır. Önemli bir farklılık, iskelet kas kasılmasında hemen hemen bütün kalsiyum iyonlarının kaynağı olan sarkoplazmik retikulumun, pek çok düz kasta çok az gelişmiş olmasıdır. Onun yerine, kasılmaya neden olan kalsiyum iyonlarının hemen hepsi aksiyon potansiyeli veya diğer uyarılar sırasında hücre dışı sıvısından kas hücresi içine girer. Böylece, hücre dışı sıvısında 10^{-3} molardan fazla olan kalsiyum iyon konsantrasyonu, düz kas hücresi içindeki 10^{-7} molara göre daha yüksektir; bu durum kalsiyum kanallarının açılarak kalsiyum iyonlarının hücre dışı sıvıdan hücre içine hızla difüzyonuna neden olur. Bu difüzyonun olabilmesi için gereken süre genellikle 200-300 milisaniyedir ve buna kasılma başlamadan

önceki *latent dönem* denir. Bu latent dönem düz kasta, iskelet kası kasılmasından yaklaşık 50 kat daha uzundur.

Düz Kas Sarkoplazmik Retikulumunun Rolü. Şekil 8-6'da bazı büyük düz kas hücrelerindeki hücre zarına yakın uzanan az gelişmiş sarkoplazmik tübüller görülmektedir. Hücre zarının *kaveol* denen küçük girintileri bu tübüllerin yüzeyine bitişiktir. Kaveollerin iskelet kasındaki transvers tübül sisteminin gelişmemiş bir eşdeğeri olduğu düşünülmektedir. Kaveollerde bir aksiyon potansiyeli yayıldığı zaman, iskelet kasında transvers tübüllerin longitudinal sarkoplazmik retikulumdan kalsiyumun serbestlenmesine neden olması gibi, bunların da bitişik sarkoplazmik tübüllerden kalsiyum iyon serbestlenmesini uyardığına inanılmaktadır. Genelde, düz kas lifinde sarkoplazmik retikulum ne kadar gelişkinse kas o kadar hızlı kasılır.

Düz Kas Kasılması Hücre dışı Sıvının Kalsiyum İyon Konsantrasyonuna Bağlıdır. Hücre dışı sıvının kalsiyum iyon konsantrasyonu normalde iskelet kasının kasılma gücüne çok az etki etmesine rağmen, bu çoğu düz kas için geçerli değildir. Hücre dışı sıvının kalsiyum iyon konsantrasyonu normalin 1/3 ile 1/10'una düştüğünde, düz kas kasılması genellikle durur. Dolayısıyla, düz kas kasılmasının gücü genellikle hücre dışı sıvının kalsiyum iyon konsantrasyonuna yüksek oranda bağlıdır.

Düz Kas Gevşemesinde Bir Kalsiyum Pompası Gereklidir. Düz kasın kasıldıktan sonra gevşemesi için kal-



Şekil 8-6 Büyük bir düz kas lifinde sarkoplazmik tübüllerin *kaveol* denen hücre zarı girintileri ile ilişkisi görülmüyor.

siyum iyonlarının hücre içi sıvıdan uzaklaştırılması gerekir. Bu uzaklaştırma, kalsiyum iyonlarını düz kas lifinde hücre dışı sıvıya veya eğer varsa, sarkoplazmik retikulum pompalayan bir *kalsiyum pompası* ile yapılır. Bu pompa iskelet kasındaki hızlı etkili sarkoplazmik retikulum pompası ile karşılaştırıldığında yavaş etkilidir. Bu nedenle, tek bir düz kas kasılması sıklıkla iskelet kasındaki gibi saniyenin onda veya yüzde biri gibi değil saniyeler boyunca sürer.

Kaynaklar

Also see references for Chapters 5 and 6.

Andersson KE, Arner A: Pharmacology of the lower urinary tract: basis for current and future treatments of urinary incontinence, *Physiol Rev* 84:935, 2004.

Berridge MJ: Smooth muscle cell calcium activation mechanisms, *J Physiol* 586:5047, 2008.

Blaustein MP, Lederer WJ: Sodium/calcium exchange: its physiological implications, *Physiol Rev* 79:763, 1999.

Cheng H, Lederer WJ: Calcium sparks, *Physiol Rev* 88:1491, 2008.

Davis MJ, Hill MA: Signaling mechanisms underlying the vascular myogenic response, *Physiol Rev* 79:387, 1999.

Drummond HA, Grifoni SC, Jernigan NLA: New trick for an old dogma: ENaC proteins as mechanotransducers in vascular smooth muscle, *Physiology (Bethesda)* 23:23, 2008.

Harnett KM, Biancani P: Calcium-dependent and calcium-independent contractions in smooth muscles, *Am J Med* 115(Suppl 3A):24S, 2003.

Hilgers RH, Webb RC: Molecular aspects of arterial smooth muscle contraction: focus on Rho, *Exp Biol Med* (Maywood) 230:829, 2005.

House SJ, Potier M, Bisailon J, Singer HA, Trebak M: The non-excitable smooth muscle: calcium signaling and phenotypic switching during vascular disease, *Pflugers Arch* 456:769, 2008.

Huizinga JD, Lammers WJ: Gut peristalsis is governed by a multitude of cooperating mechanisms, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 296:G1, 2009.

Kuriyama H, Kitamura K, Itoh T, Inoue R: Physiological features of visceral smooth muscle cells, with special reference to receptors and ion channels, *Physiol Rev* 78:811, 1998.

Morgan KG, Gangopadhyay SS: Cross-bridge regulation by thin filament-associated proteins, *J Appl Physiol* 91:953, 2001.

Somlyo AP, Somlyo AV: Ca^{2+} sensitivity of smooth muscle and nonmuscle myosin II: modulated by G proteins, kinases, and myosin phosphatase, *Physiol Rev* 83:1325, 2003.

Stephens NL: Airway smooth muscle, *Lung* 179:333, 2001.

Touyz RM: Transient receptor potential melastatin 6 and 7 channels, magnesium transport, and vascular biology: implications in hypertension, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 294:H1103, 2008.

Walker JS, Wingard CJ, Murphy RA: Energetics of crossbridge phosphorylation and contraction in vascular smooth muscle, *Hypertension* 23:1106, 1994.

Wamhoff BR, Bowles DK, Owens GK: Excitation-transcription coupling in arterial smooth muscle, *Circ Res* 98:868, 2006.

Webb RC: Smooth muscle contraction and relaxation, *Adv Physiol Educ* 27:201, 2003.

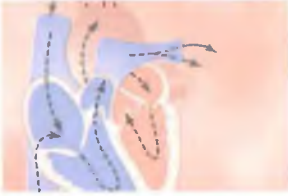
III

ÜNİTE

Kalp

9. Kalp Kası; Bir Pompa Olarak Kalp ve Kalp Kapaklarının İşlevi
10. Kalbin Ritmik Uyarılması
11. Normal Elektrokardiyogram
12. Kalp Kası ve Koroner Kan Akımı Bozukluklarının Elektrokardiyoğrafiye Dayalı Yorumu: Vektörlerle Hesaplamalar
13. Kardiyak Aritmiler ve Elektrokardiyoğrafik Yorumu

Kalp Kası; Bir Pompa Olarak Kalp ve Kalp Kapaklarının İşlevi



Bu bölümde, kalp ve dolaşım sistemini tartışmaya başlıyoruz. Kalp, Şekil 9-1'de gösterildiği gibi, aslında iki ayrı pompadan oluşur: akciğerlere kan pompalayan *sağ kalp* ve çevre organlara kan pompalayan *sol kalp*.

Bu kalplerin her biri, bir *atriyum* ve bir *ventrikül*den oluşan iki bölmeli bir atım pompasıdır. Her atriyum, ventrikül için zayıf bir ön-pompa işlevi görür ve kanın ventriküllere hareketine yardımcı olur. Daha sonra, ventriküller kanı (1) sağ ventrikülden pulmoner dolaşıma ya da (2) sol ventrikülden perifer dolaşıma gönderen ana pompalama kuvvetini sağlarlar.

Kalpdeki özel mekanizmalar, kalbin ritmik atımlarına neden olacak şekilde aksiyon potansiyellerini kalp kasının her yerine ileterek kalp kasılmalarının düzenli ve sürekli olarak tekrarlaması anlamına gelen *kalbin ritmikliğini* sağlarlar. Bu ritmik düzenleme sistemi Bölüm 10'da anlatılmıştır. Bu bölümde, kalp kasının özgül niteliklerinden başlayarak, kalbin bir pompa olarak nasıl çalıştığı anlatılmaktadır.

Kalp Kasının Fizyolojisi

Kalp başlıca üç tip kalp kasından meydana gelir. Bunlar, *atriyum kası*, *ventrikül kası*, özelleşmiş *uyarıcı ve iletici kas* lifleridir. Atriyum ve ventrikül kasları, kasılma süresinin daha uzun olması dışında, iskelet kasına oldukça benzer şekilde kasılırlar. Özelleşmiş uyarı ve iletici lifleri ise, çok az miktarda kasılabilir fibril içermeleri nedeniyle yalnızca belli belirsiz kasılırlar. Bunun yerine ya aksiyon potansiyeli biçiminde otomatik ve ritmik elektriksel ateşlemeler sergileyerek ya da aksiyon potansiyellerini kalbin her yerine ileterek kalbin ritmik olarak atmasını düzenleyen bir uyarı sistemi sağlarlar.

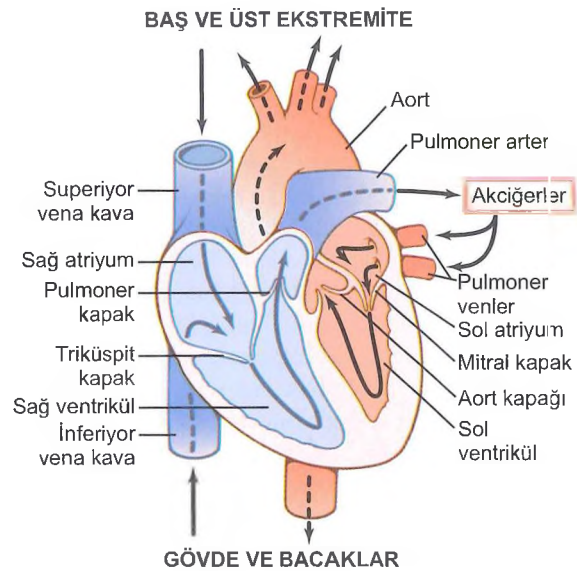
Kalp Kasının Fizyolojik Anatomisi

Şekil 9-2, kalp kasının bölünen, bir araya gelen ve tekrar ayrılan kalp kası liflerinin, dantel işine benzer şekilde düzenlendiği tipik histolojisini göstermektedir. Kalp kasının tipik bir iskelet kası gibi *çizgili* olduğu da bu görünümünden

hemen anlaşılmaktadır. Dahası, kalp kası, iskelet kasındaki kilerin hemen hemen aynı olan *aktin* ve *miyozin iplikçikleri* içeren tipik miyofibrillere sahiptir. Bu iplikçikler yan yana dizilmişlerdir ve kasılma sırasında, iskelet kasında olduğu gibi, birbirleri üzerinde kayarlar (Bkz. Bölüm 6). Ancak, göreceğimiz gibi kalp kası, başka bakımlardan iskelet kasından oldukça farklıdır.

Sinsityum Olarak Kalp Kası. Şekil 9-2'de kalp kası liflerini enine kestiği görülen koyu alanlara *interkale disk* adı verilir. Bunlar aslında, kalp kası hücrelerini birbirinden ayıran hücre zarlarıdır. Yani, kalp kası lifleri, birbirine seri ve paralel bağlanmış çok sayıda ayrı hücreden meydana gelirler.

Hücre zarları interkale disklerde birbirleriyle kaynaşarak geçirgen "haberleşen" bağlantıları (yarık bağlantı) oluştururlar. Bu bağlantılar iyonların hızla difüze olmalarına izin verirler. Dolayısıyla, işlevsel bir bakış açısıyla, iyonlar kalp kası liflerinin uzun eksenini boyunca hücre içi sıvısında kolaylıkla hareket ederler, böylece aksiyon potansiyelleri interkale diskleri geçerek bir kalp



Şekil 9-1 Kalbin yapısı ve kanın kalbin bölümleri ile kalp kapaklarından geçerken izlediği yol.



Şekil 9-2 Kalp kası liflerinin birbirleriyle bağlantılı "sinsityal" yapısı.

kası hücrelerinden bir sonrakine kolaylıkla ilerlerler. Pek çok kalp kası hücrelerinden meydana gelen bir *sinsityum* olan kalp kasında, hücreler birbirlerine o şekilde bağlanmışlardır ki, hücrelerden biri uyarılınca, aksiyon potansiyeli tüm ara bağlantılar boyunca hücreden hücreye geçerek hücrelerin tümüne yayılır.

Kalp aslında iki sinsityumdan meydana gelir: iki atriyumun duvarlarını oluşturan *atriyum sinsityumu* ve iki ventrikülün duvarlarını oluşturan *ventrikül sinsityumu*. Atriyumlar ve ventriküller arasındaki atriyovertriküller (A-V) kapak açıklıklarını çevreleyen fibröz doku, atriyumları ventriküllerden ayırır. Potansiyeller normalde, atriyum sinsityumundan ventrikül sinsityumuna doğrudan bu fibröz dokunun içinden iletilmezler. Bunun yerine yalnızca A-V demeti adı verilen özelleşmiş bir ileti sistemi aracılığıyla iletilirler. A-V demeti, çapları birkaç milimetre olan ve Bölüm 10'da ayrıntılarıyla tartışılan bir ileti lifleri demetidir.

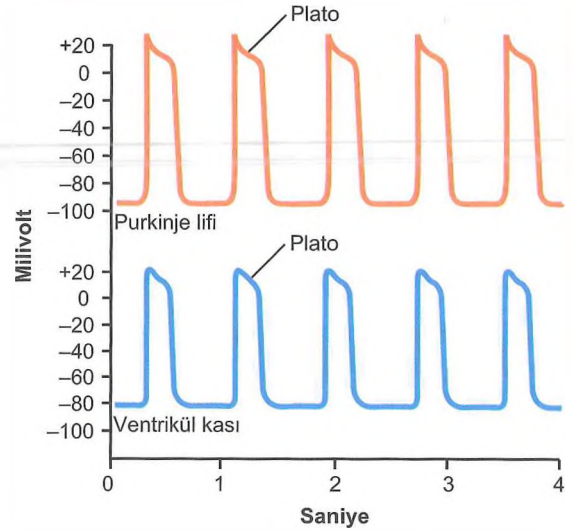
Kalbin bu iki işlevsel sinsityuma ayrılmış olması sayesinde atriyumlar ventriküllerden kısa bir süre önce kasılırlar ve bu da kalbin pompa etkinliği için önemlidir.

Kalp Kasında Aksiyon Potansiyelleri

Şekil 9-3'deki alt kayıttan gösterilen *aksiyon potansiyeli* bir ventrikül kasından kaydedilmiş olup, yaklaşık 105 milivolttur. Yani, her atım sırasında hücre içi potansiyeli, atımlar arasında yaklaşık -85 milivolt olan çok negatif bir değerin üzerine çıkarak, düşük bir pozitif değer olan yaklaşık +20 milivolta ulaşır. Başlangıçtaki *dikensi potansiyel*'den sonra zar, yaklaşık 0,2 saniye süreyle depolarize kalarak, şekilde de görüldüğü gibi, bir *plato* oluşturur. Platonun sonunda ani repolarizasyon olur. Aksiyon potansiyelinde bu platonun varlığı, ventrikül kasılmasının kalp kasında iskelet kasındakine kıyasla 15 kez daha uzun sürmesine neden olur.

Uzun Aksiyon Potansiyeli ve Platonun Nedeni Nedir?

Bu noktada şu soruları yöneltmeliyiz. Neden kalp kasının aksiyon potansiyeli bu kadar uzun sürer ve neden iskelet kasında değil de kalp kasında bir plato vardır? Bu soruların temel biyofiziksel yanıtları Bölüm 5'de verilmiştir, fakat burada da özetlenmelerinde yarar vardır.



Şekil 9-3 Bir Purkinje lifi ve bir ventrikül kası lifinden mikroeletrotlarla kaydedilmiş ritmik aksiyon potansiyelleri (milivolt olarak ifade edilmiştir).

Kalp ve iskelet kası zarlarının özellikleri arasındaki en az iki temel farklılık, kalp kasında aksiyon potansiyelinin uzun sürmesinden ve platonun oluşmasından sorumludur. Birincisi, *iskelet kasındaki aksiyon potansiyeli* neredeyse tamamen, çok büyük miktarlarda sodyum iyonunun hücre dışı sıvıdan iskelet kası lifine girmesine izin veren çok sayıda *hızlı sodyum kanalının* aniden açılması ile meydana gelir. Bu kanallara "hızlı" kanallar denilir, çünkü yalnızca birkaç 1/1.000 saniye süresince açık kalır ve sonra aniden kapanırlar. Kanallar kapandıktan sonra repolarizasyon başlar ve bir başka 1/1.000 saniye veya daha uzun bir süre içerisinde aksiyon potansiyeli son bulur.

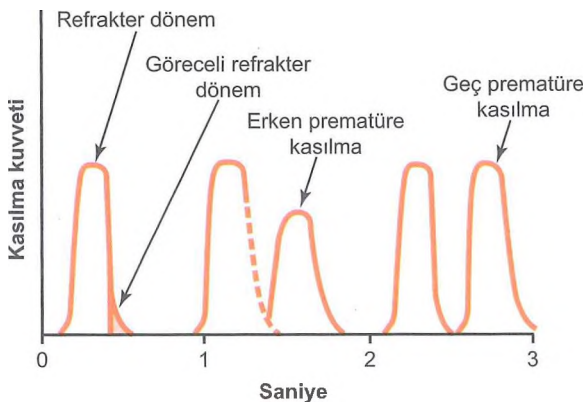
Kalp kasında, aksiyon potansiyeli iki tür kanalın açılması ile meydana gelir: (1) iskelet kasındakilerin aynı olan *hızlı sodyum kanalları*, (2) tamamen ayrı bir grup kanal olan *yavaş kalsiyum kanalları*, ki bunlara *kalsiyum-sodyum kanalları* da denir. Bu ikinci gruptaki kanallar daha yavaş açıldıkları için, daha da önemlisi birkaç 1/10 saniye açık kaldıkları için hızlı sodyum kanallarından farklıdır. Bu süre içinde çok büyük miktarlarda kalsiyum ve sodyum iyonu, bu kanallardan geçerek kalp kası lifinin içine akarlar. Bu akış, uzun süreli bir depolarizasyon sağlayarak aksiyon potansiyelindeki *platoyu* oluşturur. Dahası, plato evresinde giren kalsiyum iyonları, kas kasılması sürecini başlatırlar. İskelet kasının kasılmasını sağlayan kalsiyum iyonları ise hücre içindeki sarkoplazmik retikulumdan gelir.

Hem aksiyon potansiyelinin uzamasına hem de platonun oluşmasına neden olan, kalp kası ve iskelet kası arasındaki ikinci temel işlevsel farklılık şudur; aksiyon potansiyelinin başlamasından hemen sonra kalp kası zarının potasyum geçirgenliği yaklaşık beşte birine kadar *azalır*, ki bu iskelet kasında gözlenmeyen bir etkidir. Potasyum geçirgenliğindeki bu azalma, aşırı miktarda kalsiyumun

yukarıda belirtilen kalsiyum kanallarından hücre içine akmasına bağlı olabilir. Nedeni ne olursa olsun, potasyum geçirgenliğinin azalması, artı yüklü potasyum iyonlarının hücre dışına akışını aksiyon potansiyelinin platosu sırasında önemli derecede azaltarak aksiyon potansiyeli voltajının erkenden dinlenme düzeyine dönmesini engeller. Yavaş kalsiyum-sodyum kanalları 0,2-0,3 saniyenin sonunda kapanınca, kalsiyum ve sodyum iyonlarının hücre içine akışı durur, zarın potasyum iyonlarına geçirgenliği de hızla artar. Lif hızla potasyum kaybedince, zar potansiyeli derhal dinlenme düzeyine döner, böylece aksiyon potansiyeli son bulur.

Kalp Kasında Sinyal İletiminin Hızı. Uyarıcı aksiyon potansiyeli sinyalinin hem *atriyum* hem de *ventrikül kasının lifleri* boyunca iletilme hızı, yaklaşık 0,3-0,5 m/sn ya da çok kalın sinir liflerindeki hızın yaklaşık 1/250'si kadar ve iskelet kası liflerindeki hızın yaklaşık 1/10'u kadardır. Kalbin özelleşmiş ileti sisteminin çoğu bölümünde (*Purkinje liflerinde*) ileti hızı 4 m/sn kadar büyük olabilir. Bu da Bölüm 10'da açıklandığı gibi, uyarıcı sinyallerin kalbin çeşitli bölümlerine uygun bir hızda iletilmesini sağlar.

Kalp Kasında Refrakter Dönem. Kalp kası, bütün uyandırılabilir dokular gibi, aksiyon potansiyeli sırasında yeniden uyarılırsa cevap vermez. Dolayısıyla, kalbin yanıtsız dönemi, Şekil 9-4'ün solunda da görüldüğü gibi, kalp kasının daha önce uyarılmış bir bölgesinin normal bir kalp uyarısı ile yeniden uyarılmasının mümkün olmadığı zaman aralığıdır. Ventrikülün normal cevapsız dönemi 0,25-0,30 saniye olup, uzun platolu aksiyon potansiyelinin süresi kadardır. Buna ek olarak, yaklaşık 0,05 saniye süren bir *göreceli refrakter dönem* de vardır. Bu süre içerisinde kası uyarmak normalden daha zordur, fakat Şekil 9-4'ün ikinci örneğindeki erken "prematüre" kasılmada görüldüğü gibi, çok kuvvetli uyarıcı sinyaller ile yine de kas uyarılabilir. Atriyum kasının yanıtsız dönemi ventrikülünkinden çok daha kısadır (atriyumlarda yaklaşık 0,15 saniyeye karşılık ventriküllerde 0,25-0,30 saniye).



Şekil 9-4 Kalbin ventrikül kasının kasılma kuvveti, aynı zamanda refrakter dönem ile göreceli refrakter dönemin süreleri ve prematüre kasılmanın etkisi gösterilmektedir. İskelet kasından farklı olarak, prematüre kasılmaların dalga sumasyonuna yol açmadığına dikkat ediniz.

Uyarılma-Kasılma Eşleşmesi- Kalsiyum İyonlarının ve *Transvers Tübüllerin* İşlevi

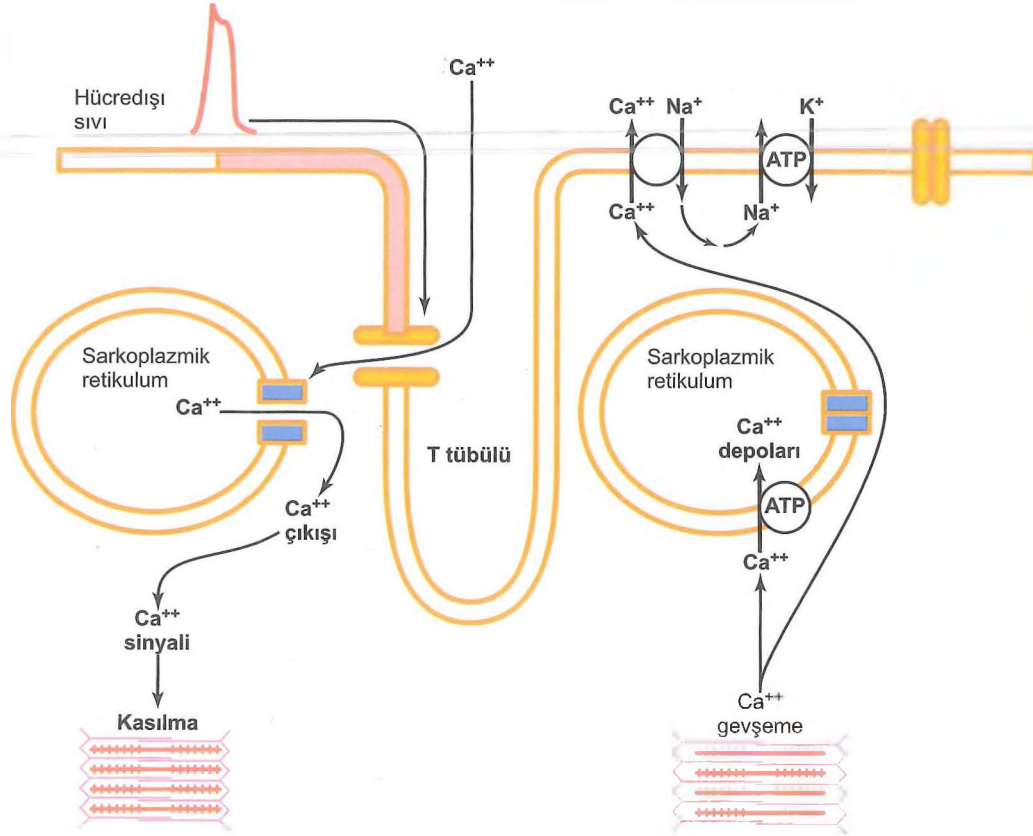
"Uyarılma-kasılma eşleşmesi" terimi, aksiyon potansiyelinin kas miyofibrillerinin kasılmasını sağlamak için kullandığı mekanizmayı ifade eder. Bu konu iskelet kası için Bölüm 7'de tartışılmıştır. Kalp kasında bu mekanizmada da farklılıklar olup, bunların kalp kasının kasılma özellikleri üzerinde önemli etkileri vardır.

İskelet kası için de geçerli olduğu gibi, bir aksiyon potansiyeli kalp kasının zarı üzerine ilerlerken aynı zamanda transvers (T) tübüllerin zarları boyunca kalp kası lifinin iç kısımlarına da yayılır. T tübüllerindeki aksiyon potansiyelleri *longitudinel sarkoplazmik tübüllerin* zarlarını etkileyerek, kalsiyum iyonlarının sarkoplazmik retikulumdan kasın sarkoplazmasına serbestlenmesini sağlarlar. Bu kalsiyum iyonları, serbestlenmelerini izleyen birkaç 1/1000 saniye içerisinde miyofibrillerin içine doğru difüze olur; aktin ve miyozinin birbirleri üzerinde kaymalarını sağlayan kimyasal tepkimeleri katalizleyerek kas kasılmasına neden olurlar.

Buraya kadar uyarılma-kasılma eşleşmesinin mekanizması iskelet kasındaki ile aynıdır, ancak çok farklı ikinci bir etki daha vardır. Sarkoplazmik retikulumun sisternalarından sarkoplazmaya serbestlenen kalsiyum iyonlarına ek olarak, aksiyon potansiyeli sırasında T tübüllerinden de sarkoplazmaya kalsiyum iyonlarının difüzyonu gerçekleşir. Bu da T tübülü zarı üzerindeki voltaj-bağımlı kalsiyum kanallarını açar (Şekil 9-5). Hücre içine giren kalsiyum daha sonra sarkoplazmik retikulum zarı üzerindeki *riyanodin reseptör kanalı* da denilen *kalsiyum serbestleyici kanalları* aktifleştirilerek sarkoplazma içine kalsiyum serbestlenmesini tetikler. Sarkoplazmadaki kalsiyum iyonları troponin ile etkileşerek çapraz köprü oluşumunu ve Bölüm 6'da açıklandığı şekilde iskelet kasındaki aynı temel mekanizma ile kasılmayı başlatır.

T tübüllerinden gelen bu ek kalsiyum olmasaydı kalp kasının kasılma kuvveti önemli ölçüde azalır. Çünkü kalp kasının sarkoplazmik retikulumu, iskelet kasının kine kıyasla daha az gelişmiştir ve tam bir kasılma sağlayacak kadar kalsiyum içermez. Diğer yandan kalp kasındaki T tübüllerinin çapı iskelet kasındakilerin 5 katıdır. Bu da, hacminin 25 kat büyük olduğu anlamına gelir. Ayrıca, T tübüllerinin içinde büyük miktarda mükopolisakkarit bulunur ve bunlar elektronegatif yüklüdür ve bol miktarda kalsiyum iyonu bağlayarak aksiyon potansiyeli T tübülüne ulaştığı zaman bu kalsiyum iyonlarını kalp kası lifinin içine difüze olmaya hazır şekilde saklarlar.

Kalp kasının kasılma kuvveti, büyük ölçüde, hücre dışı sıvılardaki kalsiyum iyonlarının yoğunluğuna bağlıdır. Gerçekte kalsiyum içermeyen bir solüsyon içine yerleştirilen bir kalbin atımı kısa sürede durur. Bunun sebebi şudur: T tübüllerinin uçları hücre zarından geçerek kalp kasını çevreleyen hücre dışı alana açıldığı için, kalp



Şekil 9-5 Kalp kasında uyarılma-kasılma eşleşmesinin ve gevşemenin mekanizmaları.

kasının interstisyumundaki aynı hücre dışı sıvısı T tübül-lerinde de dolaşır. Sonuç olarak, T tübül sisteminin içerdği kalsiyum iyonlarının miktarı (kalp kası kasılmasını başlatmaya hazır kalsiyum iyonları) büyük ölçüde hücre dışı sıvının kalsiyum iyonu yoğunluğuna bağlıdır.

Bunun aksine, iskelet kasının kasılma kuvveti, hücre dışı sıvıdaki kalsiyum yoğunluğunun orta dereceli değişimlerinden hemen hemen hiç etkilenmez. Çünkü iskelet kası kasılmasına neredeyse tamamen iskelet kası lifinin kendi içindeki sarkoplazmik retikulumdan serbestlenen kalsiyum iyonları neden olur.

Kalbin aksiyon potansiyelindeki platonun sonunda, kalsiyum iyonlarının kas lifinin içine akışı aniden son bulur ve sarkoplazmadaki kalsiyum iyonları hızla hem sarkoplazmik retikuluma hem de T tübüllerine-hücre dışı boşluğa geri pompalanır. Kalsiyumun sarkoplazmik retikuluma geri taşınması kalsiyum-ATPaz pompası yardımıyla gerçekleştirilir (Bkz. Şekil 9-5). Kalsiyum iyonları, sodyum-kalsiyum değiştiricisi tarafından da hücreden uzaklaştırılır. Bu değişim sırasında hücreye giren sodyum daha sonra sodyum-potasyum ATPaz pompası tarafından hücre dışına taşınır. Sonuç olarak, yeni bir aksiyon potansiyeli oluşuncaya kadar kasılma durur.

Kasılmanın Süresi. Kalp kası, aksiyon potansiyeli başladıktan birkaç milisaniye sonra kasılmaya başlar, aksiyon potansiyelinin son bulmasından birkaç milisaniye sonraya dek

kasılmaya devam eder. Dolayısıyla, kalp kasında kasılmanın süresini *plato da dahil olmak* üzere aksiyon potansiyelinin süresi belirler. Bu süre, atriyum kasında yaklaşık 0,2 saniye, ventrikül kasında ise yaklaşık 0,3 saniyedir.

Kalp Döngüsü

Bir kalp atımının başlangıcından, bir sonraki kalp atımının başlangıcına kadar gerçekleşen kalp olaylarına *kalp döngüsü* adı verilir. Her bir döngü, Bölüm 10'da da anlatıldığı gibi, *sinüs düğümünde* bir aksiyon potansiyelinin kendiliğinden oluşması ile başlar. Bu düğüm, sağ atriyumun superiyor lateral duvarında, superiyor vena kavanın ağzına yakın yerleşmiştir. Aksiyon potansiyeli, buradan hızla her iki atriyuma ve oradan da A-V demet ile ventriküllere yayılır. Atriyumlardan ventriküllere geçişi sağlayan ileti sisteminin bu özel düzeni sayesinde kalp uyarısı, atriyumlardan ventriküllere 0,1 saniyeden daha uzun süren bir gecikme ile geçer. Bu gecikme, atriyumların ventriküllerden önce kasılarak, kuvvetli ventrikül kasılmasından önce kanı ventriküllere pompalamasını sağlar. Bu şekilde, atriyumlar ventriküller için *primer pompalar* olarak görev yaparlar. Ventriküller ise kanı damar sisteminde iten ana güç kaynağını oluştururlar.

Diyastol ve Sistol

Kalp döngüsü, kalbin kan ile dolduğu, *diyastol* adı verilen bir gevşeme döneminden ve bunu izleyen *sistol* adı verilen bir kasılma döneminden meydana gelir.

Kalp döngüsünün toplam *süresi*, sistol ve diyastol dahil olmak üzere, 1/kalp hızıdır. Örneğin, eğer kalp hızı 72 atım/dak ise kalp döngüsünün süresi 1/72 atım/dak yaklaşık olarak her atım için 0,0139 dakika veya 0,833 saniyedir.

Kalp döngüsü sırasındaki çeşitli olaylar kalbin sol tarafı için Şekil 9-6'da görülmektedir. En üstteki üç eğri, sırasıyla aort, sol ventrikül ve sol atriyumdaki basınç değişikliklerini göstermektedir. Dördüncü eğri ventrikül hacmindeki değişiklikleri, beşinci eğri elektrokardiyogramı ve altıncı ise kalbin -özellikle kalp kapaklarının- pompalarken çıkardığı seslerin kaydı olan fonokardiyogramı temsil etmektedir. Okuyucunun bu şekli ayrıntılı olarak incelemesi ve gösterilen bütün olayların nedenlerini kavraması özellikle önemlidir.

Kalp Hızının Kalp Döngüsünün Süresine Etkisi. Kalp hızı arttığı zaman, kasılma ve gevşeme evreleri dahil olmak üzere her bir kalp döngüsünün süresi kısalır. Aksiyon potansiyelinin ve kasılma döneminin (sistol) süresi de gevşeme dönemindeki (diyastol) kadar büyük bir yüzde ile olmasa da azalır. Sistol, 72 atım/dak olan normal bir kalp hızında tüm kalp döngüsünün yaklaşık olarak 0,4'ünü oluşturur. Normal kalp hızı üç kat artarsa, sistol, tüm kalp döngüsünün yaklaşık olarak 0,65'ini oluşturur. Bunun anlamı şudur: çok yüksek hızla atan kalp, bir sonraki kasılmadan önce kalp boşluklarının tam olarak dolmasına izin verecek kadar uzun süre gevşemiş olarak kalmaz.

Elektrokardiyogramın Kalp Döngüsü ile İlişkisi

Şekil 9-6'daki elektrokardiyogram, Bölüm 11, 12 ve 13'de tartışılan *P*, *Q*, *R*, *S* ve *T* dalgalarını göstermektedir. Bu dalgalar, kalpte oluşan ve vücut yüzeyinden elektrokardiograf ile kaydedilen elektriksel voltajlardır.

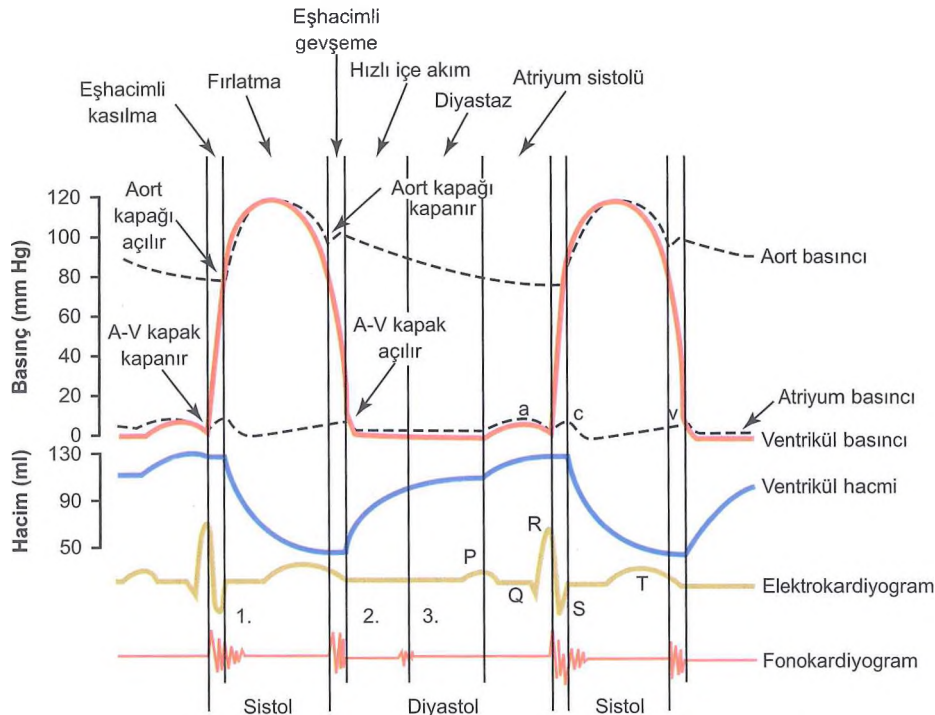
P dalgası, *depolarizasyonun* atriyumlara yayılması ile oluşur. Bunu izleyen atriyum kasılması, elektrokardiyogramın P dalgasından hemen sonra, atriyum basıncı eğrisinde hafif bir yükselmeye neden olur.

P dalgasının başlangıcından yaklaşık 0,16 saniye sonra, ventriküllerin elektriksel depolarizasyonuna bağlı olarak *QRS dalgaları* belirir. Ventriküllerin depolarizasyonu, şekilde de görüldüğü gibi, ventriküllerde kasılmayı başlatınca ventrikül basıncı da yükselmeye başlar. Dolayısıyla, QRS kompleksi ventrikül sistolünün başlangıcından çok kısa bir süre önce başlar.

Elektrokardiyogramda son olarak *ventriküllerin T dalgası* izlenir. Bu dalga, ventrikül kası liflerinin gevşemeye başladığı zamanı, yani ventriküllerin repolarizasyon evresini temsil eder. Dolayısıyla, T dalgası ventrikül kasılmasının son bulmasından kısa bir süre önce meydana gelir.

Atriyumların Primer Pompa Olarak İşlevi

Kanın büyük venlerden atriyumlara akışı normalde sürekli; kanın yaklaşık yüzde 80'i atriyumlar kasılmadan önce atriyumların içinden geçip doğrudan ventriküllere akar. Bunu izleyen atriyum kasılması, genellikle ventriküllerin dolmasının geri kalan yüzde 20'sinden sorumludur. Dolayısıyla, atriyumlar ventriküllerin pompa olarak etkinliğini yüzde 20 oranında artıran primer pompalar olarak görev yaparlar. Ancak, bu ek yüzde 20 etkinlik olmasa bile kalp, çoğu



Şekil 9-6 Sol ventrikülün işlevi ile ilgili olarak kalp döngüsünde ortaya çıkan olaylar. Sol atriyum basıncı, sol ventrikül basıncı, aort basıncı, ventrikül hacmi, elektrokardiyogram ve fonokardiyogramdaki değişiklikler görülmektedir.

koşulda, yeterli düzeyde çalışmaya devam edebilir. Çünkü kalp normalde, dinlenme halindeki vücudun kan gereksiniminden yüzde 300-400 daha fazlasını pompalama gücüne sahiptir. Dolayısıyla, atriyumlar görev yapmıyorsa farkı fark etmek kişi egzersiz yapmadığı takdirde zordur. Egzersiz anında ise, bazen nefes darlığı başta olmak üzere, kalp yetmezliğinin akut belirtileri gelişir.

Atriyumlardaki Basınç Değişiklikleri-a, c ve v Dalgaları.

Şekil 9-6'daki atriyum basıncı eğrisinde *a*, *c* ve *v* atriyum basıncı dalgaları olarak adlandırılan üç küçük basınç artışı dikkati çekmektedir.

Atriyum kasılması *a* dalgasına neden olur. Genellikle, atriyum kasılması sırasında *sağ* atriyum basıncı 4-6 mm Hg, *sol* atriyum basıncı ise yaklaşık 7-8 mm Hg yükselir.

Ventriküller kasılmaya başladığı zaman *c* dalgası belirir; kısmen ventrikül kasılmasının başlangıcında küçük bir miktarda kanın atriyumlara geri akmasına, fakat başlıca A-V kapakların, ventriküllerdeki basıncın artması nedeniyle, geriye atriyumlara doğru esnemesine bağlıdır.

Ventrikül kasılmasının sonuna doğru *v* dalgası belirir, ventrikül kasılması sırasında A-V kapaklar kapalı iken, kanın venlerden atriyumlara yavaşça akmasına bağlıdır. Ventrikül kasılması son bulup, A-V kapaklar açılınca bu kan hızla ventriküllere akar ve *v* dalgası kaybolur.

Ventriküllerin Pompa Olarak İşlevi

Ventriküllerin Diyastol Sırasında Dolması. Ventrikül sistolü sırasında A-V kapaklar kapalı olduğu için atriyumlarda büyük miktarlarda kan birikir. Dolayısıyla, sistol sona erip ventrikül basınçları düşük diyastolik değerlerine geri iner inmez, ventrikül sistolü sırasında orta derecede artmış olan atriyum basınçları, hemen A-V kapaklarını iterek açar ve Şekil 9-6'da *sol ventrikül hacmi eğrisindeki* yükselme ile de gösterildiği gibi, kanın hızla ventriküllere akmasını sağlar. Buna *ventriküllerin hızlı dolma dönemi* adı verilir.

Hızlı dolma dönemi yaklaşık olarak diyastolün ilk üçte birini kapsar. Diyastolün ikinci üçte birinde normalde ventriküllere yalnızca çok küçük bir miktarda kan akımı olur. Bu kan, venlerden atriyumlara boşalmaya devam eden ve atriyumlardan da doğrudan ventriküllere geçen kandır.

Diyastolün son üçte birinde atriyumlar kasılır ve kanın ventriküllere akışı için ek bir itici güç oluştururlar. Bu da, her bir kalp döngüsü sırasında ventriküllerin dolmasının yaklaşık yüzde 20'sinden sorumludur.

Ventriküllerin Sistol Sırasında Boşalması

Eşhacimli (İzometrik) Kasılma Dönemi. Şekil 9-6'da da görüldüğü gibi, ventrikül kasılması başladıktan hemen sonra, ventrikül basıncı aniden yükselir ve A-V kapakların kapanmasına neden olur. Bu andan itibaren ventriküllerin, aort ve pulmoner arterdeki basınçlara karşı semilunar (aort ve pulmoner) kapakları iterek açmalarına yetecek kadar basıncı oluşturmaları için 0,02-0,03 saniyeye daha gerek vardır. Dolayısıyla, bu süre içerisinde

ventriküllerde kasılma olur, fakat hiç boşalma olmaz. Bu döneme, kasta gerimin arttığını fakat kas liflerinde hiç kısalma meydana gelmediğini ya da çok az kısalma olduğunu ifade etmek için *eşhacimli* veya *izometrik kasılma* dönemi adı verilir.

Fırlatma (Ejeksiyon) Dönemi. Sol ventrikül basıncı 80 mm Hg'nin biraz üzerine (ve sağ ventrikül basıncı 8 mm Hg'nin biraz üzerine) çıktığı zaman, ventrikül basıncı semilunar kapakları iterek açar. Kan, hemen ventriküllerden dışarı akmaya başlar; kanın yaklaşık yüzde 70'i fırlatma döneminin ilk üçte biri sırasında, geri kalan yüzde 30'u ise sonraki üçte ikisi sırasında boşalır. Dolayısıyla ilk üçte birlik döneme *hızlı fırlatma dönemi*, son üçte ikilik döneme de *yavaş fırlatma dönemi* adı verilir.

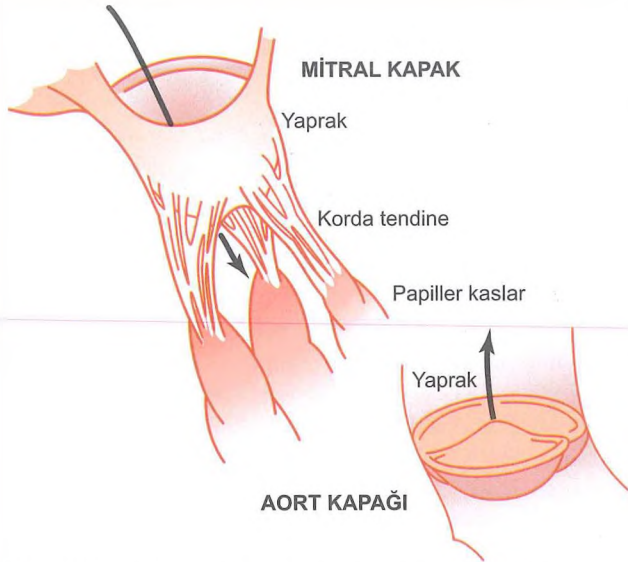
Eşhacimli (İzometrik) Gevşeme Dönemi. Ventriküllerin, sistolün sonunda aniden gevşemeye başlaması, hem sağ hem de sol *ventrikül içi basınçların* hızla düşmesine izin verir. Ventrikül kasılması sayesinde henüz kanla dolmuş olan büyük arterlerde gerilme nedeni ile yükselen basınçların kanı hemen ventriküllere doğru geri itmesi ile aort kapağı ve pulmoner kapak bir çarpma sesi çıkararak kapanırlar. Bunu izleyen 0,03-0,06 saniye süresince ventrikül hacmi değişmediği halde, ventrikül kasının gevşemeye devam etmesi *eşhacimli* veya *izometrik gevşeme* dönemini oluşturur. Bu dönem sırasında ventrikül içi basınçlar, hızla diyastoldeki düşük değerlerine geri dönerler. Bunu izleyerek ventrikülün yeni bir pompalama döngüsünü başlatmak üzere A-V kapaklar açılır.

Diyastol-Sonu Hacmi, Sistol-Sonu Hacmi ve Atım Hacmi. Diyastol sırasında ventriküllerin normal doluşu her bir ventrikülün hacmini yaklaşık olarak 110-120 mililitreye yükseltir. Bu hacim *diyastol-sonu hacmi* olarak bilinir. Ventriküller bunu izleyen sistol sırasında boşalınca, her birinin hacmi yaklaşık 70 mililitre azalır. Buna *atım hacmi* denilir. Her bir ventrikülden geride kalan hacim yaklaşık 40-50 mililitre olup, *sistol-sonu hacmi* adını alır. Diyastol-sonu hacminin fırlatılan oranına *ejeksiyon fraksiyonu* adı verilir – genellikle yaklaşık yüzde 60'a eşittir.

Sistol-sonu hacmi, kalp kuvvetli kasıldığı zaman 10-20 mililitre gibi küçük değerlere kadar düşebilir. Diğer yandan, diyastol sırasında ventriküllere çok büyük miktarlarda kan akımı olduğu zaman, diyastol-sonu hacimler sağlıklı bir kalpte 150-180 mililitreye kadar artabilir. Hem diyastol sonu hacmini artırarak, hem de sistol-sonu hacmini azaltarak atım hacmi bazen normalin iki katından daha fazla artırılabilir.

Kapakların İşlevi

Atriyoventriküler Kapaklar. A-V kapaklar (*triküspit* ve *mitral* kapaklar) sistol sırasında kanın ventriküllerden atriyumlara geri akmasını engellerler. *Semilunar kapaklar* ise (*aort* ve *pulmoner arter* kapakları) diyastol sırasında kanın aort ve pulmoner arterlerden ventrikül içine geri akmasını engellerler. Şekil 9-7'de sol ventrikülden gösterilen bu kapaklar, *pasif* olarak kapanır ve açılırlar.



Şekil 9-7 Mitral ve aort kapakları (sol ventrikül kapakları).

Yani, geriye doğru bir basınç farkı kanı geriye doğru itin- ce kapanır, ileriye doğru bir basınç farkı kanı ileriye doğ- ru itince açılırlar. Anatomik nedenlerle, zar gibi ince olan A-V kapakların kapanması için geriye akıma hemen he- men hiç gerek yoktur, daha ağır olan semilunar kapakla- rın kapanması ise birkaç milisaniye süren oldukça hızlı bir geriye akımı gerektirir.

Papiller Kasların İşlevi. Şekil 9-7'de, *korda tendine- ler* aracılığı ile A-V kapakların yapraklarına tutunan pa- piller kaslar da görülmektedir. Papiller kaslar, ventrikül duvarı kasıldığı zaman kasılırlar, fakat beklenenin ter- sine, kapakların kapanmasına yardım *etmezler*. Bunun yerine, kapakların yapraklarını ventriküllerin içine doğ- ru çekip, ventrikül kasılması sırasında geriye, atriyum- lara doğru çok fazla esnemelerini engellerler. Bir korda tendine yırtılırsa veya papiller kasların biri felç olursa, kapaklar ventrikül kasılması sırasında geriye doğru faz- laca esnerler. Bazen öyle çok esnerler ki şiddetli kaçak meydana gelir. Bu da, şiddetli ve hatta ölümcül kalp yet- mezliğine neden olur.

Aort ve Pulmoner Arter Kapakları. Aort ve pulmo- ner arter semilunar kapaklarının çalışması, A-V kapak- larından oldukça farklıdır. Birincisi, sistol sonundaki yüksek arter basınçları, semilunar kapakların bir çarp- ma sesi çıkararak hızlı kapanmalarına neden olur, A-V kapaklar ise çok daha yumuşak kapanırlar. İkincisi, açık- lıkları daha küçük olduğu için kanın aort ve pulmoner kapaklardan fırlatılma hızı, çok daha geniş olan A-V ka- paklardaki hızdan oldukça büyüktür. Ayrıca, semilunar kapakların kenarları hızlı fırlatma ve hızlı kapanma ne- deniyle A-V kapaklara kıyasla çok daha fazla mekanik aşınmayla karşı karşıyadır. Son olarak, semilunar kapak- larda A-V kapakları destekleyen korda tendineler yok- tur. Anatomik yapılarından açıkça anlaşıldığı gibi, aort ve pulmoner kapaklar (Şekil 9-7'nin alt kısmında aort kapak için görüldüğü gibi), aşırı fiziksel zorlanmalara

dayanacak şekilde son derece kuvvetli ama esnek fibröz dokudan yapılmışlardır.

Aort Basıncı Eğrisi

Sol ventrikül kasıldığı zaman, ventrikül basıncı aort ka- pağı açılincaya kadar hızla yükselir. Kapak açıldıktan sonra ise, Şekil 9-6'da da görüldüğü gibi ventrikül için- deki basınç çok daha yavaş yükselir. Çünkü kan hemen ventriküllerden aorta oradan da sistemik dağıtım arter- lerine akar.

Kanın arterlere girmesi arter duvarlarının gerilmesi- ne ve basıncın yaklaşık 120 mm Hg'ya yükselmesine ne- den olur.

Sistol sonunda sol ventrikül kan fırlatmayı durdurup, aort kapakları kapandığı zaman ise arterlerin esnek topar- lanma özelliği sayesinde, diyastol sırasında bile arterler- deki yüksek basınç korunur.

Aort kapakları kapandığı zaman aort basıncı eğrisin- de bir *çentik* meydana gelir. Bunun nedeni, kapağın ka- panmasından hemen önce kanın kısa bir süre için ge- riye doğru akması ve sonra geri akımın aniden dur- masıdır.

Aorttaki basınç, aort kapakları kapandıktan sonra diya- stol boyunca yavaş yavaş düşer, çünkü gerilen elastik ar- terlerde depolanmış olan kan sürekli olarak çevre damar- lar yolu ile venlere geri akar. Ventrikül yeniden kasılma- dan önce aort basıncı genellikle yaklaşık 80 mm Hg'ya (diyastol basıncı) düşer, ki bu ventrikül kasılması sırasın- da aortta meydana gelen en yüksek basınç olan 120 mm Hg'nin (sistol basıncı) üçte ikisidir.

Sağ ventrikül ve pulmoner arterdeki basınç eğrileri aorttakine benzer. Tek fark, Bölüm 14'de tartışıldığı gibi basınçların aorttakilerin sadece altıda biri kadar olmasıdır.

Kalp Seslerinin Kalbin Pompalama İşlevi ile İlişkisi

Kalbi bir stetoskop ile dinlerken kapakların açıldığını duy- mayız, çünkü nispeten yavaş gelişen bir olay olan açılma, ses çıkarmaz. Ancak, kapaklar kapandığında gelişen ani basınç farklarının kapakların yapraklarında ve çevredeki sıvılarda neden olduğu titreşimler, göğüste tüm yönlerde yayılan ses- ler çıkarır.

Ventriküller kasıldıkları zaman, ilk olarak A-V kapakla- rın kapanması ile oluşan bir ses duyulur. Frekansı düşük, sü- resi nispeten uzun olan bu titreşim, *birinci kalp sesi* olarak bilinir. Sistol sonunda aort ve pulmoner kapaklar kapanır- ken nispeten hızlı bir çarpma sesi duyulur, çünkü bu kapak- lar hızlı kapanırlar ve çevredeki her şey kısa bir süre için tit- reşir. Bu ses *ikinci kalp sesi* olarak bilinir. Kalp seslerinin tam nedenleri Bölüm 23'de seslerin stetoskop aracılığı ile dinlen- mesi ile bağlantılı olarak, ayrıntısıyla tartışılmıştır.

Kalbin İş Verimi

Kalbin atım iş verimi, kalbin her bir kalp atımı sırasında ar- terlere kan pompalarken işe dönüştürdüğü enerjinin mik- tarıdır. *Dakika iş verimi* ise, bir dakikada işe dönüştürülen enerjinin toplam miktarı olup, atım iş verimi ile dakikadaki kalp atım hızının çarpımına eşittir.

Kalbin iş verimi iki şekildedir. İlk olarak oldukça büyük bir kısmı kanı düşük basınçlı venlerden yüksek basınçlı arterlere hareket ettirmek için kullanılır. Buna *hacim-basınç işi* veya *dış iş* adı verilir. İkinci olarak enerjinin küçük bir kısmı, kana aort ve pulmoner kapaklardan fırlatılma hızını kazandırmak için kullanılır. İş veriminin bu kısmı, *kan akımının kinetik enerjisidir*.

Sağ ventrikülün dış iş verimi normalde sol ventrikülün iş veriminin yaklaşık altıda biridir. Çünkü bu iki ventrikül, altı kat farklı sistol basınçlarına karşı pompalama yaparlar. Her bir ventrikülün kan akımının kinetik enerjisini oluşturmak için ek iş verimleri fırlatılan kanın kütlesi ile fırlatma hızının karesinin çarpımına eşittir.

Sol ventrikülün kan akımının kinetik enerjisini oluşturmak için gereken iş verimi genellikle ventrikülün toplam iş veriminin yalnızca yaklaşık yüzde biridir, dolayısıyla toplam atım iş verimi hesaplanırken ihmal edilir. Kanın daralmış kapaktan büyük bir hızla aktığı aort darlığı gibi belirli bazı bozukluk durumlarında, kanın kinetik enerjisini sağlamak için, kalbin iş verimi toplam işin yüzde 50'sinden daha fazla olabilir.

Ventrikülün Pompalama İşlevinin Şekil ile Analizi

Şekil 9-8, sol ventrikülün pompalama mekanizmasını açıklamakta çok faydalıdır. Şeklin en önemli parçaları, “diastol basıncı” ve “sistol basıncı” olarak isimlendirilmiş iki eğridir. Bu eğriler hacim-basınç eğrileridir.

Diastol basıncı eğrisi, kalbin giderek artan miktarlarda kan ile doldurulup, ventrikül kasılmadan hemen önce diastol basıncı ölçülerek elde edilir ki bu da ventrikülün *diastol-sonu basıncıdır*.

Sistol basıncı eğrisi, ventrikülün her bir dolmuş hacmi ile kasılması sırasında meydana gelen sistol basıncı ölçülerek elde edilir.

Kasılmamış ventrikülün hacmi yaklaşık 150 mililitrenin üzerine çıkıncaya kadar, “diastol” basıncı pek fazla yükselmez. Dolayısıyla, kan bu hacme kadar atriyumlardan ventri-

küllere kolaylıkla akabilir. 150 mililitrenin üzerinde, kısmen kalbin fibröz dokusunun daha fazla gerilememesine, kısmen de kalbi saran perikardın son haddine kadar dolmuş olması-na bağlı olarak, ventrikülün diastol basıncı hızla artar.

Düşük ventrikül hacimlerinde dahi ventrikül kasılırken “sistol” basıncı artar ve ventrikül hacmi 150-170 mililitre iken en yüksek değerine erişir. Hacim daha da artarsa, Şekil 9-8'deki “sistol” basıncı eğrisindeki düşüşün de gösterdiği gibi, bazı koşullar altında sistol basıncı düşer. Çünkü bu büyük hacimlerde kalp kasının aktin ve miyozin filamentleri, kalp lifinin kasılma kuvvetinin optimum düzeyin altına düşmesine neden olacak kadar birbirlerinden uzaklaşırlar.

Şekilde normal bir *sol* ventrikül için en yüksek sistol basıncının 250 ile 300 mm Hg arasında olduğuna özellikle dikkat ediniz. Ancak bu durum her bir kişinin kalp kuvvetine ve kalbin kalp sinirleri ile uyarılma derecesine göre geniş değişiklik gösterir. Normal bir *sağ* ventrikül için en yüksek sistolik basınç 60 ile 80 mm Hg arasındadır.

Kalp Döngüsü Sırasındaki “Hacim-Basınç Eğrisi”; Kalbin İş Verimi. Şekil 9-8'deki kırmızı eğriler, normal çalışan bir *sol* ventrikül için, kalp döngüsünün *hacim-basınç eğrisi* adı verilen halkasını meydana getirirler. Bu halka Şekil 9-9'da daha detaylı olarak gösterilmiştir ve dört evreye ayrılır.

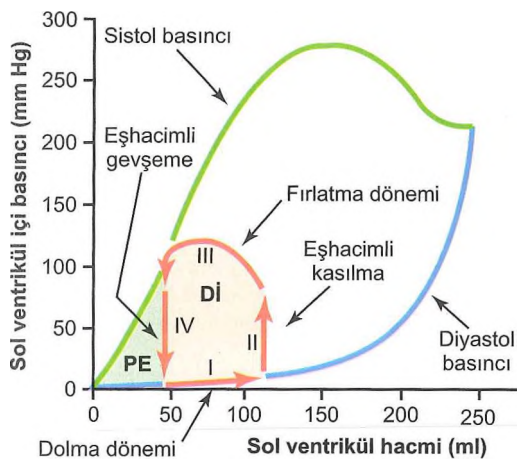
Evre I: Dolma dönemi. Hacim-basınç ilişkisinin bu evresi, ventrikül hacmi yaklaşık 50 mililitre, diastol basıncı ise yaklaşık 2-3 mm Hg iken başlar. Bir önceki kalp atımından sonra ventrikülden kalan kan miktarı 50 mililitre olup *sistol-sonu hacmi* adını alır. Venöz kanın sol atriyumdan ventriküle akmasıyla ventrikül hacmi normalde 70 mililitre artarak *diastol-sonu hacmi* adı verilen yaklaşık 120 mililitreye yükselir. Dolayısıyla, hacim-basınç şeklinin birinci evresi sırasında “I” ile işaretlenmiş çizgi boyunca ilerlerken, A noktasından B noktasına, hacim 120 mililitreye, diastol basıncı ise yaklaşık 5-7 mm Hg'ya çıkar.

Evre II: Eşhacimli kasılma dönemi. Eşhacimli kasılma sırasında ventrikülün hacmi değişmez, çünkü bütün kapaklar kapalıdır. Fakat, ventrikül içindeki basınç yükselerek aorttaki basınca, yani yaklaşık 80 mm Hg'ya eşitlenir. Bu olayı C noktası temsil eder.

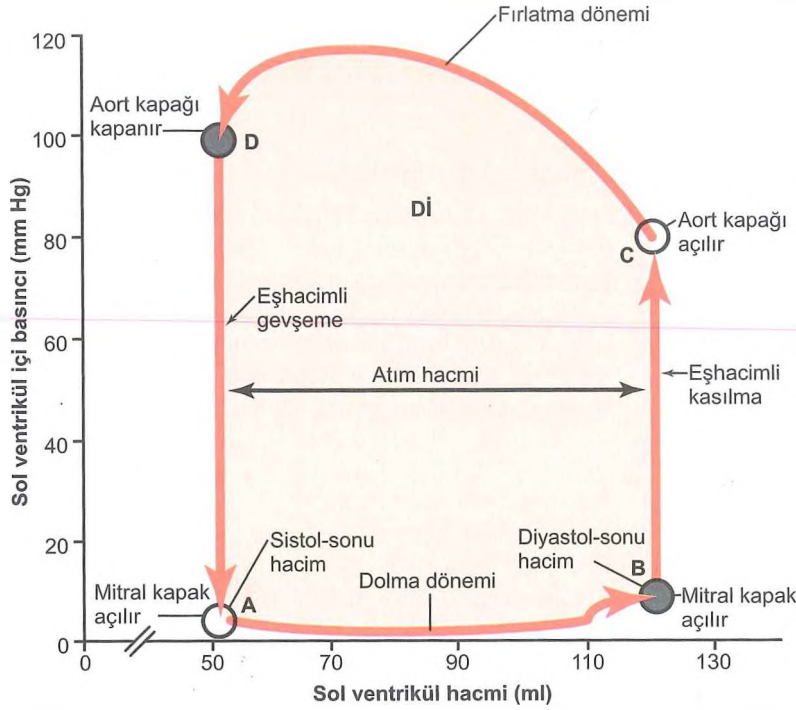
Evre III: Fırlatma dönemi. Fırlatma sırasında ventrikül daha fazla kasıldığı için sistol basıncı daha da yükselir. Aynı zamanda ventrikülün hacmi küçülür, çünkü aort kapağı açılır ve kan ventriküllerden aorta akar. Dolayısıyla, “III” ile işaretlenmiş olan eğri, veya “fırlatma dönemi”, bu dönem sırasında sistol basıncında ve hacimde meydana gelen değişiklikleri gösterir.

Evre IV: Eşhacimli gevşeme dönemi. Fırlatma döneminin sonunda (D noktası), aort kapağı kapanır ve ventrikül basıncı diastoldeki düzeyine geri iner. “IV” ile işaretlenmiş çizgi, hiçbir hacim değişikliği olmadan ventrikül içi basıncında meydana gelen bu azalmayı gösterir. Böylece ventrikül başladığı noktaya döner, ventrikülden yaklaşık 50 mililitre kan kalmıştır ve atriyum basıncı genellikle 2-3 mm Hg'ya yakındır.

Fiziğin temel kurallarını iyi bilen okuyucular, bu işlevsel hacim-basınç eğrisinin sınırlarını belirlediği alanın (göl-



Şekil 9-8 Diastol ve sistol sırasında sol ventrikül hacmi ve ventrikül içi basınç arasındaki ilişki. “Hacim-basınç eğrisini” gösteren kırmızı kalın çizgiler normal kalp döngüsü sırasındaki ventrikül içi hacim ve basınç değişikliklerini göstermektedir. Dİ, net dış iş, PE, potansiyel enerji.



Şekil 9-9 "Hacim-basınç eğrisi" tek bir kalp döngüsündeki (kırmızı çizgi) ventrikül içi hacim ve basınç değişikliklerini göstermektedir. Gölge alan kalp döngüsü sırasında sol ventrikülün yaptığı net dış iş ($Dİ$) verimini temsil eder.

geli alanın, $Dİ$ ile işaretli kısmı), bir kasılma döngüsü sırasında ventrikülün yaptığı *net dış iş verimini* temsil ettiğini fark edeceklerdir. Kalp kasılmasını inceleyen deneysel çalışmalarda bu eğri kalbin yaptığı işi hesaplamak için kullanılır.

Kalp büyük miktarlarda kan pompaladığı zaman, iş eğrisinin alanı daha geniş olur. Yani, ventrikül diastol sırasında daha fazla kanla dolduğu için sağa doğru genişler, ventrikül daha büyük bir basınçla kasıldığı için daha yükseğe çıkar ve ventrikül kasıldığı zaman daha küçük hacimlere indiği için -özellikle de eğer sempatik sinir sistemi ventrikülü uyarak aktivitesini artırmış ise- genellikle sola doğru genişler.

Önyük ve Artyük Kavramları. Kasın kasılma özelliklerini değerlendirirken, kasılmaya başladığında kas üzerindeki gerimin derecesinin yani *önyükün* ve kasın kasılma kuvvetini hangi yüke karşı kullandığının yani *artyükün* belirlenmesi önemlidir.

Kalp kasılması için, *önyük*, genellikle ventrikülün olduğu andaki diastol-sonu basıncı olarak kabul edilir.

Ventrikül için *artyük* ventrikülden çıkan aorttaki basıncıdır. Bu, Şekil 9-8'de hacim-basınç şeklinin Evre III eğrisinin ifade ettiği sistol basıncına eşittir (Artyükün bazen basınç yerine kabaca dolaşımdaki direnç olduğu kabul edilir).

Önyük ve artyük kavramlarının önemi şudur; kalbin veya dolaşımın pek çok işlev bozukluğunda ventrikülün dolması sırasındaki basınç (önyük), ventrikül kasılmasının karşısındaki arter basıncı (artyük) veya her ikisi birden normalden büyük ölçüde uzaklaşırlar.

Kalp Kasılması için Gereken Kimyasal Enerji: Kalbin Oksijen Kullanımı

Kalp kası, iskelet kası gibi, kasılma işini yapmak için kimyasal enerji kullanır. Bu enerjinin yaklaşık olarak yüzde 70-90'ı yağ asitlerinin ve yüzde 10-30'u laktat ve glikoz başta olmak üzere diğer besinlerin oksidatif metabolizmasından elde edilir. Dolayısıyla, kalbin oksijen tüketim hızı, kalbin iş yaparken kullandığı kimyasal enerjinin mükemmel bir ölçütüdür. Bu enerjiyi açığa çıkaran çeşitli kimyasal tepkimeler, Bölüm 67 ve 68'de tartışılmıştır.

Deneysel çalışmalar kalbin oksijen tüketimi ve kasılma sırasında harcanan kimyasal enerjinin Şekil 9-8'deki toplam gölge alan ile doğrudan ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu gölge alan daha önce açıklandığı gibi *dış işi* ($Dİ$) ve PE olarak işaretlenmiş *potansiyel enerji* isimli diğer bir bölümü içerir. Potansiyel enerji, eğer ventrikül her bir kasılmada boşluklarındaki tüm kanı tam olarak boşaltırsa ventrikülün kasılmasıyla gerçekleşebilecek ek işi temsil eder.

Oksijen tüketiminin hemen hemen kalp kasının kasılması sırasında oluşan *gerim* ve kasılmanın devam ettiği *süre* ile çarpımı olan *gerim-zaman indeksi* ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir. Sistolik basınç yüksek olduğu zaman gerim de yüksektir ve buna bağlı olarak daha fazla oksijen kullanılır. Ayrıca, kasılma sırasındaki kalp kasının geriminin basınç ile ventrikül çapının çarpımı ile orantılı olması nedeniyle, ventrikül anormal olarak genişlediği zaman, normal sistolik basınçlarda bile çok daha fazla kimyasal enerji harcanır. Bu durum, özellikle kalp ventriküllerinin genişlediği kalp yetmezliğinde önemli hale gelir ve paradoksal olarak, belirli bir iş verimi için gereken kimyasal enerji miktarı, kalp yetmezlik durumunda olmasına rağmen normalden fazladır.

Kalp Kasılmasının Etkinliği. Kalp kası kasılırken kullanılan kimyasal enerjinin çoğu ısıya, çok küçük bir kısmı ise yapılan işe dönüştürülür. İş veriminin, harcanan toplam kimyasal enerjiye oranına *kalp kasılmasının etkinliği* veya sadece *kalbin etkinliği* denilir. Normal bir kalbin en yüksek etkinliği yüzde 20 ile 25 arasındadır. Kalp yetmezliğinde bu değer yüzde 5-10'a kadar düşebilir.

Kalbin Pompalama İşlevinin Düzenlenmesi

Dinlenme halindeki bir kişide, kalp dakikada yalnızca 4-6 litre kan pompalar. Ağır egzersiz sırasında, kalbin bu miktarın dört ile yedi katını pompalaması gerekebilir. Kalbin pompaladığı hacmin düzenlenmesi başlıca iki yolla olur: (1) Kalbe dolan kanın hacmindeki değişikliklere cevap olarak kalbin pompalama işlevinin intrinsek düzenlenmesi ve (2) kalbin pompalama kuvvetinin ve hızının otonom sinir sistemi ile düzenlenmesi.

Kalbin Pompalama İşlevinin İntrinsek Düzenlenmesi- Frank-Starling Mekanizması

Bölüm 20'de, kalbin bir dakikada pompaladığı kanın miktarını çoğu zaman, venlerden kalbe dolan kanın miktarı olan *venöz dönüşün* belirlediğini öğreneceğiz. Yani, vücuttaki her çevre doku, kendi kan akımını denetler ve tüm bölgesel kan akımları toplanarak venler yoluyla sağ atriyumda döner. Kalp ise gelen bu kanı kendiliğinden sistemik arterlere pompalar, böylece kan tekrar dolaşıma katılır.

Kalbin gelen kanın hacminde meydana gelen değişikliklere karşı gösterdiği intrinsek uyum sağlama yeteneğine, yüzyıl önce yaşamış iki büyük fizyolog, Otto Frank ve Ernest Starling'in anısına, *kalbin Frank-Starling mekanizması* adı verilir. Frank-Starling mekanizması temel olarak, kalp kası dolma sırasında ne kadar çok gerilirse, kasılma kuvvetinin ve aorta pompalanan kanın miktarının da o kadar büyük olacağı anlamına gelir. Diğer bir deyişle, *fizyolojik sınırlar içerisinde kalp, venler aracılığıyla kendisine dönen kanın tamamını pompalar*.

Frank-Starling Mekanizmasının Açıklaması Nedir?

Ventriküllere daha fazla kan akışı olduğunda, kalp kası daha çok gerilir. Bu ise, kasın daha büyük bir kuvvetle kasılmasına neden olur; çünkü aktin ve miyozin iplikçikleri kuvvet oluşumu için gereken optimum örtüşmeye yaklaşırlar. Dolayısıyla pompalama kuvveti artan ventrikül, fazla kanı kendiliğinden arterlere pompalar.

Optimum boya kadar gerilen bir kasın, daha büyük bir iş yaparak kasılabilme yeteneği sadece kalp kasının değil Bölüm 6'da açıklandığı gibi tüm çizgili kasların özelliğidir.

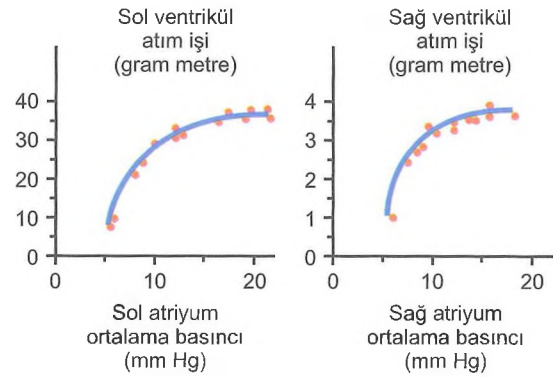
Kalbin hacmi arttığında, kalp kasının gerilmesi gibi önemli bir etkinin yanı sıra, kalbin pompalama gücünü artıran başka bir etki daha meydana gelir. Sağ atriyum duvarındaki gerilmenin, kalp hızını doğrudan yüzde

10-20 oranında artırması da bir dakikada pompalanan kanın miktarının artmasına yardım eder, ancak bu etkinin katkısı Frank-Starling mekanizmasından çok daha azdır.

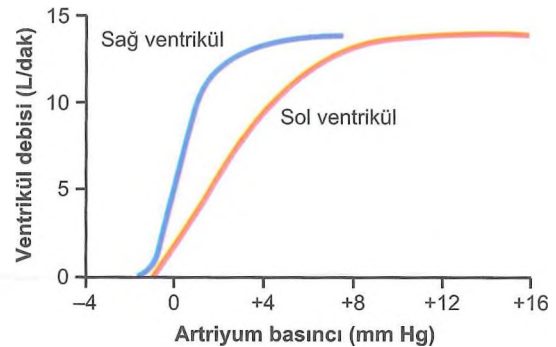
Ventrikül İşlevi Eğrileri

Ventrikülün kan pompalamadaki işlevsel yeteneğini ifade etmenin en iyi yollarından biri Şekil 9-10 ve Şekil 9-11'de gösterilen *ventrikül işlevi eğrileridir*. Şekil 9-10'da *atım iş verimi eğrisi* adı verilen bir çeşit ventrikül işlevi eğrisi görülmektedir. Atriyum basıncı arttıkça, atım iş veriminin de, ventriküllerin pompalama yeteneğinin sınırına ulaşmaya kadar arttığına dikkat ediniz.

Şekil 9-11'de *ventrikülün hacim verimi eğrisi* adı verilen başka bir çeşit ventrikül işlev eğrisi görülmektedir. Hayvanlardan uyarlanan değerlere dayanan bu iki eğri, insan kalbinin her iki ventrikülünün işlevlerini temsil etmektedir. Atriyumlardan birinin basıncı artınca, buna karşılık gelen ventrikülün bir dakikada pompaladığı hacim de artar.



Şekil 9-10 Köpeklerden kaydedilen sol ve sağ ventrikül işlev eğrileri, *ventrikül atım işi veriminin* sol ve sağ atriyum ortalama basınçlarının fonksiyonu olduğunu gösteriyor. (Eğriler Sarnoff'un verileri kullanılarak yeniden çizilmiştir. Sarnoff SJ: Myocardial contractility as described by ventricular function curves. *Physiol Rev* 35:107, 1955.)



Şekil 9-11 Köpeklerden ve insanlardan elde edilmiş verilerden dinlenme halindeki normal insan kalbine uyarlanan yaklaşık sağ ve sol ventrikül hacim debisi eğrileri.

Bu nedenle, *ventrikül işlevi eğrileri* kalbin Frank-Starling mekanizmasını ifade etmenin başka bir yoludur. Yani, ventriküller daha yüksek atriyum basınçları sayesinde dolduğunda ventrikülün hacmi ve kalp kasılmasının kuvveti artar; bu da kalbin daha fazla miktarda kanı arterlere pompalamasına neden olur.

Kalbin Sempatik ve Parasempatik Sinirler Tarafından Kontrolü

Kalbin pompalama etkinliği, Şekil 9-12'de gösterildiği gibi, kalbi besleyen çok sayıda *sempatik* ve *parasempatik* (*vagus*) sinirin kontrolü altındadır. Belirli bir atriyum basıncında, kalbin bir dakikada pompaladığı kanın miktarı (*kalp debisi*) sempatik uyarıyla çoğu zaman yüzde 100'den daha fazla artabilir. Bunun aksine, vagus (parasempatik) uyarıları kalp debisini sıfıra veya yaklaşık sıfıra düşürebilir.

Kalbin Sempatik Sinirler Tarafından Uyarılma Mekanizmaları. Kuvvetli sempatik uyarılma, genç erişkin insanlarda dakikada 70 atım olan normal kalp hızını 180-200 hatta nadiren 250 atıma kadar artırabilir. Ayrıca, sempatik uyarılma kalp kasılmasının kuvvetini normalin neredeyse iki katına çıkararak pompalanan kanın hacmini ve fırlatma basıncını da artırır. Bu nedenle, sempatik uyarılma daha önce tartışılan Frank-Starling mekanizmasının kalp debisinde neden olabileceği artışa ek olarak, maksimum kalp debisini çoğu zaman iki üç katı kadar daha artırabilir.

Bunun aksine, kalbe giden sempatik sinirler *inhibe* edilerek, kalbin pompalama gücü şu yolla orta derecede azaltılabilir: Kalbi besleyen sempatik sinir lifleri normal koşullarda, pompalama gücünü hiçbir sempatik uyarı olmaksızın gerçekleştirecek olanın yaklaşık yüzde 30 üzerinde tutacak şekilde, kalbe yavaş bir hızda ve sürekli uya-

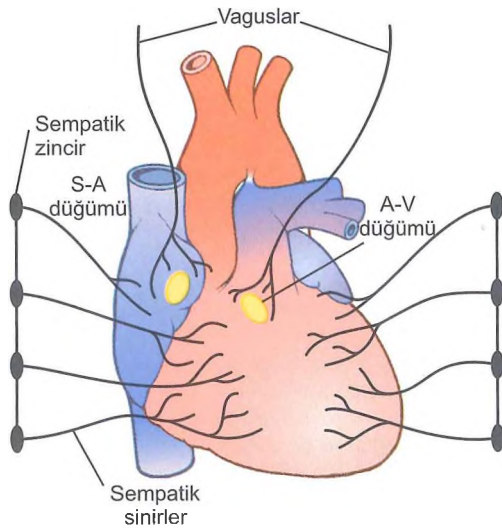
rılar taşırlar. Dolayısıyla, sempatik sinir sisteminin etkisi normalin altına indiğinde, hem kalp hızı hem de ventrikülün kasılma kuvveti azalır ve kalbin pompalama gücü normalin yüzde 30 kadar altına düşer.

Kalbin Parasempatik (Vagus) Sinirler Tarafından Uyarılması. Vagus sinirleri ile kalbe ulaşan parasempatik sinir liflerinin kuvvetli uyarıları, kalp atımlarını birkaç saniye süreyle durdurabilir, fakat daha sonra kalp genellikle "kaçar" ve parasempatik uyarılar devam ettiği sürece 20-40 atım/dak hızında atar. Ek olarak, kuvvetli vagus uyarıları kalbin kasılma kuvvetini yüzde 20-30 oranında azaltabilirler.

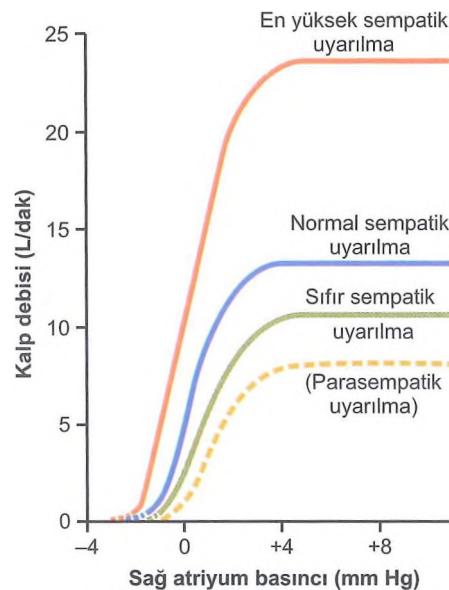
Vagus lifleri kalbin güçlü kasılmasının meydana geldiği ventriküllerden çok başlıca atriyumlara yayılırlar. Bu nedenle, vagus uyarıları kalp kasılmasının kuvvetinde azalma yapmak yerine esas olarak kalp hızını azaltır. Yine de, kalp hızındaki büyük düşüş kalbin kasılma kuvvetindeki hafif azalmayla bir araya geldiğinde ventriküllerin pompalama gücü yüzde 50 veya daha fazla azalabilir.

Sempatik ve Parasempatik Uyarılmanın Kalp İşlevi Eğrisine Etkisi. Şekil 9-13'de dört kalp işlevi eğrisi görülmektedir. Bunlar Şekil 9-11'deki ventrikül işlevi eğrilerine benzerdir. Fakat, tek bir ventrikülün değil de tüm kalbin işlevini temsil ederler; sağ kalbin girişindeki sağ atriyum basıncı ile sol ventrikülden aorta atılan kalp debisi arasındaki ilişkiyi gösterirler.

Şekil 9-13'deki eğriler, belli bir sağ atriyum basıncında, artan sempatik uyarılmanın kalp debisini artırdığını, artan parasempatik uyarılmanın ise azalttığını gösterirler. Otonom sinir sistemi uyarılmasının neden olduğu debi değişiklikleri, *kalbin hem hızında hem de kasılma kuvvetinde meydana gelen değişikliklere* bağlıdır, çünkü bunların her ikisi de sinir uyarılarından etkilenirler.



Şekil 9-12 Kalbin *sempatik* ve *parasempatik* sinirleri (Kalbe giden vagus sinirleri parasempatik sinirlerdir).



Şekil 9-13 Farklı derecelerde sempatik ve parasempatik uyarılmanın kalp debisi eğrisi üzerine etkisi.

Potasyum ve Kalsiyum İyonlarının Kalp İşlevine Etkisi

Bölüm 5'de zar potansiyelleri tartışılırken, potasyum iyonlarının zar potansiyelleri üzerinde belirgin etkilerinin olduğuna ve Bölüm 6'da ise kalsiyum iyonlarının kasılmasının başlatılmasında özellikle önemli bir rol oynadıklarına işaret edilmiştir. Dolayısıyla, bu iki iyonun hücre dışı sıvılardaki yoğunluklarının kalbin pompalama gücü üzerinde de önemli etkileri olması beklenir.

Potasyum İyonlarının Etkisi. Hücre dışı sıvılardaki aşırı potasyum, kalbin fazlasıyla geniş ve gevşek hale gelmesine ve kalp hızının yavaşlamasına neden olur. Büyük miktarlar, aynı zamanda kalp uyarısının A-V demeti yolu ile atriyumlardan ventriküllere iletilmesine de engel olabilir. Potasyum yoğunluğunun yalnızca 8-12 mEq/L'ye (normal değer iki veya üç katı) yükselmesi, kalbi öylesine zayıf düşürebilir ve ritmini bozabilir ki, ölüme neden olabilir.

Bu etkiler, kısmen hücre dışı sıvılardaki yüksek potasyum yoğunluğunun Bölüm 5'de açıklandığı gibi kalp kası liflerinin dinlenme zar potansiyelini azaltmasına bağlıdır. Yani, yüksek hücre dışı sıvı potasyum yoğunluğu, kısmen hücre zarını depolarize ederek zar potansiyelinin daha az negatif olmasına neden olur. Zar potansiyeli azalınca aksiyon potansiyelinin şiddeti de azalır, ki bu kalp kasılmasını giderek daha zayıf düşürür.

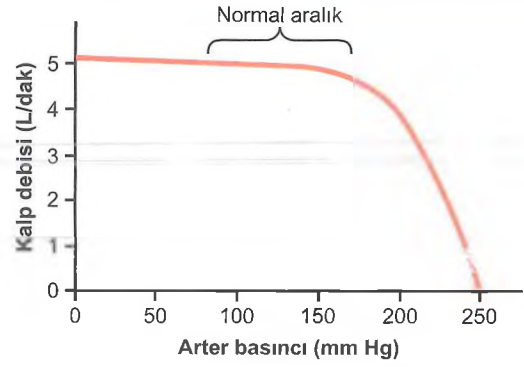
Kalsiyum İyonlarının Etkisi. Artan kalsiyum iyonları, potasyum iyonlarının tam tersi etkiler yaparak, kalbi spastik kasılmaya doğru götürürler. Bunun nedeni, kalsiyum iyonlarının bu bölümde daha önce açıklandığı gibi kalp kasılmasının başlatılmasında doğrudan etkili olmasıdır.

Bunun aksine, kalsiyum iyonlarının eksikliği, yüksek potasyumun etkisine benzer şekilde, kalbin *gevşemesi*ne neden olur. Neyse ki, kalsiyum iyonlarının kan düzeyi normalde çok dar sınırlar içerisinde tutulur. Dolayısıyla, normalin dışındaki kalsiyum yoğunluklarının kalbe etkileri nadiren klinik önem kazanır.

Sıcaklığın Kalp Üzerindeki Etkisi

Vücut sıcaklığında artış, örneğin kişinin ateşi yükseldiği zaman gözlenen sıcaklık artışı, kalp hızının büyük oranda artmasına neden olur, hatta bazen normalin iki katına çıkarır. Düşük sıcaklık kalp hızını büyük oranda azaltır, öyle ki bir kişinin vücut sıcaklığı 15,5-21,1 °C arasında olup hipotermi nedeniyle ölüme yaklaştığı zaman, kalp hızı dakikada birkaç atıma kadar düşer. Bu etkiler olasılıkla, ısının kalp kası zarının kalp hızını belirleyen iyonlara geçirgenliğini artırarak, kendi kendine uyarılma sürecini hızlandırmasına bağlıdır.

Sıcaklığın orta derecede artması, kalbin *kasılma kuvvetini* çoğu zaman (egzersizde olduğu gibi) geçici olarak artırır, fakat sıcaklığın uzun süre yüksek kalması, kalbin metabolik sistemlerini tüketerek zamanla güçsüzlüğe neden olur. Bu nedenle kalbin optimum işlev görmesi büyük ölçüde, vücut sıcaklığının Bölüm 73'de açıklanan sıcaklık kontrol mekanizmalarıyla uygun biçimde kontrolüne bağlıdır.



Şekil 9-14 Kalp debisi 160 mm Hg basınç düzeyine kadar değişmez. Yalnızca arter basıncı normal sınırların üstüne çıktığında artan basınç yükü, kalp debisini belirgin derecede azaltır.

Arter Basıncı Yükünün (Belli Bir Sınıra Kadar) Artması Kalp Debisini Azaltmaz

Şekil 9-14'de, ortalama arter basıncı yaklaşık 160 mm Hg'nin üzerine çıkmadığı takdirde, aorttaki arter basıncı artışının kalp debisini azaltmadığı görülmektedir. Diğer bir deyişle, kalbin normal sistolik arter basınçlarındaki (80-140 mm Hg) normal işleyişi sırasında kalp debisi, neredeyse tamamen, kanın vücut dokularından ne kadar kolaylıkla geçtiğine bağlıdır, ki bu da kanın kalbe *venöz dönüşünü* belirler. Bu, Bölüm 20'nin ana konusudur.

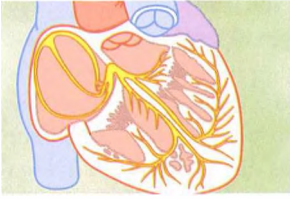
Kaynaklar

- Bers DM: Altered cardiac myocyte Ca regulation in heart failure, *Physiology (Bethesda)* 21:380, 2006.
- Bers DM: Calcium cycling and signaling in cardiac myocytes, *Annu Rev Physiol* 70:23, 2008.
- Brette F, Orchard C: T-tubule function in mammalian cardiac myocytes, *Circ Res* 92:1182, 2003.
- Chantler PD, Lakatta EG, Najjar SS: Arterial-ventricular coupling: mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise, *J Appl Physiol* 105:1342, 2008.
- Cheng H, Lederer WJ: Calcium sparks, *Physiol Rev* 88:1491, 2008.
- Clancy CE, Kass RS: Defective cardiac ion channels: from mutations to clinical syndromes, *J Clin Invest* 110:1075, 2002.
- Couchonnal LF, Anderson ME: The role of calmodulin kinase II in myocardial physiology and disease, *Physiology (Bethesda)* 23:151, 2008.
- Fuchs F, Smith SH: Calcium, cross-bridges, and the Frank-Starling relationship, *News Physiol Sci* 16:5, 2001.
- Guyton AC: Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves, *Physiol Rev* 35:123, 1955.
- Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: *Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation*, 2nd ed, Philadelphia, 1973, WB Saunders.
- Kang M, Chung KY, Walker JW: G-protein coupled receptor signaling in myocardium: not for the faint of heart, *Physiology (Bethesda)* 22:174, 2007.
- Knaapen P, Germans T, Knuuti J, et al: Myocardial energetic and efficiency: current status of the noninvasive approach, *Circulation* 115:918, 2007.
- Mangoni ME, Nargeot J: Genesis and regulation of the heart automaticity, *Physiol Rev* 88:919, 2008.
- Korzick DH: Regulation of cardiac excitation-contraction coupling: a cellular update, *Adv Physiol Educ* 27:192, 2003.
- Olson EN: A decade of discoveries in cardiac biology, *Nat Med* 10:467, 2004.
- Rudy Y, Ackerman MJ, Bers DM, et al: Systems approach to understanding electromechanical activity in the human heart: a National Heart, Lung, and Blood Institute workshop summary, *Circulation* 118:1202, 2008.

Saks V, Dzeja P, Schlattner U, et al: Cardiac system bioenergetics: metabolic basis of the Frank-Starling law, J Physiol 571:253, 2006.
Sarnoff SJ: Myocardial contractility as described by ventricular function curves, Physiol Rev 35:107, 1955.

Starling EH: The Linacre Lecture on the Law of the Heart, London, 1918, Longmans Green.

Kalbin Ritmik Uyarılması



Kalp, (1) kalp kasının ritmik (düzenli aralıklarla) kasılmasını sağlamak için ritmik elektriksel uyarılar doğuran ve (2) bu uyarıları hızla kalbin her yanına ileten özel bir sistemle

donatılmıştır. Bu sistem düzgün olarak çalıştığı zaman atriyumlar ventriküllerden yaklaşık 1/6 saniye önce kasılırlar. Bu da ventriküllerin kan akciğerlere ve çevre dolaşıma pompalamadan önce dolmalarını sağlar. Sistemin bir başka önemli özelliği, ventriküllerin tüm bölgelerinin hemen hemen aynı anda kasılmasını sağlamasıdır ki bu da ventrikül boşluklarında yeterli basıncın oluşması için gereklidir.

Kalbin bu ritmik ve iletili sistemi, kalp hastalıkları ile, özellikle yetersiz koroner kan akımına bağlı kalp dokusu iskemisi ile, kolaylıkla hasar görür. Sonuç, çoğu zaman kalp ritminin düzensizleşmesi veya kalp boşluklarının yanlış sıralamayla kasılmasıdır ve kalbin bir pompa olarak etkinliği çoğu zaman ciddi biçimde, hatta ölüme bile neden olabilecek kadar etkilenir.

Kalbin Özelleşmiş Uyarı ve İleti Sistemi

Şekil 10-1'de kalbin kasılmalarını düzenleyen özelleşmiş uyarı ve ileti sistemi görülmektedir. Şekilde normal ritmik uyarıları doğuran sinüs düğümü (aynı zamanda sinoatriyal veya S-A düğüm olarak da adlandırılır); uyarıları sinüs düğümünden atriyoventriküler (A-V) düğümüne ileten düğümlerarası yollar; atriyumlardan gelen uyarıların ventriküllere geçişini geciktiren A-V düğümü; uyarıları atriyumlardan ventriküllere ileten A-V demet; kalp uyarılarını ventriküllerin bütün bölgelerine ileten Purkinje liflerinin sol ve sağ demet dalları görülmektedir.

Sinüs (Sinoatriyal) Düğümü

Sinüs düğümü, (*sinoatriyal düğüm* de denir) küçük, yassı, elips şeklinde, özelleşmiş bir kalp kası şerididir; yaklaşık 3 milimetre genişliğinde, 15 milimetre uzunluğunda ve 1 milimetre kalınlığındadır. Sağ atriyumun superior posterolateral duvarında, vena kava superiorun ağ-

zının hemen altında ve hafifçe lateralinde yerleşmiştir. Bu düğümün lifleri hemen hemen hiç kasılabilir kas filamentleri içermezler; çevrelerindeki 10-15 mikrometre çaplı atriyum kası liflerinin aksine, her birinin çapı sadece 3-5 mikrometredir. Ancak, sinüs düğümü lifleri doğru- dan doğruya atriyum kası liflerine bağlanırlar, öyle ki sinüs düğümünde başlayan her aksiyon potansiyeli derhal atriyum kası duvarına yayılır.

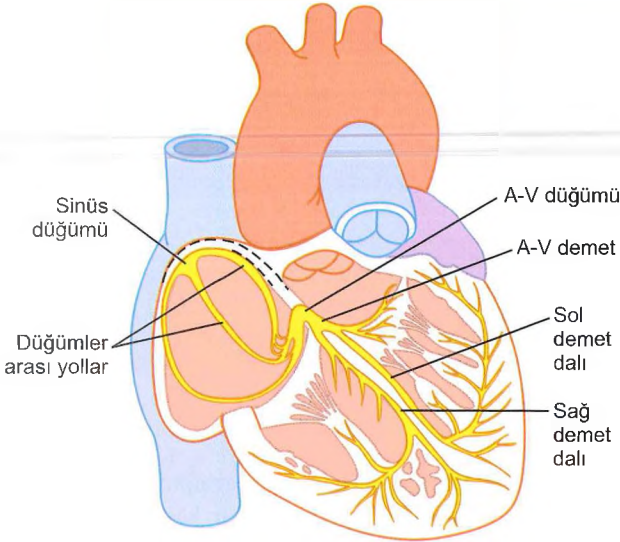
Sinüs Liflerinin Kendiliğinden Oluşan Elektriksel Ritmi

Bazı kalp liflerinin kendiliğinden *uyarılma* özelliği vardır, ki bu kendiliğinden ritmik ateşlemelere ve kasılmalara neden olabilen bir süreçtir. Bu durum özellikle kalbin özelleşmiş ileti sisteminin lifleri (sinüs düğümü lifleri dahil) için geçerlidir. Bu nedenle, bu bölümde daha sonra ayrıntılı olarak tartışılacağı gibi, kalbin tamamının atım hızını normalde sinüs düğümü belirler. Öncelikle bu kendiliğinden oluşan ritmi açıklayalım.

Sinüs Düğümü Ritminin Mekanizması. Üç kalp atımı süresince bir sinüs düğümü lifinin içinden kaydedilen aksiyon potansiyelleri, Şekil 10-2'de tek bir ventrikül kas lifi aksiyon potansiyeli ile karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir. Sinüs düğümü lifinin "dinlenme zar potansiyelinin" ateşlemeler arasında, yaklaşık -55 ile -60 milivolt negatif olduğuna, buna karşılık ventrikül kası lifinde -85 ile -90 milivolt olduğuna dikkat ediniz. Bu değerin daha az negatif olmasının nedeni sinüs liflerinin hücre zarlarının doğal yapısının sodyum ve kalsiyum iyonlarını sızdırması, giren sodyum ve kalsiyum iyonlarının taşıdığı pozitif yüklerin de hücre içi negatifliğini bir miktar nötralize etmesidir.

Sinüs düğümü liflerinin ritmini açıklamaya çalışmadan önce Bölüm 5 ve 9'daki tartışmalardan kalp kasında aksiyon potansiyelini oluşturan voltaj değişikliklerinin meydana gelmesinde üç tür zar iyon kanalının önemli rolü olduğunu hatırlayınız. Bunlar: (1) *hızlı sodyum kanalları* (2) *yavaş sodyum-kalsiyum kanalları* ve (3) *potasyum kanalları*dır.

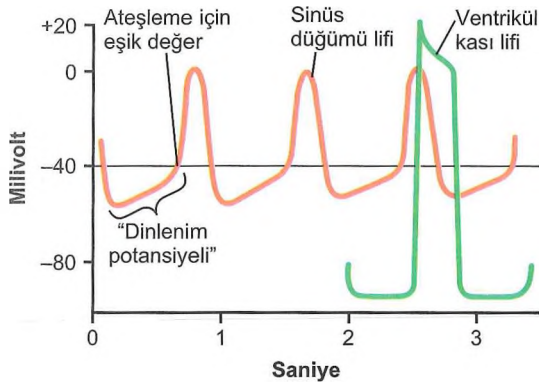
Pozitif yüklü sodyum iyonlarının, birkaç 1/10,000 saniye süresince açık kalan hızlı sodyum kanallarından geçerek hızla lif içine akmaları, ventrikül kasındaki aksiyon potansiyelinin hızlı, diken benzeri yükselişinden sorum-



Şekil 10-1 Kalbin sinüs düğümü ve Purkinje sistemi. Ayrıca A-V düğümü atriyal düğümle arası yolları ve ventriküllerdeki demet dalları da gösterilmiştir.

ludur. Daha yavaş açılan ve yaklaşık 0,3 saniye açık kalan yavaş sodyum-kalsiyum kanalları ise, ventriküldeki aksiyon potansiyeli “platosunun” başlıca sorumlusudur. Son olarak, potasyum kanallarının açılması büyük miktarlarda potasyum iyonunun lif zarından geçerek dışarıya doğru difüze olmasını sağlar ve zar potansiyelini dinlenim düzeyine geri döndürür.

Fakat bu kanalların sinüs düğümü lifindeki görevi farklıdır, çünkü “dinlenim” potansiyeli daha az negatiftir (ventrikül kası lifinde -90 milivolt iken düğüm lifinde yalnızca -55 milivolt). -55 milivolt’ta hızlı sodyum kanalları “işlevlerini yitirirler” (inaktive olurlar), yani kapanırlar. Bunun nedeni, zar potansiyeli birkaç milisaniyeden daha uzun süreyle, yaklaşık -55 milivolt’tan daha az negatif bir değerde kalınca, hücre zarının iç kısmında bulunan ve hızlı sodyum kanallarını kapatan inaktivasyon kapıları kapanır ve o konumda kalırlar. Dolayısıyla,



Şekil 10-2 Bir sinüs düğümü lifinin ritmik ateşlemeleri. Ayrıca sinüs düğümünün aksiyon potansiyeli, bir ventrikül kası lifininki ile karşılaştırılmıştır.

şıyla, yalnızca yavaş sodyum-kalsiyum kanalları açılabilir (yani “aktif olabilir”) ve aksiyon potansiyeli oluşturabilirler. Sonuç olarak, atriyal düğümün aksiyon potansiyeli ventrikül kasındaki kıyasla daha yavaş gelişir. Ayrıca, aksiyon potansiyeli oluştuktan sonra, potansiyelin negatif değerine geri dönmesi de, ventrikül lifindeki gibi ani değil, yavaşça olur.

Sinüs Düğümü Liflerinin Kendiliğinden Uyarılması. Sinüs düğümü liflerinin dışındaki pozitif sodyum iyonları, hücre dışı sıvıdaki yüksek sodyum iyonu konsantrasyonu nedeniyle, hala açık olan bazı sodyum kanallarından içeri sızma eğilimindedirler. Bu nedenle, pozitif yüklü sodyum iyonlarının kalp atımları arasında içeri akması, dinlenim zar potansiyelini yavaşça yukarı, pozitif yönde kaydırır. Şekil 10-2’de görüldüğü gibi, “dinlenim” potansiyeli iki kalp atımı arasında yavaş yavaş yükselir ve daha az negatif olur. Potansiyel yaklaşık -40 milivolt değerindeki eşik voltaja ulaştığı zaman, sodyum-kalsiyum kanalları “aktif” olur ve böylece aksiyon potansiyelini oluştururlar. Dolayısıyla, esas olarak sinüs düğümü liflerinin doğasında var olan sodyum ve kalsiyum sızdırma özelliği liflerde kendiliğinden uyarılmaya neden olur.

Sodyum ve kalsiyum iyonu sızması neden sinüs düğümü liflerinin daima depolarize kalmasına yol açmaz? Yanıt şudur: Aksiyon potansiyeli sırasında meydana gelen iki olay bunu engeller. Birincisi, sodyum-kalsiyum kanalları, açıldıktan yaklaşık 100-150 milisaniye sonra inaktive olurlar (yani kapanırlar). İkincisi, hemen hemen aynı anda çok sayıda potasyum kanalı açılır. Dolayısıyla, pozitif kalsiyum ve sodyum iyonlarının sodyum-kalsiyum kanallarından içeri akışları dururken, aynı zamanda büyük miktarlarda pozitif potasyum iyonu da liften dışarı doğru difüze olur. Bu iki etki hücre içi potansiyelini tekrar dinlenimdeki negatif değerine indirir ve dolayısıyla aksiyon potansiyeli son bulur. Dahası potasyum kanalları birkaç 1/10 saniye daha açık kalır, pozitif yükler bir süre daha hücre dışına çıkmaya devam ederek lif içinde negatiflik fazlalığına neden olur ki, buna *hiperpolarizasyon* adı verilir. Hiperpolarizasyon, aksiyon potansiyelinin sonunda, “dinlenim” zar potansiyelini yaklaşık -50 ile -60 milivolt’a kadar indirir.

Bu yeni hiperpolarizasyon durumu neden sürekli korunamaz? Nedeni, aksiyon potansiyelinin sona ermesini izleyen birkaç 1/10 saniye sırasında, giderek daha çok potasyum kanalının kapanmasıdır. İçeriye sızan sodyum ve kalsiyum iyonları, bir kez daha potasyum iyonlarının dışı akışının üstesinden gelerek “dinlenim” potansiyelinin yukarı doğru kaymasına neden olurlar. Sonuçta, potansiyel yaklaşık -40 milivolt’ta ateşleme için gerekli olan eşik değere ulaşır. Bundan sonra, bütün bu olaylar yeniden başlar: kendiliğinden uyarılma ile aksiyon potansiyeli oluşması, aksiyon potansiyelinin sonlanması, aksiyon potansiyelini izleyen hiperpolarizasyon, “dinlenim” potansiyelinin eşik değere doğru kayması ve sonrasında yeni bir döngüyü başlatacak olan yeniden-uyarılma. Bu süreç bir insanın hayatı boyunca durmaksızın devam eder.

Düğümlelerarası Yollar ve Kalp Uyarısının Atriümlara Yayılması

Sinüs düğümü liflerinin uçları, bunları çevreleyen atriyum kası lifleri ile doğrudan kaynaşır. Dolayısıyla, sinüs düğümünde doğan aksiyon potansiyelleri atriyum kası liflerine doğru hareket ederler. Aksiyon potansiyelleri bu yolla atriyumun kas kütesinin tümüne ve oradan da en sonunda A-V düğümüne yayılırlar. Pek çok atriyum kasında ileti hızı yaklaşık 0,3 m/sn'dir, ancak atriyum liflerinin birkaç küçük demetinde ileti daha hızlıdır, yaklaşık 1 m/sn. Bunlardan, *anteriyor atriyumlararası bant* adı verilen bir tanesi, atriyumların ön duvarlarından geçerek sol atriyuma ulaşır. Ayrıca Şekil 10-1 ve 10-3'te gösterildiği gibi atriyumların anteriyor, lateral ve posteriyor duvarlarından kıvrılarak geçen ve A-V düğümde sonlanan üç küçük demet daha olup, bunlar sırasıyla, *anteriyor*, *orta* ve *posteriyor düğümlelerarası yollar* olarak bilinirler. Bu şeritlerdeki iletimin daha hızlı olmasının nedeni özelleşmiş ileti liflerinin bulunmasıdır. Bu lifler, aşağıda tartışıldığı gibi, ventriküllerin daha da hızlı ileten "Purkinje lifleri"ne benzer.

Atrioventriküler Düğüm ve Uyarının Atriyumlardan Ventriküllere İletilmesinde Gecikme

Atriyumların ileti sistemi, kalp uyarısının atriyumlardan ventriküllere doğru çok hızlı hareket edemeyeceği şekilde düzenlenmiştir; bu gecikme, atriyumlara, ventriküller kasılmaya başlamadan önce içlerindeki kanı ventriküllere boşaltmaları için zaman tanır. Ventriküllere geçişi gecik-

tiren oluşumlar başlıca A-V düğümü ve onunla bağlantılı ileti lifleridir.

A-V düğümü Şekil 10-1'de gösterildiği gibi, sağ atriyumun arka duvarında, triküspit kapağın hemen arkasında yerleşmiştir. Bu düğümün çeşitli bölümleri, düğüm giren düğümlelerarası atriyal yolun lifleri ve düğümünden çıkan A-V demeti ile yaptığı bağlantılar Şekil 10-3'de çizimlerle gösterilmiştir. Kalp uyarısının sinüs düğümünde doğması ile A-V düğüm sistemine ulaşması arasında geçen yaklaşık zaman aralıkları da şekil üzerinde bir saniyenin bölümleri ile ifade edilmiştir. Uyarının düğümlelerarası yolda hareket ederek sinüs düğümünde doğduktan yaklaşık 0,03 saniye sonra A-V düğümüne ulaştığına dikkat ediniz. Uyarı ventriküllere geçmek için A-V demetin geçiş bölümüne girmeden önce, A-V düğümünün içinde 0,09 saniye daha geciktirilir. A-V demetin geçiş bölümünde 0,04 saniyelik son bir gecikme daha meydana gelir. Geçiş bölümü, atriyumları ventriküllerden ayıran fibröz dokunun içinden geçen çok sayıda küçük demetçikten meydana gelir.

Bu durumda, A-V düğümü ve A-V demet sistemindeki toplam gecikme yaklaşık 0,13 saniye olup, sinüs düğümü ile A-V düğüm arasında meydana gelen 0,03 saniyelik ilk gecikme ile birlikte, uyarı sinyalinin ventrikül kasına ulaşmasına kadar geçen toplam süre 0,16 saniyedir.

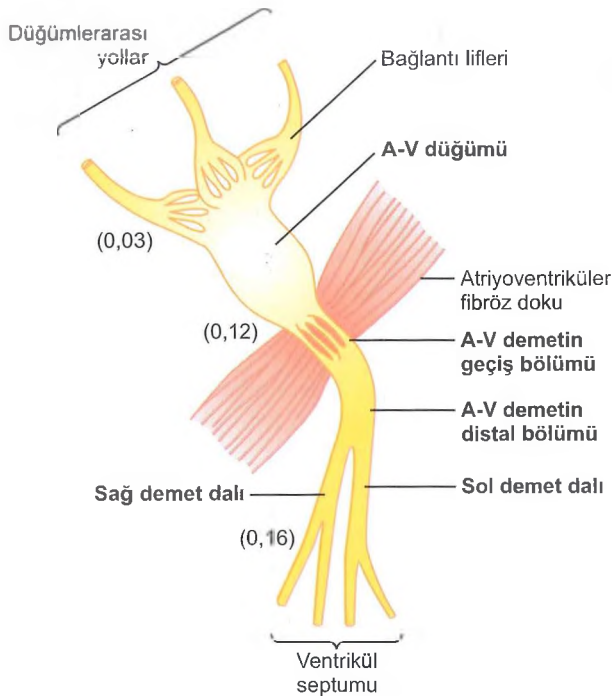
Yavaş İletinin Nedeni. Bağlantı liflerinde, düğüm liflerinde ve A-V demetin geçiş liflerinde iletinin yavaş olmasının başlıca nedeni, ileti yolunda bulunan ardışık kas hücreleri arasındaki yarı bağlantıların sayısının azalmış olmasıdır. Öyle ki, uyarıcı iyonların bir ileti lifinden diğerine geçmesine karşı büyük bir direnç vardır. Dolayısıyla, bir sonraki hücrenin uyarılmasının neden geciktiği kolayca anlaşılabilir.

Ventriküllerin Purkinje Sisteminde Hızlı İleti

Özel Purkinje lifleri, A-V demeti içinde, A-V düğümünden ventriküllere uzanırlar. A-V fibröz doku engelini içinden geçen başlangıç kısmı dışında, Purkinje liflerinin işlevsel özellikleri, A-V düğümündeki liflerin özelliklerinin tamamen tersidir. Bunlar çok büyük liflerdir, normal ventrikül kası liflerinden bile daha büyüktürler ve aksiyon potansiyellerini 1,5-4,0 m/sn hızla iletirler. Bu hız, normal kalp kasındaki hızın yaklaşık 6 katı, bazı A-V düğümü liflerindeki hızın ise 150 katıdır. Bu sayede kalp uyarısının ventrikül kasının geri kalan tüm bölümlerine, neredeyse derhal iletilmesi mümkün olur.

Purkinje liflerini oluşturan ardışık hücreler arasındaki interkale disklerde yer alan yarı bağlantıların geçirgenliğinin yüksek düzeyde olmasının, Purkinje liflerinin aksiyon potansiyelini hızla iletmesini sağladığına inanılmaktadır. Böylece iyonlar bir hücreden diğerine kolaylıkla iletilir ve ileti hızı artar. Purkinje liflerinin, miyofibril içeriği ise çok azdır. Bu da uyarının iletimi sırasında hiç kasılmadıkları ya da belli belirsiz kasıldıkları anlamına gelir.

A-V Demette Tek Yönlü İleti. A-V demetin kendine has bir özelliği de, anormal durumlar dışında, aksiyon potansiyellerini ventriküllerden atriyumlara doğru, geri



Şekil 10-3 Atrioventriküler düğümün organizasyonu. Rakamlar, uyarının sinüs düğümünde doğuşundan itibaren geçen zaman aralığını ifade etmektedir. Değerler insana göre uyarılanmıştır.

Bazı olağandışı koşullarda durum böyle değildir. Kalbin diğer bölümleri de sinüs düğümü liflerine benzer şekilde intrinsek ritmik uyarılar sergileyebilirler. Bu durum, özellikle A-V düğüm lifleri ve Purkinje lifleri için geçerlidir.

Bir dış odak tarafından uyarılmadıkları zaman, A-V düğüm lifleri kendi iç kaynaklı ritimleri ile dakikada 40-60 kez, Purkinje lifleri ise dakikada 15-40 kez ateşleme yaparlar. Bu hızlar, sinüs düğümünün normal hızı olan dakikada 70-80 kereden farklıdır.

O halde neden kalbin ritmini A-V düğümü veya Purkinje lifleri değil de sinüs düğümü denetler? Bunun yanıtı şu gerçekte yatar: sinüs düğümünün ateşleme hızı, A-V düğümü veya Purkinje liflerinin doğal ateşleme hızlarına kıyasla oldukça yüksektir. Sinüs düğümünün her ateşleyişinde, oluşan uyarılar hem A-V düğümüne hem de Purkinje liflerine ulaşarak bunların uyarılabilir zarlarını ateşlerler. Fakat A-V düğümü ya da Purkinje lifleri kendiliğinden uyarılma eşiklerine ulaşmadan önce sinüs düğümü tekrar uyarı gönderir. Dolayısıyla, sinüs düğümünden gelen yeni uyarı, hem A-V düğümü hem de Purkinje liflerini kendiliğinden uyarılma gerçekleşmeden önce yeniden ateşler.

Kalbin atımlarını sinüs düğümü denetler, çünkü ritmik ateşleme hızı kalbin tüm diğer bölümlerindekinden fazladır. Dolayısıyla, sinüs düğümü normal kalbin her zaman uyarı odağıdır.

Anormal Uyarı Odakları – “Ektopik” Uyarı Odağı. Bazen kalbin farklı bir bölümü sinüs düğümündekinden daha yüksek bir ateşleme hızı kazanır. Örneğin, bu durum bazen A-V düğümü veya Purkinje lifleri anormal şekilde çalıştıkları zaman meydana gelir. Bu iki halde, kalbin uyarı odağı sinüs düğümünden A-V düğümüne veya uyarılmış Purkinje liflerine kayar. Çok daha nadir durumlarda, atriyum veya ventrikül kaslarının bir noktası aşırı derecede uyarılabilirlik kazanır ve uyarı odağı haline gelir.

Sinüs düğümü dışındaki uyarı odaklarına “*ektopik*” uyarı odağı adı verilir. Ektopik bir uyarı odağı, kalbin çeşitli bölümlerinin olağandışı bir sıralamayla kasılmalarına neden olarak kalp pompasını çok zayıflatır.

Sinüs düğümünden gelen uyarıların kalbin diğer bölümlerine iletilmesinin kesintiye uğraması da, uyarı odağının yer değiştirmesinin başka bir nedenidir. Yeni uyarı odağı çoğunlukla A-V düğümünde veya A-V demetin ventriküllere doğru ilerleyen geçiş bölümünde ortaya çıkar.

Atriyoventriküler blok meydana geldiği zaman, yani kalp uyarısı A-V düğümü ve demet sistemi aracılığı ile atriyumlardan ventriküllere geçemediği zaman, atriyumlar sinüs düğümü ritminin normal hızı ile atmaya devam ederler; diğer yandan çoğunlukla ventriküllerin Purkinje sisteminde beliren yeni bir uyarı odağı ventrikül kasını dakikada 15 ile 40 atım arasındaki yeni bir hızda uyarmaya başlar. Ani bir A-V demeti bloğundan sonra Purkinje sistemi 5-20 saniye geçmeden kendi int-

rensek ritmik uyarılarını oluşturmaya başlamaz. Çünkü Purkinje lifleri kesintiden önce, hızlı sinüs uyarılarının etkisi altında “baskılanmış” bir haldedir. Bu 5-20 saniye süresince ventriküller kan pompalayamaz ve ilk 4-5 saniyeden sonra beyin kan akımının yetersizliğine bağlı olarak kişi bayılır. Kalp atımının bu şekilde gecikmeli olarak yeniden başlamasına *Stokes-Adams sendromu* adı verilir. Gecikme döneminin çok uzun olması ölümle sonuçlanabilir.

Ventrikül Kasının Senkronize Kasılmasında Purkinje Sisteminin Görevi

Normalde kalp uyarısının dar bir zaman aralığı içerisinde ventriküllerin hemen hemen bütün kısımlarına ulaştığı, ilk ventrikül kası lifini son ventrikül kası lifinden yalnız 0,03-0,06 saniye önce uyardığı, Purkinje sistemi anlatılabilirken açıklanmıştı. Bu durum her iki ventriküldeki ventrikül kaslarının tüm bölümlerinin hemen hemen aynı anda kasılmaya başlamalarını ve yaklaşık 0,3 saniye boyunca kasılı kalmalarını sağlar.

Ventrikül boşluklarının etkin pompalama yapabilmeleri için bu şekilde eş zamanlı kasılmaları gerekir. Kalp uyarısı ventrikül kası boyunca yavaş ilerleyeydi, ventrikül kitlesinin çoğu bölümleri geri kalanından önce kasılır ve bu durumda tüm pompanın etkinliği önemli ölçüde azalır. Gerçekten de, bazı kalp yetmezliği türlerinde, (bunların birkaçı Bölüm 12 ve 13’de tartışılmıştır) ileti yavaşlar ve ventriküllerin pompa olarak etkinliği %20-30’a kadar azalır.

Kalp Ritminin ve Uyarı İletiminin Kalp Sinirleri Tarafından Kontrolü: Sempatik ve Parasempatik Sinirler

Bölüm 9’da, Şekil 9-11’de görüldüğü gibi, kalp hem sempatik hem de parasempatik sinirlerce beslenir. Parasempatik sinirler (vaguslar) başlıca S-A ve A-V düğümlerde, daha az oranda her iki atriyumun kasında, çok daha az oranda da doğrudan ventrikül kasında dağılım gösterirler. Bunun aksine, sempatik sinirler, kalbin bütün bölümlerinde ve özellikle ventrikül kasında yoğun bir dağılım gösterirler.

Parasempatik (Vagal) Uyarılar Kalp Ritmini ve İletimini Yavaşlatabilir ve Hatta Durdurabilir–“Ventriküler Kaçış”. Kalbi besleyen parasempatik sinirlerin (vaguslar) uyarılması vagusun uçlarından *asetilkolin* nörotransmitterinin serbestlenmesine neden olur. Bu nörotransmitterin kalp üzerinde iki temel etkisi vardır. Birincisi, sinüs düğümü ritminin hızını azaltır. İkincisi, atriyum kası ile A-V düğümü arasında yer alan A-V bağlantı liflerinin uyarılabilirliğini azaltarak kalp uyarısının ventriküllere geçişini yavaşlatır.

Zayıf veya orta kuvvetteki vagus uyarıları kalbin pompalama hızını çoğu zaman normalin yarısına kadar yavaşlatır. Şiddetli vagus uyarıları ise sinüs düğümünün ritmik uyarılarını tamamen durdurabilir veya kalp uyarı-

sının A-V düğümü aracılığı ile atriyumlardan ventrikül- lere geçişini tamamen kesebilir. Her iki durumda da rit- mik uyarıcı sinyaller artık ventriküllere ulaşamaz. Vent- riküllerin atımları genellikle 5-20 saniye için durur. Fakat daha sonra Purkinje liflerinin küçük bir alanı, genellikle de A-V demetin ventrikül septumundaki bölümü, kendi ritmini geliştirir ve ventriküllerin dakikada 15-40 atımlık bir hız ile kasılmalarına neden olur. Bu olaya *ventriküler kaçış* adı verilir.

Vagus Etkilerinin Mekanizması. Vagus sinirinin uçla- rından serbestlenen asetilkolin, lif zarının potasyum iyon geçirgenliğini önemli ölçüde artırır. Bu da potasyumun hızla ileti liflerinden dışarıya doğru sızmasına yol açar. Bu da liflerin içindeki negatifliği artırır. *Hiperpolarizasyon* adı verilen bu etki, Bölüm 5'de açıklandığı gibi uyarı- labilir dokuyu daha zor uyarılır hale getirir.

Hiperpolarizasyon durumu sinüs düğümünde, dü- ğüm liflerinin "dinlenim" zar potansiyelini her zamankin- den belirgin ölçüde daha negatif olan bir düzeye, -55 ile -60 milivolt'luk normal düzeyden -65 ile -75 milivolt'a kadar indirir. Dolayısıyla, dinlenim zar potansiyelinde içeri doğru akan sodyum ve kalsiyum sızıntısının neden olduğu başlangıç artışının, uyarılma için gereken eşik po- tansiyele ulaşması daha uzun zaman alır. Bu da düğüm liflerinin ritmik hızını oldukça yavaşlatır. Eğer vagus uya- rıları yeterince kuvvetli iseler bu düğümdeki ritmik ken- diliğinden uyarılmayı tamamen durdurabilirler.

Vagus uyarısının neden olduğu hiperpolarizasyon durumu, A-V düğümde, düğüme giren küçük atriyum liflerinin düğüm liflerini uyarıma yetecek elektrik hare- keti oluşturmalarını güçleştirir. Dolayısıyla kalp uyarısı- nın bağlantı liflerinden geçerek A-V düğüm liflerine ile- tilmesi için gereken güvenlik faktörü küçülür. Orta dere- cede bir küçülme yalnızca uyarının iletilmesini geciktirir. Ancak büyük ölçüde bir azalma, iletiyi tamamen keser.

Sempatik Uyarının Kalp Ritmine ve İletime Etkisi. Sempatik uyarının kalp üzerindeki etkileri, esasen vagus uyarılarının neden olduğu etkilerin tersidir, şöyle ki: Bi- rincisi, sinüs düğümünün ateşleme hızını artırır. İkinci- si, kalbin bütün bölümlerinde ileti hızını ve uyarılabilir- lik düzeyini artırır. Üçüncüsü, Bölüm 9'da tartışıldığı gibi hem atriyum hem de ventrikül kasının kasılma kuvvetini büyük ölçüde artırır.

Kısacası, sempatik uyarı kalbin bütün aktivitelerini artırır. Maksimum düzeydeki uyarı, kalbin atım frekan- sını yaklaşık üç katına, kasılma kuvvetini ise yaklaşık iki katma çıkarabilir.

Sempatik Etkinin Mekanizması. Sempatik sinirlerin uyarılması, sempatik sinir uçlarından *norepinefrin* ser- bestlenmesine neden olur. Norepinefrin de kalp hızın-

daki etkilerine aracılık eden *beta-1 adrenerjik reseptör- leri* uyarır. Beta-1 adrenerjik uyarılmanın kalp kası lif- leri üzerindeki etkisinin mekanizması tam olarak bilin- memektedir; fakat lif zarının sodyum ve kalsiyum ge- çirgenliğini artırdığına inanılmaktadır. Sinüs düğümün- de sodyum-kalsiyum geçirgenliğinin artması, daha poziti- f bir dinlenim potansiyeline neden olur ve zar potansi- yelinin diyastol sırasında yukarıya, kendiliğinden uyarıl- ma için gerekli olan eşik değere doğru kayma hızını artı- rır. Böylece, kendiliğinden uyarılmanın başlaması hızla- narak kalp hızı artar.

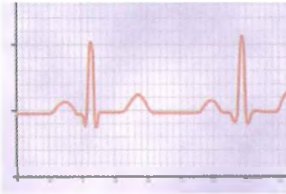
Atriyoventriküler düğümde ve A-V demetlerde sod- yum geçirgenliğinin artması, aksiyon potansiyelinin ile- ti lifi demetlerinin bir sonraki bölümünü uyarmasını ko- laylaştırarak, atriyumlardan ventriküllere geçiş süresini kısaltır.

Sempatik uyarının etkisi altındaki kalp kasının kasıl- ma kuvvetinde meydana gelen artıştan kısmen de olsa kalsiyum iyonu geçirgenliğinin artması sorumludur. Çünkü, miyofibrillerin kasılma sürecinin uyarılmasında kalsiyum iyonlarının önemli bir görevi vardır.

Kaynaklar

- Barbuti A, DiFrancesco D: Control of cardiac rate by "funny" channels in health and disease, *Ann N Y Acad Sci* 1123:213, 2008.
- Baruscotti M, Robinson RB: Electrophysiology and pacemaker function of the developing sinoatrial node, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293:H2613, 2007.
- Cheng H, Lederer WJ: Calcium sparks, *Physiol Rev* 88:1491, 2008.
- Chien KR, Domian JJ, Parker KK: Cardiogenesis and the complex biology of regenerative cardiovascular medicine, *Science* 322:1494, 2008.
- Dobrzynski H, Boyett MR, Anderson RH: New insights into pace- maker activity: promoting understanding of sick sinus syndrome, *Circulation* 115:1921, 2007.
- James TN: Structure and function of the sinus node, AV node and His bundle of the human heart: part I—structure, *Prog Cardiovasc Dis* 45:235, 2002.
- James TN: Structure and function of the sinus node, AV node and His bundle of the human heart: part II—function, *Prog Cardiovasc Dis* 45:327, 2003.
- Kléber AG, Rudy Y: Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias, *Physiol Rev* 84:431, 2004.
- Lakatta EG, Vinogradova TM, Maltsev VA: The missing link in the mystery of normal automaticity of cardiac pacemaker cells, *Ann N Y Acad Sci* 1123:41, 2008.
- Leclercq C, Hare JM: Ventricular resynchronization: current state of the art, *Circulation* 109:296, 2004.
- Mangoni ME, Nargeot J: Genesis and regulation of the heart automatic- ity, *Physiol Rev* 88:919, 2008.
- Mazgalev TN, Ho SY, Anderson RH: Anatomic-electrophysiological cor- relations concerning the pathways for atrioventricular conduction, *Circulation* 103:2660, 2001.
- Schram G, Pourrier M, Melnyk P, et al: Differential distribution of cardiac ion channel expression as a basis for regional specialization in elec- trical function, *Circ Res* 90:939, 2002.
- Yasuma F, Hayano J: Respiratory sinus arrhythmia: why does the heart- beat synchronize with respiratory rhythm? *Chest* 125:683, 2004.

Normal Elektrokardiyogram



Kalp uyarısının kalpte ilerlemesi esnasında elektriksel akım kalbi çevreleyen komşu dokulara da yayılır. Bu akımın küçük bir kısmı kalbin yüzeyine kadar ulaşır. Kalbin karşılıklı taraflarında deri

üzerine elektrotlar yerleştirilirse, akım tarafından oluşturulan elektriksel potansiyeller kaydedilebilir. Bu kayıt *elektrokardiyogram* olarak bilinir. Kalbin iki atımını kapsayan normal bir elektrokardiyogram Şekil 11-1'de gösterilmiştir.

Normal Elektrokardiyogramın Özellikleri

Normal elektrokardiyogram (Bkz. Şekil 11-1), P dalgası, QRS kompleksi ve T dalgasından ibarettir. QRS kompleksi, her zaman değilse de çoğunlukla üç ayrı dalgadan oluşur: Bunlar, Q dalgası, R dalgası ve S dalgasıdır.

P dalgası, atriyumların kasılmaya başlamadan önce depolarize olmaları esnasında oluşan elektriksel potansiyeller tarafından meydana gelir. QRS kompleksi, ventriküllerin kasılma öncesinde, yani depolarizasyon dalgasının ventriküller boyunca yayılması sırasında oluşan potansiyeller tarafından meydana gelir. Bu sebeple, hem P dalgası hem de QRS kompleksinin bileşenleri *depolarizasyon dalgalarıdır*.

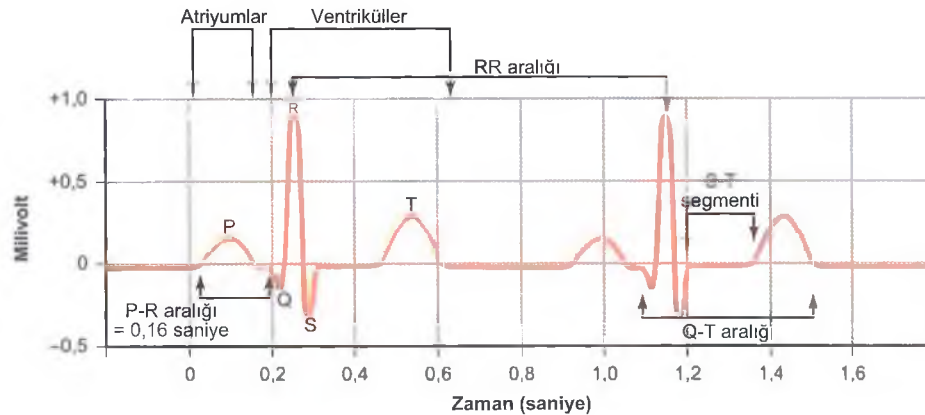
T dalgası, ventriküllerin depolarizasyon durumunun sona ermesi ile oluşan potansiyeller tarafından meydana getirilir. Bu olay, ventrikül kasında normal olarak depolarizasyondan 0,25-0,35 saniye sonra meydana gelir ve bu dalga *repolarizasyon dalgası* olarak bilinir.

Böylece, elektrokardiyogram hem depolarizasyon hem de repolarizasyon dalgalarından meydana gelir. Depolarizasyon ve repolarizasyon dalgalarının ilkeleri Bölüm 5'te tartışılmıştır. Elektrokardiyografideki öneminden dolayı, depolarizasyon ve repolarizasyon arasındaki farklılıkların daha geniş olarak açıklanmaları gerekir.

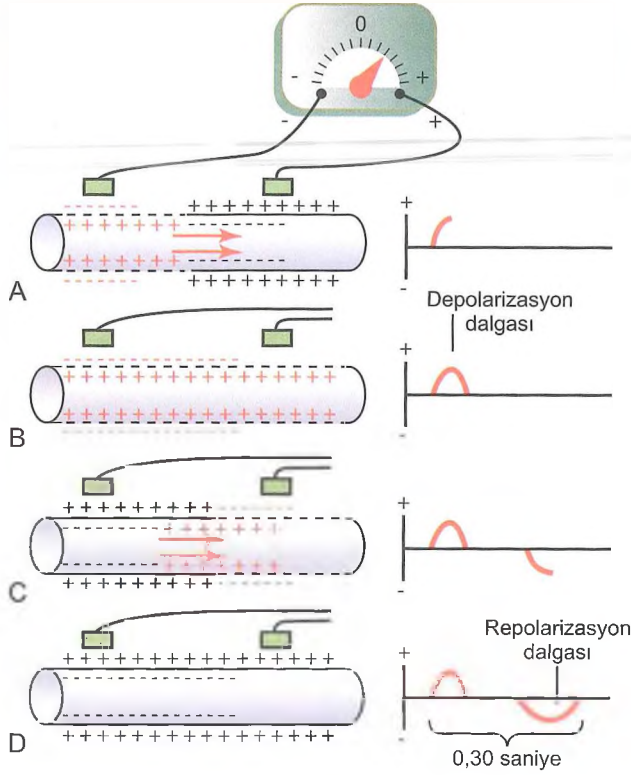
Depolarizasyon ve Repolarizasyon Dalgaları

Şekil 11-2, depolarizasyon ve repolarizasyonun dört evresinde tek bir kalp kası lifini göstermektedir. Depolarizasyon kırmızı ile belirtilmiştir. Depolarizasyon esnasında, lif içindeki normal negatif potansiyel tersine dönerek içeride hafifçe pozitif ve dışarıda negatif olur.

Şekil 11-2A'da, içeride kırmızı pozitif yükler ve dışarıda kırmızı negatif yükler ile gösterilen depolarizasyon soldan sağa doğru ilerlemektedir. Lifin ilk yarısı depolarize olmuş durumdayken, kalan yarısı hala polarize durumdadır. Bu nedenle, lif dışındaki sol elektrot negatif, sağ elektrot ise pozitif alandadır. Bu durum, voltmetrenin pozitif kayıt yapmasına sebep olur. Kas lifinin sağında, yüksek hızda kayıt yapan bir voltmetre ile iki elektrot arasında kaydedilen potansiyeldaki değişik-



Şekil 11-1 Normal elektrokardiyogram.



Şekil 11-2 Bir kalp kası depolarizasyon dalgasının (A ve B) ve repolarizasyon dalgasının (C ve D) kaydedilmesi.

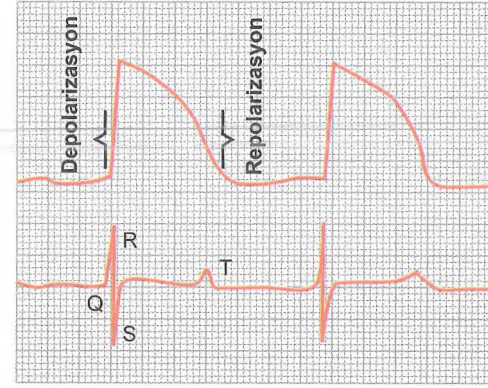
liklerin bir kaydı görülmektedir. Depolarizasyon, Şekil 11-2A'da yarı yola ulaştığında, kaydın en yüksek pozitif değere ulaştığına dikkat ediniz.

Şekil 11-2B'de, depolarizasyon tüm kas lifi boyunca yayılmış bulunmakta ve her iki elektrodun şimdi eşit negatif alanlarda bulunması sebebiyle, sağdaki kayıt başlangıç çizgisine geri dönmüş bulunmaktadır. Tamamlanmış olan dalga, depolarizasyonun kas lifi zarı boyunca yayılmasından dolayı meydana geldiğinden, bir *depolarizasyon dalgasıdır*.

Şekil 11-2C, aynı kas lifinin dış tarafının tekrar pozitif olduğu yarı repolarizasyonunu gösterir. Bu anda, sol elektrot pozitif, sağ elektrot ise negatif bir alan içindedir. Bu durum, Şekil 11-2A'daki polariteye zıttır. Bunun sonucu olarak, sağda gösterildiği gibi kayıt negatiftir.

Şekil 11-2D'de, kas lifi tümüyle repolarize olmuş durumdadır. Bu durumda, her iki elektrot pozitif alandadır ve aralarında potansiyel fark kaydedilmez. Böylece, sağdaki kayıta potansiyel bir kez daha sıfır düzeyine geri döner. Tamamlanmış olan bu negatif dalga, repolarizasyonun kas lifi zarı boyunca yayılması sonucu oluştuğundan bir *repolarizasyon dalgasıdır*.

Ventrikül Kasının Tek Evreli (Monofazik) Aksiyon Potansiyelinin Standart Elektrokardiyogramdaki QRS ve T Dalgaları ile İlişkisi Ventrikül kasının Bölüm 10'da tartışılan tek evreli aksiyon potansiyeli, normal olarak 0,25-0,35 saniye sürer. Şekil 11-3'ün üst kısmı, sadece bir ventrikül kas lifinin içine yerleştirilen bir mikroelettrottan kayde-



Şekil 11-3 Üstte, normal kalp işlevi sırasında bir ventrikül kası lifinden kaydedilmiş monofazik aksiyon potansiyeli, hızlı depolarizasyonu ve bunu izleyen plato evresi sırasındaki yavaş, sonra doğru hızlı gelişen repolarizasyonu göstermektedir. Alttan eşzamanlı kaydedilen elektrokardiyogram.

dilen tek evreli bir aksiyon potansiyelini göstermektedir. Bu aksiyon potansiyelinin yukarı çıkan kısmı depolarizasyon ve potansiyelin tekrar sıfır çizgisine dönüşü repolarizasyon sonucu oluşur.

Şeklin alt kısmında, aynı ventrikülden eşzamanlı olarak alınan bir elektrokardiyogram kaydına dikkat ediniz. Bu kayıt, QRS kompleksinin, tek evreli aksiyon potansiyelinin başlangıcında ve T dalgasının sonda görüldüğünü gösterir. *Ventrikül kası tümüyle polarize veya depolarize olduğu zaman, elektrokardiyogramda hiç bir potansiyel kaydedilmediğine özellikle dikkat ediniz.* Sadece, kas kısmen polarize ve kısmen depolarize olduğunda ventriküllerin bir bölgesinden diğer bir bölgesine ve ayrıca vücut yüzeyine akım meydana gelerek elektrokardiyogramı oluşturur.

Atriyum ve Ventrikül Kasılmasının Elektrokardiyogram Dalgaları ile İlişkisi

Kas kasılmaya başlamadan önce, depolarizasyonun kasılmanın kimyasal olaylarını başlatmak üzere kas boyunca yayılması gerekir. Tekrar Şekil 11-1'e bakınız; P dalgası, atriyum kasılmasının başlangıcında ve QRS kompleksi ventrikül kasılmasının başlangıcında meydana gelir. Ventriküller, repolarizasyonun oluşmasından sonra, yani T dalgasının sonuna kadar kasılı kalırlar.

Atriyumlar, P dalgasının bitiminden yaklaşık 0,15-0,20 saniye sonra repolarize olurlar. Bu, ayrıca elektrokardiyogramda yaklaşık olarak QRS kompleksinin kaydedildiği zamandır. Bu nedenle, *atriyal T dalgası* olarak bilinen atriyumun repolarizasyon dalgası genellikle çok daha büyük olan QRS kompleksi tarafından gizlenir. Bundan dolayı, elektrokardiyogramda atriyal T dalgası nadiren gözlenir.

Ventrikül repolarizasyon dalgası, normal elektrokardiyogramda T dalgasıdır. Normal olarak, ventrikül kası bazı liflerde depolarizasyon dalgasının (QRS kompleksi) başlamasından 0,20 saniye sonra repolarize olmaya başlar.

Liflerin büyük bölümünde ise repolarizasyonun başlaması 0,35 saniye kadar uzun sürebilir. Böylece, ventrikül repolarizasyonu yaklaşık 0,15 saniye gibi uzun bir süreye yayılır. Bu nedenle, normal elektrokardiyogramda T dalgası uzamış bir dalgadır; fakat T dalgasının voltajı QRS kompleksinin voltajından önemli derecede daha düşüktür. Bunun da sebebi, kısmen T dalgasının uzun sürmesidir.

Elektrokardiyogramın Voltaj ve Zaman Ayarı

Elektrokardiyogramın tüm kayıtları, üzerinde uygun kalibrasyon çizgileri bulunan kayıt kağıdı ile gerçekleştirilir. Bu kalibrasyon çizgileri ya kalemli kayıt cihazı kullanıldığında olduğu gibi kayıt üzerinde önceden mevcut olabilir ya da fotoğraflı elektrokardiyogramdaki gibi elektrokardiyogram ile aynı anda kaydedilir.

Şekil 11-1'de görüldüğü gibi, standart elektrokardiyogramda yatay kalibrasyon çizgileri yukarıya ve aşağıya doğru 10 küçük kare 1 milivolt karşılık gelecek şekilde düzenlenmiştir. Yukarı yöndeki voltajlar pozitif, aşağı yöndekiler ise negatiftir.

Elektrokardiyogramdaki dikey çizgiler zaman kalibrasyon çizgileridir. Tipik bir elektrokardiyogram saniyede 25 mm kağıt hızında çalıştırılmakla birlikte daha hızlı kullanılması da mümkündür. Yatay doğrultudaki her 25 mm'lik bölüm 1 saniyedir ve koyu dikey çizgiler ile genellikle beş kısma ayrılır; bu koyu çizgiler arasındaki aralıklar 0,20 saniyeyi temsil eder. Bunlar da ince çizgiler ile beş daha küçük aralığa bölünürler. Bunların her biri 0,04 saniyeye karşılık gelir.

Elektrokardiyogramda Normal Voltajlar. Normal elektrokardiyogramdaki dalgaların kaydedilmiş olan voltajları, elektrotların vücut yüzeyine yerleştiriliş biçimine ve elektrotların kalbe ne kadar yakın olduklarına bağlıdır. Bir elektrot doğrudan ventrikül üzerine ve ikinci bir elektrot vücudun kalpten uzak olan bir bölgesine yerleştirildiği zaman, QRS kompleksinin voltajı 3-4 milivolt kadar büyük olabilir. Doğrudan kalp kası zarından kaydedilen 110 milivoltluk tek evreli aksiyon potansiyeli ile karşılaştırıldığında, bu voltaj bile küçüktür. Elektrokardiyogramlar, iki koldan veya bir kol ve bir bacadan kaydedildiğinde, QRS kompleksinin voltajı R dalgasının tepesinden S dalgasının alt ucuna kadar genellikle 1,0-1,5 milivolt; P dalgasının voltajı 0,1-0,3 milivolt; T dalgasının ise 0,2-0,3 milivolt arasındadır.

P-Q or P-R Aralığı. P dalgasının başlangıcı ile QRS kompleksinin başlangıcı arasında geçen zaman, atriyumlarda elektriksel uyarının başlaması ile ventriküllerde uyarının başlaması arasındaki aralıktır. Bu döneme *P-Q aralığı* adı verilir. Normal P-Q aralığı, yaklaşık 0,16 saniye kadardır. (Q dalgası çoğunlukla bulunmadığından dolayı, bu aralığa sıklıkla *P-R aralığı* denir.)

Q-T Aralığı. Ventrikül kasılması, yaklaşık olarak Q dalgasının başlangıcından (Q dalgası yoksa R dalgasının başlangıcından) T dalgasının sonuna kadar sürer. Bu aralığa Q-T aralığı denir ve genellikle 0,35 saniye kadar sürer.

Elektrokardiyogram ile Kalp Hızının Belirlenmesi. Kalp atımının hızı kolayca elektrokardiyogram ile belirlenebilir; çünkü kalp hızı iki ardışık kalp atımı arasındaki zaman aralığının tersidir. İki atım arasında zaman ayar çizgileri ile belirlenen aralık 1 saniye ise, kalp hızı dakikada 60 olur. Erişkinlerde, iki ardışık QRS kompleksi arasındaki aralık normal olarak yaklaşık 0,83 saniyedir. Bu durumda, dakikadaki kalp hızı 60/0,83 ve dolayısıyla dakikada 72 olur.

Elektrokardiyogram Kayıt Yöntemleri

Kalbin her atımı esnasında, kalp kası tarafından oluşturulan elektriksel akımlar, zaman zaman kalbin karşılık gelen taraflarında elektriksel potansiyelleri ve polariteleri 0,01 saniyeden daha az bir sürede değiştirir. Bundan dolayı, elektrokardiyogramları kaydetmek için kullanılan cihazların bu potansiyel değişikliklerine hızlı cevap verebilmeleri gerekir.

Kalemli Kayıt Cihazı

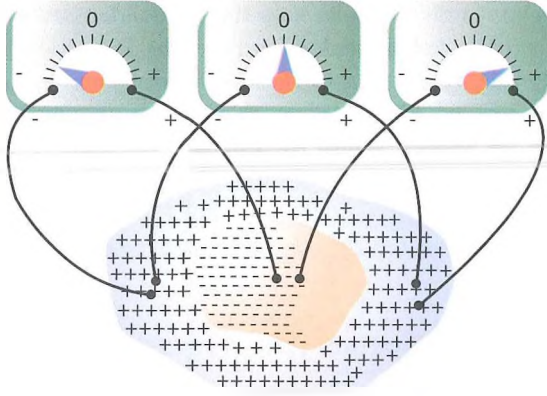
Klinik amaçlı kullanılan modern elektrokardiografilerin büyük bölümü bilgisayara dayalı sistemler ve elektronik görüntü kullanırken, diğerleri hareket eden bir kağıda elektrokardiyogramı doğrudan bir kalemle yazan mürekkep kalem yazıcıları kaydedici kullanırlar. Kalem, bazen bir ucunda mürekkep deposuna ve diğer ucu kalemi yüksek hızda ileri geri hareket ettirebilen güçlü bir elektromanyetik sisteme bağlı olan ince bir tüptür. Kağıt ileri doğru hareket ederken, kalem elektrokardiyogramı kaydeder. Kalem hareketi, hasta üzerindeki elektrokardiografik elektrotlara bağlanmış olan uygun elektronik yükselticiler ile kontrol edilir.

Diğer kalemli kayıt sistemleri, kayıt ucunda mürekkebe ihtiyaç duymayan özel kağıt kullanırlar. Bu kağıtların bir türü ısıya maruz kaldığında siyahlaşır. Yazıcı ucun kendisi en uç kısmından geçen elektrik akımı ile oldukça ısınır. Diğer bir tip, elektrik akımı yazıcının uç kısmından kağıt üzerinde gerideki bir elektroda geçerken siyaha döner. Böylece, yazıcı ucun kağıt üzerinde değdiği yerde siyah bir iz kalır.

Kalp Döngüsü Esnasında Kalbin Çevresindeki İyon Akımı

Kısmen Depolarize Olmuş Sinsityal Kalp Kası Kütlelerinden Elektriksel Potansiyellerin Kaydı

Şekil 11-4, tam merkezindeki bir noktadan uyarılmış olan sinsityal kalp kası kütlelerini göstermektedir. Uyarılmadan önce, kas hücrelerinin tüm dış kısımları pozitif ve iç kısımları negatiftir. Bölüm 5'te zar potansiyelleri tartışılırken belirtilen sebeplerden dolayı, kalp sinsityumunun bir alanı depolarize olur olmaz, negatif yükler depolarize olmuş olan kas liflerinin dışına sızarak burada yüzey kısmını elektriksel olarak negatif



Şekil 11-4 Merkezinde depolarize olan bir kalp kası kütesinin yüzeyinde hemen potansiyeller gelişir.

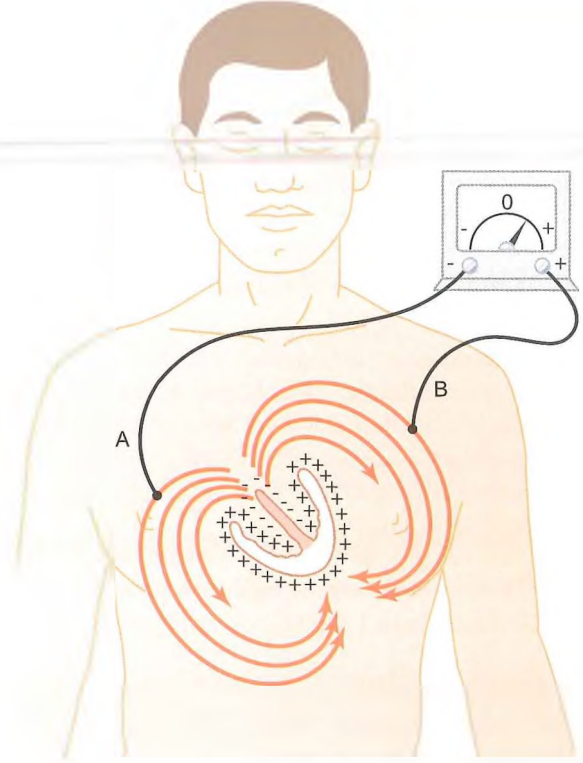
yaparlar. Bu durum, Şekil 11-4'te negatif işaretlerle gösterilmiştir. Kalbin halen polarize durumdaki diğer yüzeyi pozitif işaretlerle belirtilmiştir. Bundan dolayı, negatif ucu depolarizasyon alanına ve pozitif ucu hala polarize olan alana bağlı olan bir voltmetre şeklin sağında gösterildiği gibi pozitif bir kayıt yapar.

Şekil 11-4'te, ayrıca, diğer iki elektrot yerleşim tekniği ve voltmetrede ölçümü gösterilmiştir. Okuyucunun bunları dikkatlice incelemesi ve voltmetrede ölçülen değerlerin sebeplerini açıklayabilmesi çok önemlidir. Kalpte depolarizasyon tüm yönlerde yayıldığı için, şekilde gösterilen potansiyel farkları sadece birkaç milisaniye sürer. Gerçek voltaj ölçümleri ancak yüksek hızda kayıt yapan cihazlar kullanılarak gerçekleştirilebilir.

Göğüste Kalp Etrafındaki Elektrik Akımları

Şekil 11-5'te, ventrikül kasının göğüs içindeki yerleşimi görülmektedir. Akciğerlerin büyük bölümünün hava ile dolu olmasına rağmen şaşırtıcı bir şekilde elektrik akımını iletirler. Kalbi çevreleyen diğer dokulardaki sıvılar ise elektriği çok daha kolay naklederler. Dolayısıyla, kalp iletken bir ortam içinde asılı vaziyette bulunur. Ventriküllerin bir kısmı depolarize durumda ve bu sebeple de kalan kısma göre negatif olduklarında, elektrik şeklinde görüldüğü gibi büyük dairesel yollar çizerek, depolarize alandan polarize alana doğru akar.

Bölüm 10'da Purkinje sistemi ile ilgili tartışmalardan hatırlanacağı gibi, kalp uyarısı ventriküllere ilk olarak septumda ulaşır ve kısa bir süre sonra Şekil 11-5'te kırmızı alanlar ve negatif işaretler ile gösterildiği şekilde ventriküllerin kalan kısmının iç yüzeylerine yayılır. Bu durum, ventriküllerin içinde elektronegatiflik, dış duvarlarında ise elektropozitiflik sağlar. Elektrik akımları, ventrikülleri çevreleyen sıvılarda şekilde eğri oklar ile gösterildiği biçimde eliptik yollar boyunca hareket ederler. Tüm akım çizgileri (eliptik çizgiler) cebirsel olarak toplanırsa, ortalama akım yönünün, *kalbin tabanının negatif ve apeksinin pozitif olacak şekilde oluştuğu* görülür.



Şekil 11-5 Akımın göğüste, kısmen depolarize olmuş ventriküllerin etrafındaki hareketi.

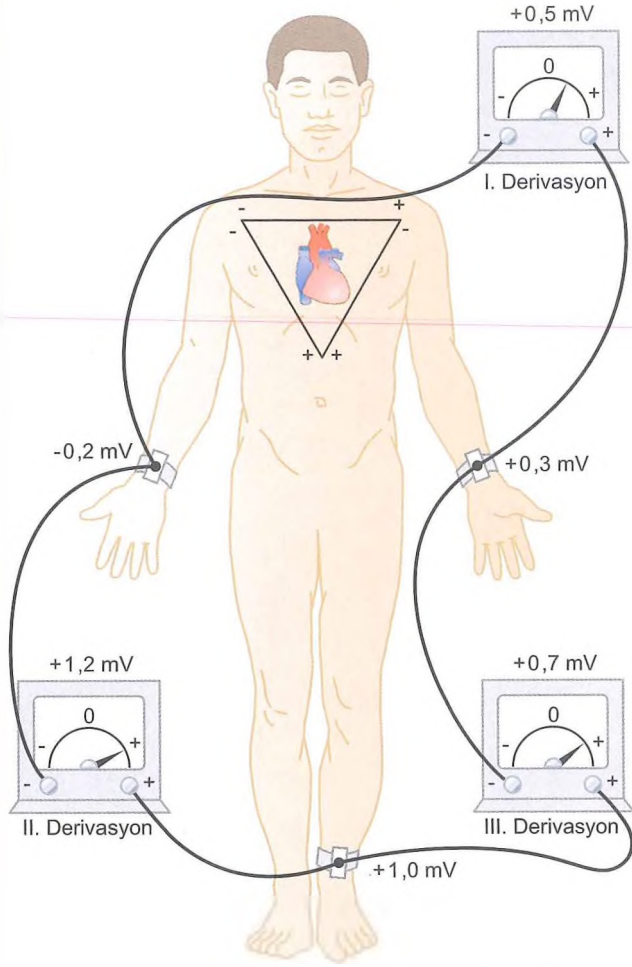
Depolarizasyon olayının geri kalan kısmının çoğunda, depolarizasyon endokardiyal yüzeyden ventrikülün kas kütesi içinde dışa doğru yayılırken, akım da aynı yönde harekete devam eder. Daha sonra, depolarizasyon ventriküller boyunca ilerlemesini tamamlamadan hemen önce, akım hareketinin ortalama yönü 0,01 saniye süreyle tersine dönerek ventriküllerin apeksinden tabana doğru kayar. Bunun sebebi, kalbin depolarize olan en son kısmının ventriküllerin kalbin tabanına yakın olan dış duvarları olmasıdır.

Böylece, normal kalp ventriküllerinde akım hareketi, depolarizasyonun hemen hemen tüm döngüsü boyunca en son kısmı hariç kalbin tabanından apeksine doğrudur. Bir voltmetre, Şekil 11-5'de gösterildiği gibi vücut yüzeyindeki elektrotlara bağlanırsa, tabana daha yakın olan elektrot negatif, apekse daha yakın olan elektrot ise pozitif olacaktır. Böylece, voltmetre elektrokardiyogramda pozitif kayıt gösterecektir.

Elektrokardiyografik Derivasyonlar

Üç Bipolar Ekstremitte Derivasyonları

Şekil 11-6'da, *standart bipolar ekstremitte derivasyonları* olarak adlandırılan elektrokardiyogramları kaydetmek için hastanın ekstremiteleri ile elektrokardiyograf arasındaki elektriksel bağlantılar görülmektedir. "Bipolar" terimi, elektrokardiyogramın bu örnekte ekstremitelerde olmak



Şekil 11-6 Elektrotların, standart elektrokardiografi derivasyonlarını kaydetmek için kurallara uygun olarak yerleştirilmesi. Einthoven üçgeni de göğüs üzerine çizilmiştir.

üzere, kalbin farklı taraflarına yerleştirilen iki elektrottan kaydedildiğini belirtmek üzere kullanılır. Böylece, bir "derivasyon" vücuda bağlanan tek bir tel olmayıp, iki tel ve bunların elektrotlarının birleşimi ile vücut ve elektrokardiograf arasında tam bir devre oluşturulmasıdır. Gerçek bir elektrokardiograf, hareket eden bir kağıt üzerinde yüksek hızda kayıt yapan bir voltmetre olmakla beraber, şekilde her örnekteki elektrokardiograf bir voltmetre ile gösterilmiştir.

I. Derivasyon. Birinci ekstremitte derivasyonu kaydedilirken, elektrokardiografin negatif ucu sağ kola ve pozitif ucu sol kola bağlanır. Dolayısıyla, sağ kolun göğüs kafesine bağlandığı nokta, sol kolun bağlandığı noktaya göre elektronegatif olduğu zaman, elektrokardiografi pozitif, yani elektrokardiogramda sıfır voltaj çizgisinin üzerinde kayıt yapar. Bunun tersi durum söz konusu olduğunda, elektrokardiograf çizginin altında kayıt yapar.

II. Derivasyon. İkinci ekstremitte derivasyonu kaydedilirken, elektrokardiografin negatif ucu sağ kola ve pozitif ucu sol bacağına bağlanır. Dolayısıyla, sağ kol sol bacağına göre negatif olduğunda, elektrokardiograf pozitif kayıt yapar.

III. Derivasyon. Üçüncü ekstremitte derivasyonu kaydedilirken, elektrokardiografin negatif ucu sol kola ve pozitif ucu sol bacağına bağlanır. Bu durumda, sol kol sol bacağına göre negatif olduğunda, elektrokardiograf pozitif kayıt yapar.

Einthoven Üçgeni. Şekil 11-6'da, kalbin etrafında Einthoven üçgeni adı verilen üçgen çizilmiştir. Şekilde, iki kol ve bacak, kalbi çevreleyen bir üçgenin köşelerini oluştururlar. Üçgenin üst kısmındaki iki köşe iki kolun, alt köşe ise sol bacağın, kalbin etrafındaki sıvılar ile elektriksel olarak bağlantılı oldukları noktaları temsil ederler.

Einthoven Kanunu. Einthoven kanununa göre; üç bipolar ekstremitte elektrokardiografik derivasyonlarından herhangi ikisinin herhangi bir andaki elektriksel potansiyelleri bilinirse, üçüncünün elektriksel potansiyeli, ilk ikisinin basit matematiksel toplamı ile belirlenebilir. Bu toplama yapılırken, farklı derivasyonların pozitif ve negatif işaretleri dikkate alınmalıdır.

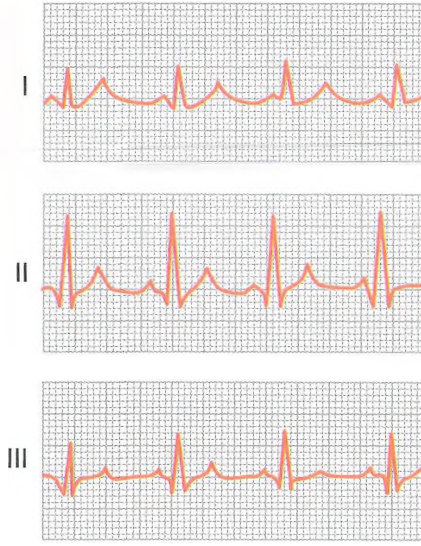
Örneğin, Şekil 11-6'da görüldüğü gibi, sağ kolun vücuttaki ortalama potansiyele göre -0,2 milivolt (negatif), sol kolun +0,3 milivolt (pozitif) ve sol bacağın +1,0 milivolt (pozitif) olduğunu varsayalım. Şekildeki voltmetreden, I. derivasyonun +0,5 milivoltluk pozitif bir kayıt yaptığı görülebilir. Çünkü, bu sağ koldaki -0,2 milivolt ve sol koldaki +0,3 milivolt arasındaki farktır. Benzer şekilde, III. derivasyon +0,7 milivoltluk pozitif bir potansiyel ve II. derivasyon +1,2 milivoltluk pozitif bir potansiyel kaydeder. Bunun sebebi, ilgili ekstremitte çiftleri arasındaki anlık potansiyel farklılıklardır.

Şimdi, I. ve III. derivasyonlardaki voltajların toplamının II. derivasyondaki voltaja eşit olduğuna dikkat ediniz; yani, 0,5 ve 0,7 toplandığında 1,2 olur. Bu kural, Einthoven kanunu olarak bilinir ve üç standart bipolar elektrokardiogramların kaydedildiği herhangi bir anda matematiksel olarak doğrudur.

Üç Standart Bipolar Ekstremitte Derivasyonlarından Kaydedilen Normal Elektrokardiogram. Şekil 11-7'de, I., II. ve III. derivasyonlara ait elektrokardiogram kayıtları görülmektedir. Bu üç derivasyondaki elektrokardiogramların birbirine benzerliği açıkça görülmektedir. Bunun sebebi, hepsinin pozitif P ve pozitif T dalgalarına sahip olmaları ve QRS kompleksinin de her elektrokardiogramda pozitif olmasıdır.

Üç elektrokardiogramın incelenmesinde, dikkatli ölçümler ve polaritelerin uygun gözlemi ile, herhangi bir anda I. ve III. derivasyonlardaki potansiyellerin toplamının II. derivasyondaki potansiyele eşit olduğu ve böylece, Einthoven kanunun geçerliliği gösterilebilir.

Bipolar ekstremitte derivasyonlarının tümünden alınan kayıtlar birbirine benzer olduğundan, farklı kalp aritmilerinin teşhisi için hangi derivasyonun kaydedildiği fazla önemli değildir. Bunun sebebi, aritmilerin teşhisinin başlıca kalp döngüsünün farklı dalgaları arasındaki zaman ilişkilerine bağlı olmasıdır. Ancak, ventrikül veya atriyum kası ya da Purkinje iletim sistemindeki hasar belirlenmek istenirse, kaydedilen derivasyon önem kazanır. Çünkü, kalp kası veya kalp uyarısının iletilmesine ilişkin anormallikler,



Şekil 11-7 Üç standart elektrokardiyografi derivasyonundan kaydedilen normal elektrokardiyogramlar.

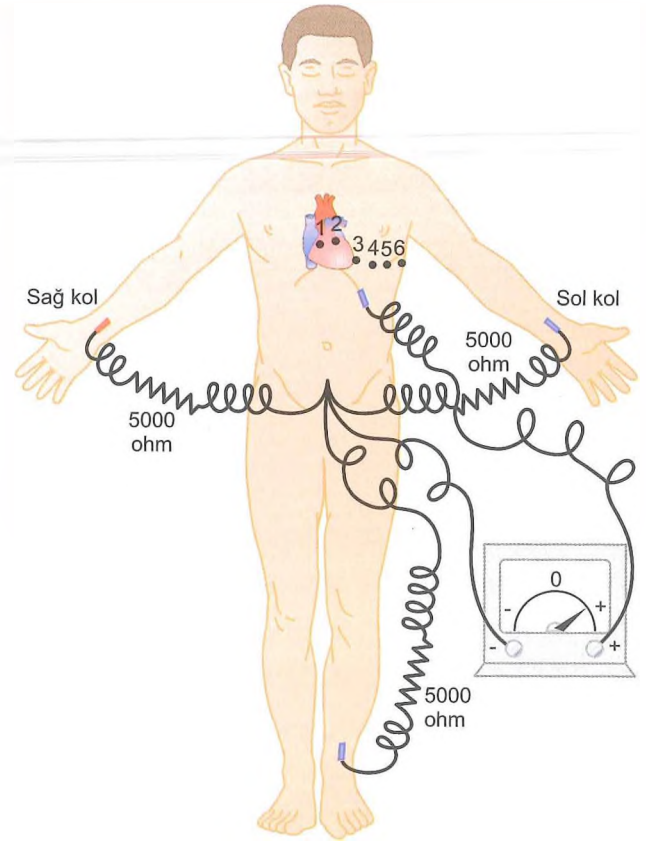
bazı derivasyonlardaki elektrokardiyogram şeklini belirgin ölçüde değiştirirken, diğer derivasyonları etkilemeyebilir. Bu iki durumla ilgili olarak kalp miyopatileri ve kalp aritmilerinin elektrokardiyografik yorumları, Bölüm 12 ve 13’de ayrı ayrı tartışılmıştır.

Göğüs Derivasyonları (Prekordiyal Derivasyonlar)

Elektrokardiyogramlar, çoğunlukla, elektrotlardan biri Şekil 11-8’de görüldüğü gibi, göğsün ön yüzünde ve kalbin doğrudan üzerinde yerleştirilerek kaydedilirler. Bu elektrot, elektrokardiyografin pozitif ucuna bağlıdır. Farksız (*indifferent*) elektrot adı verilen negatif elektrot, şekilde de gösterildiği gibi, aynı anda, eşit elektriksel dirençler aracılığıyla sağ kola, sol kola ve sol bacağına bağlanır. Altı standart göğüs derivasyonları, genellikle göğüs elektrodu şeklinde gösterilen altı noktadan herbirine sırasıyla yerleştirilerek göğüs kafesinin ön duvarından kaydedilirler. Farklı kayıtlar V_1 , V_2 , V_3 , V_4 , V_5 ve V_6 olarak bilinirler.

Şekil 11-9’da, sağlıklı bir kalpte, bu altı standart göğüs derivasyonlarından kaydedilen elektrokardiyogramlar gösterilmektedir. Kalbin yüzeyleri, göğüs duvarına yakın olduklarından, her göğüs derivasyonu başlıca elektrodun hemen altındaki kalp kasının elektriksel potansiyelini kaydeder. Bundan dolayı, başta ön yüz ventrikül duvarı olmak üzere ventriküllerdeki küçük anormallikler, göğüs derivasyonlarından kaydedilen elektrokardiyogramlarda belirgin değişikliklere yol açabilirler.

V_1 ve V_2 derivasyonlarında, normal kalpten kaydedilen QRS kayıtları genellikle negatiftir. Bunun sebebi, Şekil 11-8’de görüldüğü gibi, bu derivasyonlardaki göğüs elektrodu, kalbin tabanına apeksine göre daha yakındır, ve kalbin tabanı ventrikül depolarizasyonunun büyük bölümü esnasında elektronegativite yönündedir. Aksine olarak, V_3 , V_5 ve V_6 derivasyonlarındaki QRS komp-

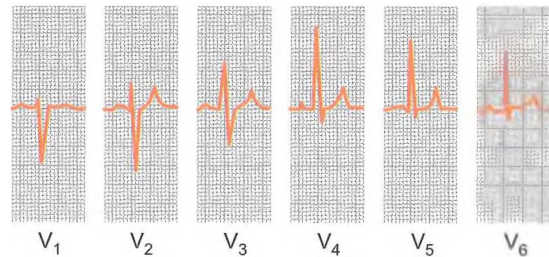


Şekil 11-8 Göğüs derivasyonlarını kaydetmek için vücudun elektrokardiyografa bağlanması.

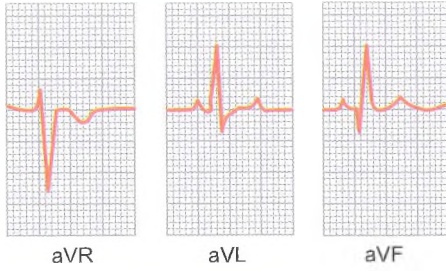
leksleri genellikle pozitiftir. Çünkü, bu derivasyonlarda göğüs elektrodu, depolarizasyonun büyük bölümü esnasında elektropozitif yönde olan kalbin apeksine daha yakındır.

Büyütülmüş Ünipolar Ekstremité Derivasyonları

Yaygın olarak kullanılan diğer bir derivasyon sistemi, *büyütülmüş ünipolar ekstremité derivasyonudur*. Bu kayıt tipinde, ekstremitelerin ikisi elektriksel dirençler aracılığıyla elektrokardiyografin negatif ucuna ve üçüncü ekstremité pozitif uca bağlıdır. Pozitif uç sağ kolda olduğunda, aVR, sol kolda ise aVL ve sol bacakta olduğunda aVF olarak bilinirler.



Şekil 11-9 Altı standart göğüs derivasyonundan kaydedilen normal elektrokardiyogramlar.



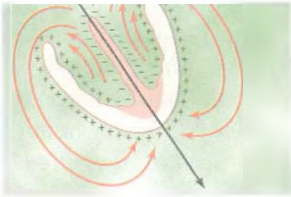
Şekil 11-10 Üç büyütülmüş ünipolar ekstremite derivasyonundan kaydedilen normal elektrokardiyogramlar.

Şekil 11-10'da, büyütülmüş ünipolar ekstremite derivasyonlarının normal kayıtları gösterilmiştir. Bu derivasyonların tümü, ters çevrilmiş olan aVR dışında standart ekstremite derivasyon kayıtlarına benzerdirler. (Bu tersine dönüş nedendir? Anlamak için, elektrokardiyografin polarite bağlantılarını inceleyiniz.)

Kaynaklar

Bölüm 13'ün kaynaklarına bakınız.

Kalp Kası ve Koroner Kan Akımı Bozukluklarının Elektrokardiyografiye Dayalı Yorumu: Vektörlerle Hesaplamalar



Bölüm 10'daki uyarının kalp boyunca iletilmesi ile ilgili tartışmadan açıkça anlaşılacağı gibi, iletinin ilerleyişindeki herhangi bir değişiklik, kalp çevresinde olağandışı potansiyellerin oluşmasına

ve buna bağlı olarak elektrokardiyogramdaki dalgaların şekillerinin değişmesine sebep olabilir. Bu nedenle, kalp kasının ciddi bozukluklarının hemen hepsi, değişik elektrokardiyogram derivasyonlarındaki değişik dalgaların şekilleri çözümlenerek teşhis edilebilir.

Elektrokardiyogramların Vektörler Kullanarak Hesaplanmasının İlkeleri

Elektrik Potansiyellerini Göstermek için Vektörlerin Kullanılması

Kalp bozukluklarının elektrokardiyogram dalgalarının şekillerini nasıl etkilediğini anlayabilmek için, önce *vektör* kavramını ve *vektör kullanarak hesaplanmasını* kalbin içindeki ve etrafındaki elektrik potansiyellere uygulandığı şekli ile öğrenmek gerekir.

Kalp döngüsünün belirli bir anında kalpteki akımın belirli bir yöne doğru hareket ettiği üzerinde, Bölüm 11'de birkaç kez durulmuştur. Bir vektör, akım hareketlerinin oluşturduğu elektrik potansiyelinin yönünü gösteren bir ok olup, *okun ucu pozitif yöndedir*. Ayrıca kurallara göre, *okun uzunluğu potansiyelin voltajına orantılı olarak çizilir*.

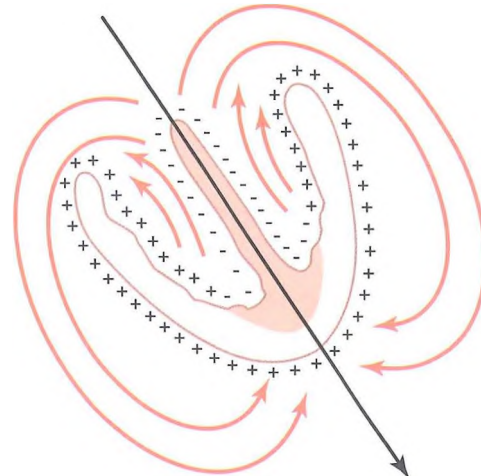
Kalpte Herhangi Bir Andaki "Sonuç" Vektörü. Ventrikül septumunun ve her iki ventrikülün lateral endokard duvarlarının bir kısmının depolarizasyonu, Şekil 12-1'de gölgeli alan ve negatif işaretler ile gösterilmiştir. Kalp uyarımının bu anında, elektrik akımı kalbin içindeki bu depolarize olmuş alanlar ile kalbin dışındaki depolarize olmamış alanlar arasında, uzun kavisli oklar ile gösterildiği üzere hareket eder. Akım ayrıca, kalp boşluklarının içinde de depolarize olmuş alanlardan henüz depolarize olmamış alanlara doğru hareket eder. Küçük bir miktar akım kalbin içerisinde yukarıya doğru hareket ederse de, çok daha büyük miktardaki akım ventriküllerin

tabanından aşağıya apeksine doğru hareket eder. Dolayısıyla, bu özel anda oluşan potansiyelin *anlık ortalama vektör* adı verilen toplam vektörü, ventriküllerin merkezinden geçecek şekilde kalbin tabanından apeksine doğru çizilmiştir (*uzun siyah ok*). Ayrıca, bu akımların toplam miktarı büyük olduğu için, potansiyel büyük ve vektör uzundur.

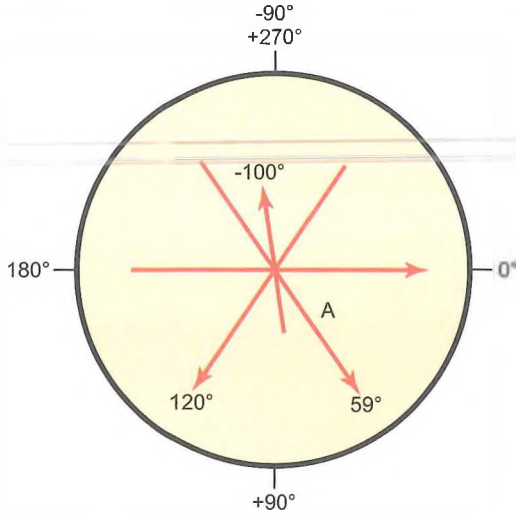
Vektörün Yönünün Derece Olarak Belirtilmesi

Şekil 12-2'de görüldüğü gibi yatay olarak kişinin sol tarafına doğru yönelen bir vektör için 0 derecesi yönünde uzanıyor denir. Vektörlerin derecesi bu sıfır başlangıç noktasından itibaren saat yönünde ilerler. Vektör yukarıdan aşağıya doğru uzanıyorsa yönü +90 derece; kişinin solundan sağına doğru uzanıyorsa yönü +180 derece; yukarıya doğru uzanıyorsa yönü -90 (veya +270) derecedir.

Normal bir kalpte *ortalama QRS vektörü* adı verilen ve depolarizasyon dalgası ventriküllere yayılırken meydana gelen kalp vektörünün ortalama yönü, yaklaşık +59 derecedir. Bu vektör Şekil 12-2'nin merkezinden geçecek şekilde çizilmiş olan, +59 derece yönündeki A vektörü ile gösterilmiştir. Bu demektir ki, kalbin apeksi, bu bölümde ileride tartışılacağı gibi, depolarizasyon dalgasının çoğunda kalbin tabanına nazaran pozitif kalır.



Şekil 12-1 Kısmen depolarize olmuş kalbin ortalama vektörü.



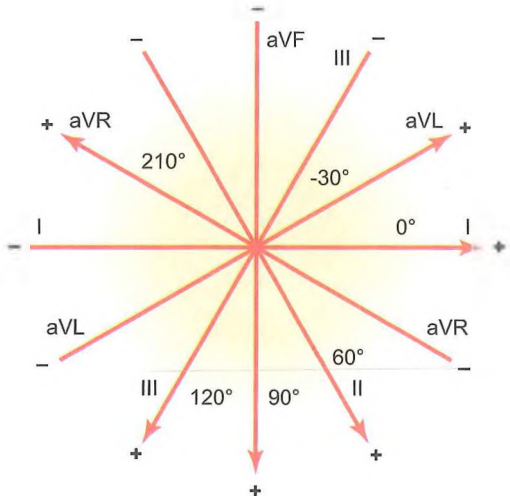
Şekil 12-2 Birkaç farklı kalpte potansiyellerin yönünü göstermek için çizilen vektörler ve bu kalplere ait potansiyellerin (derece cinsinden) "eksenleri".

Her Standart Bipolar Derivasyonun ve Her Ünipolar Ekstremité Derivasyonunun Eksenini

Üç standart bipolar ve üç ünipolar ekstremité derivasyonu Bölüm 11'de anlatılmıştır. Her derivasyon, vücutta, kalbin karşılıklı iki yanına bağlanmış bir çift elektrottan ibaret olup, negatif elektrottan pozitif doğru olan yön, o derivasyonun "ekseni" olarak adlandırılır. I. derivasyon her iki kola yerleştirilen iki elektrottan kaydedilir. Elektrotlar, pozitif elektrot solda olacak şekilde yatay doğrultuda yer aldıkları için I. derivasyonun eksenini 0 derecedir.

II. derivasyon kaydedilirken elektrotlar sağ kol ve sol bacağına yerleştirilir. Sağ kol gövdeye sağ üst köşede, sol bacak ise sol alt köşede bağlanır. Dolayısıyla, bu derivasyonun yönü yaklaşık +60 derecedir.

Benzer bir analiz yapılırsa III. derivasyonun ekseninin yaklaşık +120 derece, aVR ekseninin yaklaşık +210 derece, aVF'nin ekseninin +90 derece ve aVL'nin ekseninin de -30 derece olduğu görülebilir. Bütün bu derivasyonlara ait eksenlerin yönleri Şekil 12-3'de altıgen



Şekil 12-3 Üç bipolar ve üç ünipolar derivasyonun eksenleri.

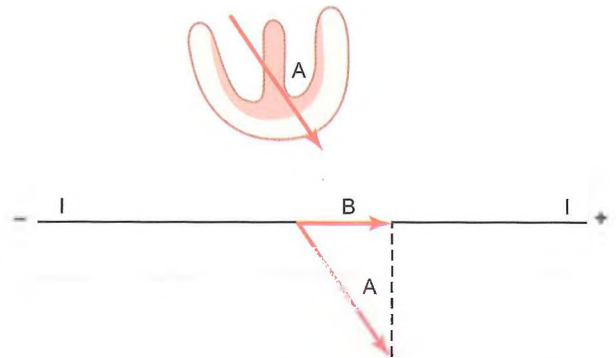
referans sistemi ile gösterilmiştir. Elektrotların polariteleri artı ve eksi işaretleri ile gösterilmiştir. Bu bölümün geri kalan kısmını anlayabilmek için okuyucunun bu eksen ve polariteleri, özellikle de I., II. ve III. bipolar ekstremité derivasyonlarına ait olanları öğrenmesi gerekir.

Değişik Derivasyonlardan Kaydedilen Potansiyellerin Vektör Aracılığıyla Hesaplanması

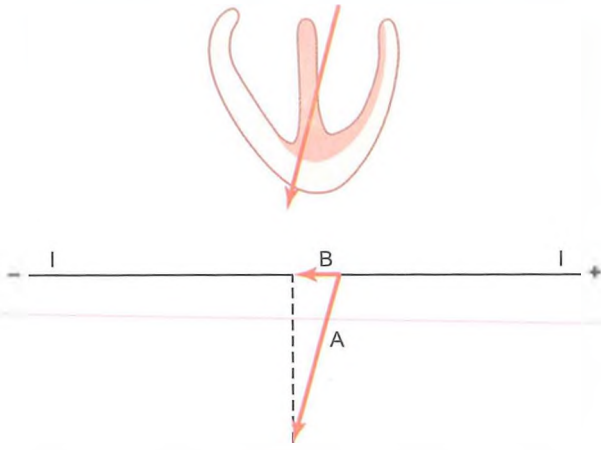
Kalbin etrafındaki potansiyelleri vektörlerle göstermenin kurallarını ve derivasyonların eksenlerini tartışmış olduğumuza göre, artık bu bilgileri bir araya koyarak belirli bir kalp vektörü için her derivasyonda kaydedilecek olan potansiyeli bulabiliriz.

Şekil 12-4'de kısmen depolarize olmuş bir kalp görülmektedir; A vektörü kalpteki akım hareketinin anlık orta yönünü ve potansiyelini temsil eder. Bu örnekte potansiyelin yönü +55 derecedir; vektör A'nın uzunluğu ile gösterilen voltajı ise 2 milivolt olarak kabul edilecektir. Kalbin altındaki çizimde yine A vektörü gösterilmiş ve 0 derece yönünde I. derivasyonun eksenini temsil edecek şekilde bir çizgi çizilmiştir. I. derivasyonda A vektöründeki voltajın ne kadarının kaydedileceğini belirlemek için, A vektörünün ucundan I. derivasyonun eksenine doğru ve I. derivasyonun eksenine dik olacak şekilde bir çizgi çizilir. Bundan sonra, eksen boyunca *izdüşüm vektörü* (B) çizilir. Bu vektörün ucu I. derivasyonun ekseninin pozitif ucunu işaret eder. Bu da I. derivasyonun elektrokardiyogramdaki anlık kaydın pozitif olacağı anlamına gelir. Kaydedilen voltaj, B'nin uzunluğu A'nın uzunluğuna bölünüp 2 milivolt ile çarpıldığı zaman bulunan değere veya yaklaşık 1 milivolta eşit olacaktır.

Vektör aracılı hesaplamasının bir başka örneği Şekil 12-5'de görülmektedir. Bu örnekte A vektörü, başka bir kalpte ventrikül depolarizasyonunun belirli bir anındaki elektriksel potansiyeli temsil eder. Kalbin sol tarafı sağ tarafına göre daha hızlı depolarize olmaktadır. Bu örnekte vektörün yönü 100 derece, voltajı ise yine 2 milivoltur. I. derivasyonda kaydedilen potansiyeli belirlemek için I. derivasyonun eksenine dik bir çizgi çizer ve B izdüşüm vektörünü buluruz. B vektörü çok kısa ve bu kez negatif yöndedir. Bu da, bu anda I. derivasyondaki kaydın negatif (elektrokardiyogramdaki sıfır çizgisinin altında),



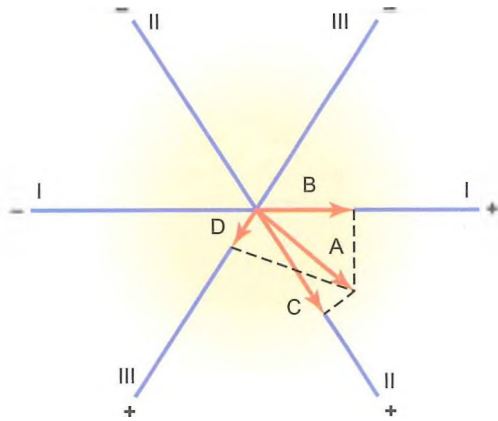
Şekil 12-4 I. Derivasyon ekseninde B izdüşüm vektörünün belirlenmesi. A vektörü ventriküllerin anlık potansiyelini temsil etmektedir.



Şekil 12-5 I. Derivasyon ekseninde B izdüşüm vektörünün belirlenmesi. A vektörü ventriküllerin anlık potansiyelini temsil etmektedir.

kaydedilen voltajın ise az olacağı (yaklaşık -0,3 mV) anlamına gelir. Bu şekil, kalbin vektörü bir derivasyonun eksenine neredeyse dik olduğu zaman bu derivasyonun elektrokardiyogramda kaydedilen voltajının çok düşük olduğunu gösterir. Aksine, kalbin vektörü bir derivasyon ile neredeyse tümüyle aynı ekseninde olduğu zaman, vektörün tüm voltajı kaydedilecektir.

Üç Standart Bipolar Ekstremitte Derivasyonundaki Potansiyellerin Vektör Aracılığıyla Hesaplanması. Şekil 12-6'daki A vektörü kısmen depolarize olmuş bir kalbin anlık elektriksel potansiyelini gösterir. Bu anda üç standart bipolar kol-bacak derivasyonunun her birinin elektrokardiyogramında kaydedilen potansiyelleri bulmak için, şekilde görüldüğü gibi, A vektörünün ucundan farklı derivasyonları temsil eden çizgilerin her birine dik inen çizgiler (kesikli çizgiler) çizilir. B izdüşüm vektörü o anda I. derivasyonda kaydedilen potansiyeli, C izdüşüm vektörü II. derivasyonda kaydedilen potansiyeli, D izdüşüm vektörü ise III. derivasyonda kaydedilen potansiyeli gösterir. Derivasyonların hepsinde elektrokardiyogram kaydı pozitifdir, yani sıfır çizgisinin üzerindedir. Çünkü bu derivasyonların eksenleri üzerindeki izdüşüm vektör-



Şekil 12-6 I., II. ve III. Derivasyonlardaki izdüşüm vektörlerinin belirlenmesi. A vektörü ventriküllerin anlık potansiyelini temsil etmektedir.

leri, pozitif yönü işaret ederler. I. derivasyondaki potansiyel (vektör B), kalbin A vektörü ile gösterilen esas potansiyelinin yarısıdır. II. derivasyondaki potansiyel (vektör C) hemen hemen kalptekine eşittir, III. derivasyondaki (vektör D) ise kalptekinin yaklaşık üçte biridir.

Büyütülmüş ekstremitte derivasyonlarında kaydedilen potansiyelleri belirlemek için de benzer bir hesaplama kullanılabilir. Ancak bu kez, Şekil 12-6'da kullanılan standart bipolar ekstremitte derivasyonu eksenlerinin yerine büyütülmüş derivasyonların eksenleri (Bkz. Şekil 12-3) kullanılır.

Normal Elektrokardiyogramın Vektörler Aracılığıyla Değerlendirilmesi

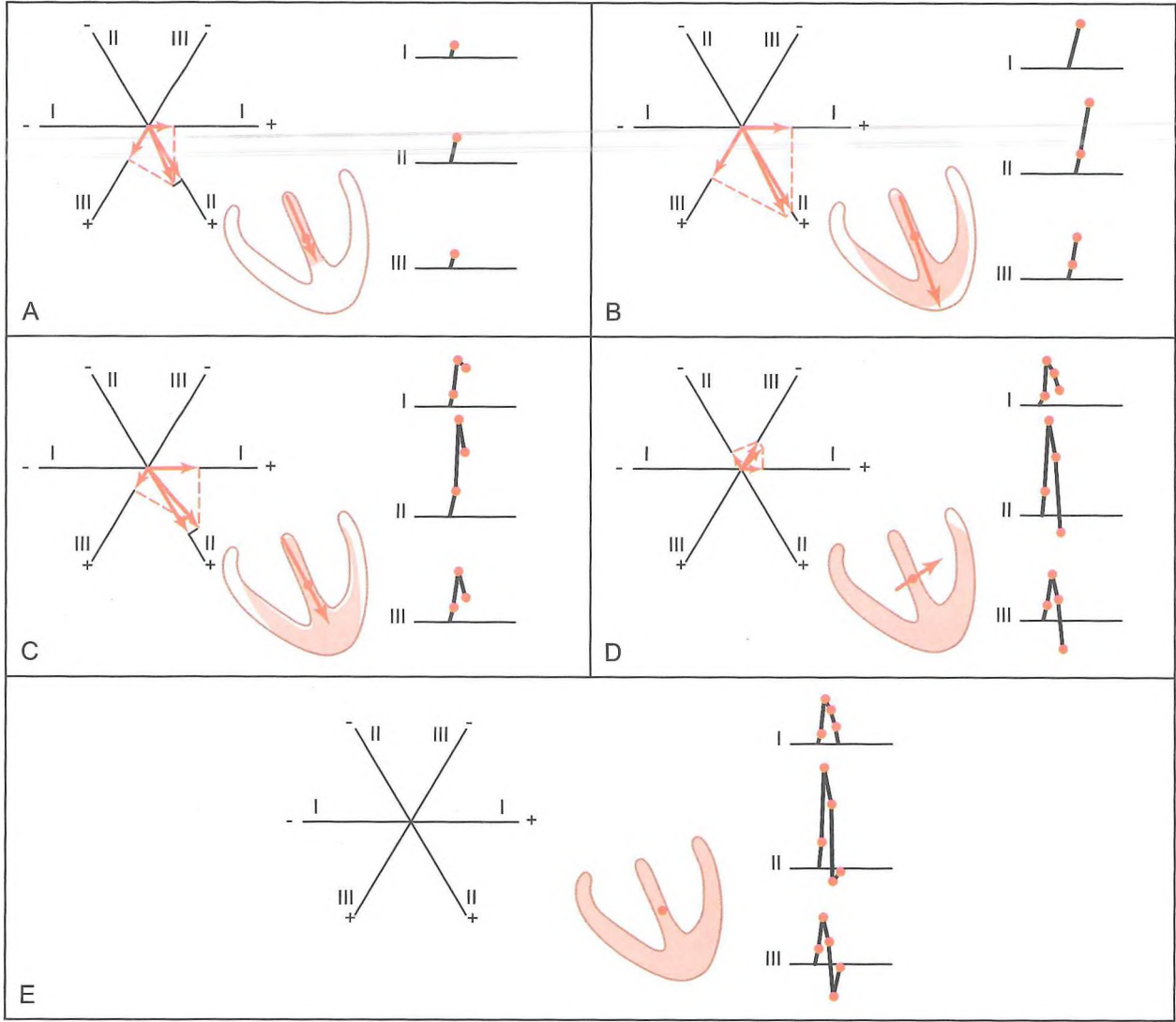
Ventriküllerin Depolarizasyonu Sırasında Oluşan Vektörler-QRS Kompleksi

Kalp uyarısı atriyoventriküler demet yolu ile ventriküllere girdiği zaman ventriküllerin ilk depolarize olan kısmı septumun sol endokardiyal yüzeyidir. Bu depolarizasyon Şekil 12-7A'da ventriküllerin gölgeli kısmı ile gösterildiği gibi, septumun her iki endokardiyal yüzeyini de kaplamak üzere hızla yayılır. Şekil 12-7B ve C'de görüldüğü gibi, depolarizasyon daha sonra iki ventrikülün endokardiyal yüzeyleri boyunca yayılır. Son olarak da, Şekil 12-7C, D ve E'de görüldüğü gibi, ventrikül kası içinde ilerleyerek kalbin dışına doğru yayılır.

Ventrikül depolarizasyonunun Şekil 12-7'nin A'dan E'ye kadar olan bölümleri ile gösterilen her bir evresindeki anlık elektriksel potansiyeli, her şekilde ventrikül üzerine çizilen bir vektör ile ifade edilmiştir. Üç standart elektrokardiyografi derivasyonunun her birinde kaydedilecek olan voltajları belirlemek için, bu vektörlerin herbiri bir önceki bölümde tarif edilen yöntem ile hesaplanmıştır. Şeklin her basamağının sağ kısmında QRS kompleksinin meydana gelişi adım adım gösterilmiştir. Bir derivasyondaki pozitif bir vektörün, elektrokardiyogram kaydının sıfır çizgisinin üzerinde olmasına, negatif bir vektörün ise kaydın sıfır çizgisinin altında olmasına neden olacağını aklınızda tutunuz.

Vektörlerin hesaplamaları konusunda daha fazla ilerlemeden önce Şekil 12-7'de gösterilen normal ardışık vektörlerin değerlendirilmesinin anlaşılması gerekir. Bu değerlendirmelerin herbiri, burada anlatılan yöntemle detaylı olarak incelenmelidir. Bu değerlendirmenin sıralaması aşağıda özetlenmiştir.

Şekil 12-7A'da ventrikül kası depolarize olmaya yeni başlamıştır. Depolarizasyonun başlangıcından yaklaşık 0,01 saniye sonraki an görülmektedir. Bu anda vektör kısıdır. Çünkü ventriküllerin yalnızca küçük bir kısmı -septum- depolarize olmuştur. Dolayısıyla ventrikül kasının sağında, bütün derivasyonların kayıtlarında görüldüğü gibi, elektrokardiyografik voltajların hepsi düşüktür. II. derivasyondaki voltaj, I. ve III. derivasyonlardaki voltajlardan daha büyüktür. Çünkü kalbin vektörü II. derivasyonun eksenine ile esasen aynı yönde uzanır.



Şekil 12-7 Ventriküllerin gölgeli alanları depolarize olmuştur (-); gölgesiz alanlar hala polarizedir (+). A, Ventrikül depolarizasyonunun başlangıcından 0,01 saniye sonra; B, depolarizasyonunun başlangıcından 0,02 saniye sonra; C, depolarizasyonunun başlangıcından 0,035 saniye sonra; D, depolarizasyonunun başlangıcından 0,05 saniye sonra; E, ventrikül depolarizasyonu tamamlandıktan sonra, başlangıçtan 0,06 saniye sonra ventrikül vektörleri ve QRS kompleksleri.

Depolarizasyonun başlangıcından yaklaşık 0,02 saniye sonraki anı gösteren Şekil 12-7B'de, kalp vektörü uzundur. Çünkü artık ventriküllerin çoğu depolarize olmuştur. Dolayısıyla bütün elektrokardiyografi derivasyonlarındaki voltajlar artmıştır.

Şekil 12-7C'de, depolarizasyonun başlangıcından yaklaşık 0,035 saniye sonra, kalp vektörü kısaltmaya başlamıştır. Elektrokardiyografide kaydedilen voltajlar da daha düşüktür. Çünkü şimdi kalp apeksinin dışı elektronegatifdir ve kalbin diğer epikardiyal yüzeylerindeki pozitifliğin büyük bir kısmını nötralize eder. Ayrıca vektörün eksenini de göğsün sol tarafına doğru kaymaya başlamıştır. Çünkü sol ventrikül, sağa oranla biraz daha yavaş depolarize olur. Dolayısıyla da, I. derivasyondaki voltajın III. derivasyondakine oranı artar.

Şekil 12-7D'de, depolarizasyonun başlangıcından yaklaşık 0,05 saniye sonra, kalp vektörü sol ventrikülün tabanına doğru işaret eder ve kısadır. Çünkü ventrikül kasının yalnızca çok küçük bir kısmı hala pozitif polaritededir.

Vektörün bu andaki yönüne bağlı olarak II. ve III. derivasyonlarda kaydedilen voltajların her ikisi de negatif -yani çizginin altında-, I. derivasyondaki voltaj ise hala pozitifdir.

Şekil 12-7E'de, depolarizasyonun başlangıcından yaklaşık 0,06 saniye sonra, ventrikülün kas kütesinin tamamı depolarize olmuştur. Öyle ki, kalbin etrafında hiç akım hareketi yoktur ve hiç elektrik potansiyeli oluşmaz. Vektör sıfır olur ve bütün derivasyonlardaki voltajlar da sıfır olur.

Böylece üç standart bipolar ekstremite derivasyonundaki QRS kompleksleri tamamlanır.

Bazen derivasyonlardan en az birindeki QRS kompleksinin başlangıcında, Şekil 12-7'de görülmeyen hafif bir çökme vardır. Q dalgası adı verilen bu çökme, septumun sol tarafının sağ tarafından önce depolarize olmaya başlamasına bağlıdır. Bu depolarizasyon, normalde tabandan apekse doğru olan vektörün oluşmasından saniyenin bir bölümü kadar önce, soldan sağa doğru zayıf bir vektör oluşturur. Şekil 12-7'de görülen başlıca pozitif sapma R dalgası, son negatif sapma ise S dalgasıdır.

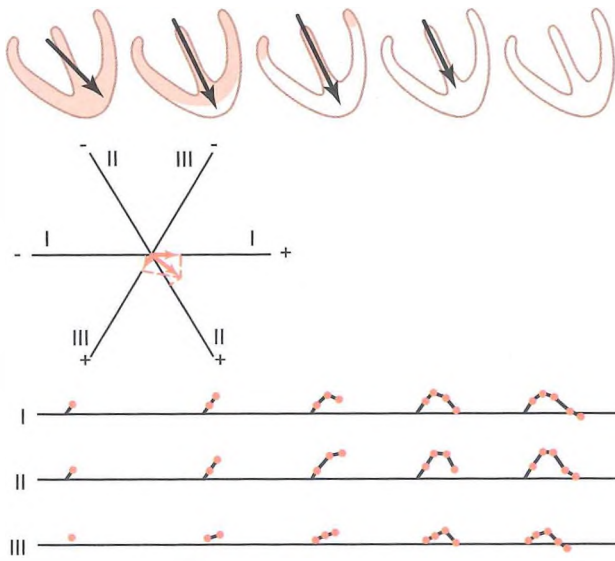
Repolarizasyon Sırasında Elektrokardiyogram-T Dalgası

Ventrikül kasının depolarize olmasının ardından, elektrokardiyogramda gözlenebilecek düzeyde repolarizasyon başlamadan önce, yaklaşık 0,15 saniye geçer. Bundan sonra ventrikül kası boyunca ilerleyen repolarizasyon, QRS kompleksinin başlangıcından yaklaşık 0,35 saniye sonra tamamlanır. Repolarizasyon olayı elektrokardiyogramda T dalgasına neden olur.

İlk olarak septum ve ventrikül kasının diğer endokardiyal alanları depolarize oldukları için, ilk olarak yine bu alanların repolarize olmaları mantıklı görünür. Fakat gerçekte durum böyle değildir. Çünkü septumda ve diğer endokardiyal alanlarda kasılma süresi daha uzundur ve dolayısıyla bu alanlar kalbin dış yüzeyinin çoğuna oranla daha yavaş repolarize olurlar. *Ventrikül kasının ilk olarak repolarize olan en büyük kısmı, ventriküllerin bütün dış yüzeyi ve özellikle de kalbin apeksine yakın olan kısmıdır.* Diğer yandan endokardiyal alanlar, normalde en son repolarize olurlar. Kasılma sırasında yükselen ventrikül içi basıncın, endokardiyal alanlara koroner kan akımını fazlasıyla azaltarak, endokardiyal alanlardaki repolarizasyon olayını yavaşlatmasının repolarizasyondaki olağandışı sıralamaya neden olduğuna inanılmaktadır.

Ventriküllerin dış apikal yüzeyleri, iç yüzeylerinden önce repolarize oldukları için, repolarizasyon sırasında kalp vektörünün pozitif ucu kalbin apeksine doğrudur. *Bunun için ventriküllerin repolarizasyonu sırasında kalp vektörünün baskın yönü tabandan apekse doğrudur. Bu aynı zamanda depolarizasyon sırasındaki vektörün de baskın yönüdür. Sonuç olarak, üç normal bipolar ekstremite derivasyonunda T dalgası pozitifdir. Bu aynı zamanda normal QRS kompleksinin çoğunun da polaritesidir.*

Ventriküllerin repolarizasyonunun beş evresi Şekil 12-8'de giderek artan gölgesiz alanlar ile -repolarizasyon alanları gösterilmiştir. Vektör son evrede kayboluncaya kadar, her



Şekil 12-8 Ventriküllerin repolarizasyonu sırasında T dalgasının meydana gelişi. Repolarizasyonun ilk evresinin vektör hesaplaması da gösterilmiştir. T dalgasının başlangıcından sonuna kadar geçen toplam süre yaklaşık 0,15 saniyedir.

evrede tabandan apekse doğrudur. Başlangıçta vektör nisbeten küçüktür, çünkü repolarizasyon alanı küçüktür. Daha sonra repolarizasyonun derecesi arttığı için vektör giderek kuvvetlenir. Son olarak vektör yeniden zayıflar, çünkü geri kalan depolarizasyon alanları o kadar küçüktür ki akım hareketinin toplam miktarı azalmaya başlar. Bu değişiklikler, vektörün kalbin yaklaşık yarısı polarize ve diğer yarısı depolarize iken en büyük olduğunu gösterir.

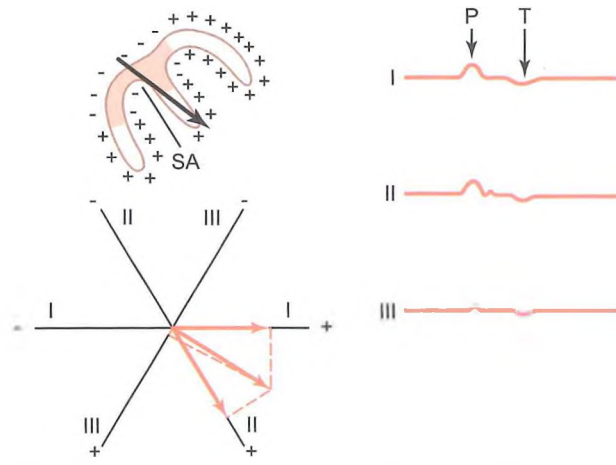
Repolarizasyon sırasında üç standart bipolar ekstremite derivasyonunun elektrokardiyogramında meydana gelen değişiklikler, repolarizasyonun ilerleyen evrelerini gösteren ventriküllerin herbirinin altında belirtilmiştir. Olayın tamamının gerçekleşmesi için gereken 0,15 saniyeden uzunca bir süre içerisinde elektrokardiyogramın T dalgası meydana gelir.

Atriyumların Depolarizasyonu-P Dalgası

Atriyumların depolarizasyonu sinüs düğümünde başlar ve bütün yönlerde atriyumlara yayılır. Dolayısıyla, atriyumlarda elektronegatifliğin ilk noktası, yaklaşık olarak, sinüs düğümünün bulunduğu superiyor vena kava girişindedir ve başlangıç depolarizasyonunun yönü, Şekil 12-9'daki siyah vektör ile gösterilmiştir. Normal atriyum depolarizasyonu boyunca vektör genellikle bu yönde kalır. Atriyumların depolarizasyonu sırasındaki vektörün yönü I., II. ve III. standart bipolar ekstremite derivasyonlarının eksenlerinin yönü ile aynı olduğu için, depolarizasyon sırasında atriyumlardan kaydedilen elektrokardiyogramlar genellikle bu derivasyonların her üçünde de, Şekil 12-9'da gösterildiği gibi, pozitifdir. Atriyumların depolarizasyonunun kaydı P dalgası olarak bilinir.

Atriyumların Repolarizasyonu-Atriyumların T Dalgası.

Atriyumlarda depolarizasyonun hızlı yayılmasını sağlayacak Purkinje sistemi olmadığı için, depolarizasyon dalgası, atriyum kası boyunca *ventriküllere oranla çok daha yavaş yayılır.* Dolayısıyla, sinüs düğümü etrafındaki kas, atriyumların distal bölümündeki kastan uzun bir süre önce depolarize olur. *Bu nedenle atriyumların ilk olarak*



Şekil 12-9 Atriyumların depolarizasyonu ve P dalgasının meydana gelişi. Atriyumların vektörü ve üç standart derivasyondaki sonuç vektörleri de gösterilmiştir. Sağ tarafta atriyumun P ve T dalgaları vardır. SA, sinoatriyal düğüm.

repolarize olan alanı, yine ilk olarak depolarize olan sinüs düğümü bölgesidir. Repolarizasyon başladığında, sinüs düğümünün etrafındaki bölge atriyumların geri kalanına oranla pozitif hale gelir. Dolayısıyla, *atriyumların repolarizasyon vektörü, depolarizasyon vektörü ile zıt yöndedir*. (Bu durumun yine ventriküllerde meydana gelenin tersi olduğuna dikkat ediniz). Şekil 12-9'un sağında gösterildiği gibi, atriyumların T dalgası atriyumların P dalgasından yaklaşık 0,15 saniye sonra meydana gelir. Fakat bu T dalgası, P dalgasının tersine sıfır başlangıç çizgisinin diğer tarafındadır. Yani üç standart bipolar ekstremite derivasyonunda normal olarak pozitif değil negatiftir.

Atriyauma ait T dalgası normal elektrokardiyogramda, ventrikülün QRS kompleksi ile hemen hemen aynı anda belirir. Dolayısıyla, bazı olağandışı durumlarda elektrokardiyogramda kaydedilebilirse de, hemen her zaman daha büyük olan *ventriküle ait QRS kompleksinin* içinde kaybolur.

Vektörkardiyogram

Uyarı miyokardiyuma yayılırken kalpteki elektriksel akım hareketinin vektörünün hızla değiştiği daha önceki tartışmalarda belirtilmişti. Vektör iki bakımdan değişir: Birincisi, vektörün voltajının artıp azalmasına bağlı olarak, boyu uzar ve kısalır; ikincisi, kalbin elektriksel potansiyelinin ortalama yönünün değişmesine bağlı olarak vektör de yön değiştirir. Şekil 12-10'da görüldüğü gibi, *vektörkardiyogram*, kalp döngüsünün farklı anlarında vektörlerde meydana gelen bu değişiklikleri gösterir.

Şekil 12-10'daki vektörkardiyogramda, 5 noktası *sıfır referans noktasıdır*. Bu nokta bütün vektörlerin negatif ucudur. Kalp hareketsizken, vektörün pozitif ucu da sıfır noktasında kalır, çünkü hiçbir elektriksel potansiyel oluşmamıştır. Fakat, ventrikül depolarizasyonunun başlangıcında, kalpte akım hareketi başlar başlamaz, vektörün pozitif ucu sıfır başlangıç noktasından uzaklaşır.

Septum depolarize olduğu zaman, vektör, aşağıya kalbin apeksine doğru uzanır, nisbeten zayıftır ve 1. vektörün pozitif ucuyla gösterildiği üzere vektörkardiyog-

ramın ilk kısmını meydana getirir. Kalbin daha geniş kesimleri depolarize oldukça, vektör giderek kuvvetlenir ve çoğu zaman bir yana doğru hafifçe kayar. Şekil 12-10'daki 2. vektör, 1. vektörden yaklaşık 0,02 saniye sonraki depolarizasyon durumunu temsil eder. Kalbin 0,02 saniye daha sonraki potansiyelini 3. vektör temsil eder. Dördüncü vektör ise bundan 0,01 saniye daha sonra meydana gelir. Sonunda ventriküller tamamen depolarize olur ve vektör 5 noktasında gösterildiği gibi, bir kez daha sıfır olur.

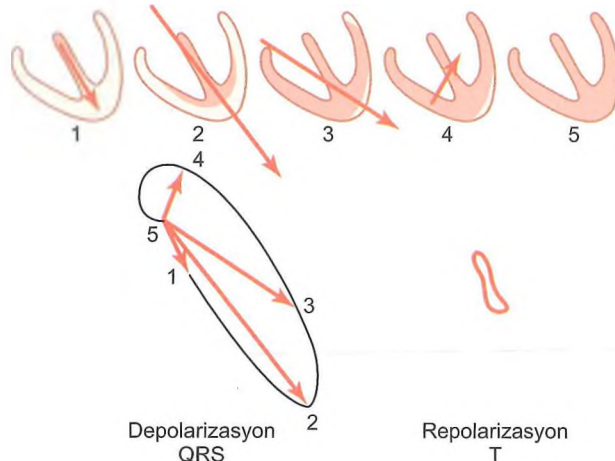
Vektörlerin pozitif uçlarının meydana getirdiği elips biçimindeki şekle, *QRS vektörkardiyogramı* adı verilir. Kalbin altına ve üstüne yerleştirilen vücut yüzeyi elektrotları osiloskobun dikey plakalarına, kalbin her iki yanına yerleştirilen yüzey elektrotları da yatay plakalara bağlandığı takdirde, vektörkardiyogram anında bir osiloskopa kaydedilebilir. Vektör değişince, osiloskoptaki noktasal ışık değişen vektörün pozitif ucunun çizdiği yolu izleyerek osiloskop ekranına vektörkardiyogramı çizer.

Ventrikül QRS'sinin Ortalama Elektriksel Eksen ve Önemi

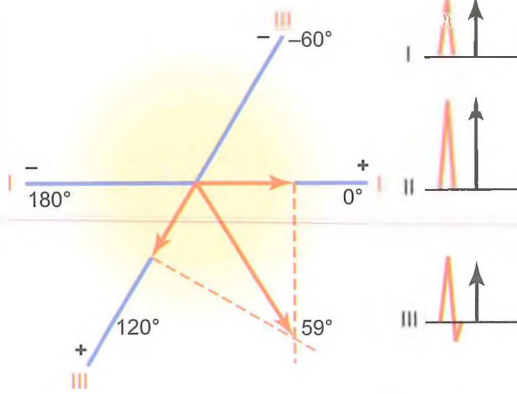
Ventrikül depolarizasyonunun Şekil 12-10'da görülen vektörkardiyogramı (QRS vektörkardiyogramı), normal bir kalbe aittir. Bu vektörkardiyogramda, ventriküllere ait vektörlerde baskın olan yönün normalde kalbin apeksine doğru olduğuna, yani ventriküllerin depolarizasyon döngüsünün çoğu kısmında elektriksel potansiyellerinin yönünün (negatiften pozitif) ventriküllerin tabanından apeksine doğru olduğuna dikkat ediniz. Potansiyelin depolarizasyon sırasındaki baskın yönüne *ventriküllerin ortalama elektriksel eksen*i denir. Normal ventriküllerin ortalama elektriksel eksen 59 derecedir. Kalbin belirli bazı patolojik durumlarında, bu yön oldukça değişir, hatta bazen kalbin ters kutbuna doğrudur.

Standart Derivasyon Elektrokardiyogramlarından Elektriksel Eksenin Belirlenmesi

Kalbin elektriksel eksen, klinikte genellikle vektörkardiyogram ile değil, standart bipolar ekstremite derivasyonlarının elektrokardiyogramları kullanılarak saptanır. Şekil 12-11'de bu amaçla kullanılan bir yöntem gösterilmiştir. Standart derivasyonlar kaydedildikten sonra, I. ve III. derivasyonların net potansiyeli ve polaritesi belirlenir. Şekildeki I. derivasyonda kayıt pozitifdir. III. derivasyonda ise kayıt çoğunlukla pozitif fakat döngünün bir kısmında negatiftir. Kaydın herhangi bir bölümü negatif ise, o derivasyonun net potansiyelini belirlemek için I. ve III. derivasyonların QRS komplekslerinin sağında oklar ile gösterildiği gibi, *bu negatif potansiyel, pozitif potansiyelden çıkarılır*. III. derivasyondaki QRS dalgasının negatif kısmını pozitif kısmından çıkardıktan sonra, belirlenen her net potansiyel kendi derivasyonunun eksen üzerinde, potansiyelin tabanı eksenlerin kesişme noktasına gelecek şekilde, Şekil 12-11'de gösterildiği gibi işaretlenir.



Şekil 12-10 QRS ve T vektörkardiyogramları.



Şekil 12-11 İki elektrokardiyoğrafi derivasyonundan (I. ve III. derivasyon) ventriküllerin ortalama elektriksel ekseninin belirlenmesi.

I. Derivasyondaki net potansiyel pozitif ise, I. derivasyonu temsil eden çizgi boyunca pozitif yönde, bu potansiyel negatif ise negatif yönde işaretlenir. III. derivasyonda da net potansiyel, tabanı kesişme noktasına gelecek şekilde yerleştirilir; pozitif ise III. derivasyonu temsil eden çizgi boyunca pozitif yönde, negatif ise negatif yönde işaretlenir.

Ventrikülün ortalama elektriksel potansiyelinin gerçek vektörünü bulmak için, I. ve III. derivasyonlardaki iki net potansiyelin tepesinden dik çizgiler çizilir. Vektörün değerlendirilmesi yoluyla, bu iki dik çizginin kesişme noktası ventriküllerin gerçek ortalama QRS vektörünün tepesini, iki derivasyonun eksenlerinin kesişme noktası ise gerçek vektörün negatif ucunu temsil eder. Dolayısıyla, ortalama QRS vektörü bu iki nokta arasına çizilir. Vektörün boyu ventriküllerin depolarizasyonu sırasında meydana gelen yaklaşık ortalama potansiyeli, vektörün yönü ise ortalama elektriksel eksenini temsil eder. Normal ventriküllerin ortalama elektriksel ekseninin yönü, Şekil 12-11'de belirtildiği gibi, + 59 derece pozitiftir.

Eksen Sapmasına Neden Olan Anormal Ventrikül Durumları

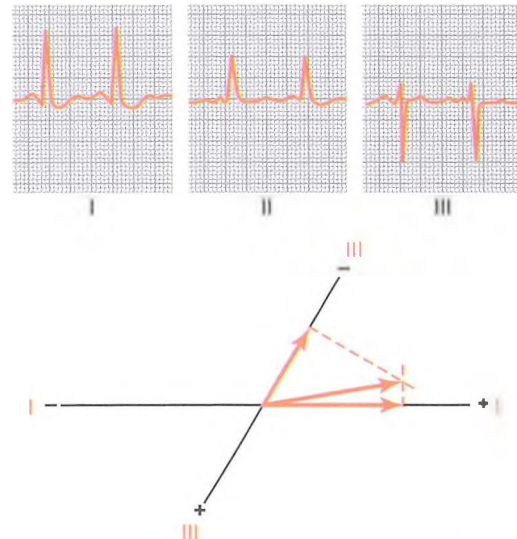
Ventrikülün ortalama elektriksel eksenini yaklaşık 59 derece ise de, bu eksen normal bir kalpte bile solda yaklaşık 20 dereceye, sağda yaklaşık 100 dereceye kadar kayabilir. Normal farklılıkların nedenleri başlıca, farklı kalplerde Purkinje sisteminin dağılımında veya bizzat kasın yapısında gözlenen anatomik farklılıklardır. Aşağıda belirtilen durumlar, bu normal sınırların dışında eksen sapmasına neden olabilirler.

Kalbin Göğüs Boşluğundaki Duruşunun Değişmesi. Eğer kalbin kendisi sola açılırsa, kalbin ortalama elektriksel eksenini de sola doğru kayacaktır. Bu tür kaymalar (1) derin ekspirasyon sonunda, (2) kişi yattığı zaman (çünkü karın içi organlar yukarıya diyaframa doğru bası yapacaktır), (3) sıklıkla tıknaz ve şişman kişilerde (bu kişilerin diyaframları normalde daima yukarıya kalbe doğru bası yapar) meydana gelir.

Benzer şekilde, kalbin sağa doğru açılırsa da ventriküllerin ortalama elektriksel ekseninin sağa doğru kaymasına neden olur. Bu durum (1) derin inspirasyon sonunda, (2) kişi ayağa kalktığı zaman ve (3) kalpleri normalde aşağı doğru asılı duran uzun boylu ve zayıf insanlarda meydana gelir.

Bir Ventrikülün Hipertrofisi. Bir ventrikülde hipertrofi meydana gelirse, kalbin eksenini iki nedenden dolayı hipertrofinin meydana geldiği ventriküle doğru kayar. Birincisi, kalbin hipertrofi meydana gelen tarafında diğer tarafa kıyasla çok daha büyük miktarlarda kas bulunur. Bu da o tarafa aşırı miktarda elektrik potansiyelinin oluşmasına neden olur. İkincisi, depolarizasyon dalgasının hipertrofiye uğramış ventrikül boyunca hareketi daha uzun zaman alır. Sonuç olarak, normal ventrikül hipertrofiye uğramış ventrikülden çok daha önce depolarize -yani negatif- olur. Bu da, kalbin normal tarafından hala kuvvetle pozitif yüklü olan hipertrofiye uğramış ventriküle doğru yönelmiş güçlü bir vektöre neden olur. Böylece eksen hipertrofik ventriküle doğru sapar.

Sol Ventrikül Hipertrofisine Bağlı Sol Eksen Sapmasının Vektörler Aracılığıyla Değerlendirilmesi. Şekil 12-12'de bir elektrokardiyoğramın üç standart bipolar ekstremite derivasyonu görülmektedir. Değerlendirme yapıldığı zaman sol eksen sapması olduğu ve ortalama elektriksel eksenin -15 derece yönüne işaret ettiği saptanmıştır. Bu, sol ventrikülün kas külesinin artmasına bağlı tipik bir elektrokardiyoğramdır. Bu örnekte eksen sapması hipertansiyona (yüksek kan basıncı) bağlıdır. Sol ventrikül yükselmiş sistemik arter basıncına karşı kanı pompalayabilmek için hipertrofiye uğramıştır. Aort kapağı darlığına, aort yetmezliğine

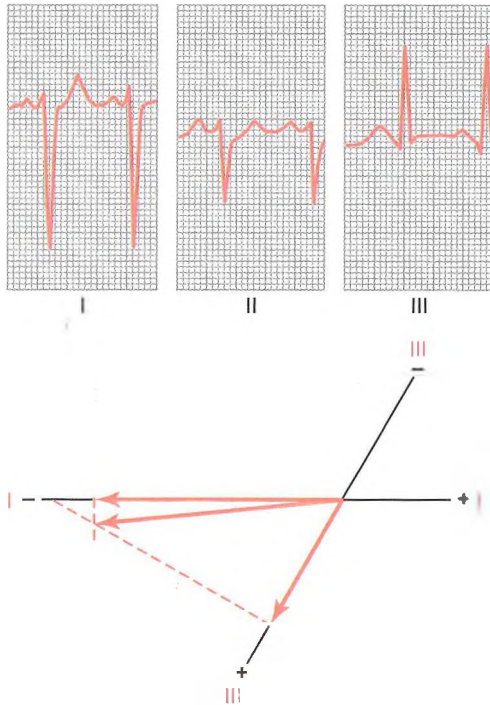


Şekil 12-12 Hipertansif kalpte (hipertrofiye uğramış sol ventrikül) sol eksen sapması. QRS kompleksinin hafifçe uzadığına da dikkat ediniz.

veya sağ ventrikülün nisbeten normal büyüklükte kalıp sol ventrikülün büyüdüğü birkaç *doğumsal kalp bozukluğuna* bağlı olarak sol ventrikül hipertrofisi meydana geldiği zaman da benzer bir sol eksen sapması olur.

Sağ Ventrikül Hipertrofisine Bağlı Sağ Eksen Sapmasının Vektör Aracılığıyla Değerlendirilmesi. Şekil 12-13'deki elektrokardiyogramda, belirgin sağ eksen sapması görülmektedir. Elektriksel eksen yaklaşık 170 derece olup, ventriküllerin normal ortalama elektriksel eksenini olan 59 derecenin 111 derece sağındadır. Bu şekilde gösterilen sağ eksen sapması, sağ ventrikülün *doğumsal pulmoner kapak darlığı* nedeni ile hipertrofiye uğramasına bağlıdır. Sağ eksen sapması, *Fallot tetralojisi* ve *ventriküllerarası septum defekti* gibi sağ ventrikülün hipertrofiye uğramasına neden olan diğer doğumsal kalp hastalıklarında da meydana gelebilir.

Demet Dal Bloğu Eksen Sapmasına Neden Olur. Genellikle ventriküllerin iki lateral duvarı hemen aynı anda depolarize olur. Çünkü Purkinje sisteminin hem sol hem de sağ demet dalları kalp uyarısını bu iki ventrikül duvarının endokardiyal yüzeylerine hemen hemen aynı anda iletir. Sonuç olarak, iki ventrikülün oluşturduğu potansiyeller neredeyse birbirlerini nötralize ederler. Ana dallardan birinde kesinti meydana gelirse, kalp uyarısı normal ventriküle diğerinden çok daha önce yayılır. Dolayısıyla, iki ventrikülün depolarizasyonu aynı anda gerçekleşmez ve depolarizasyon potansiyelleri birbirlerini nötralize etmez. Sonuç olarak aşağıda anlatılacağı gibi eksen sapması meydana gelir.

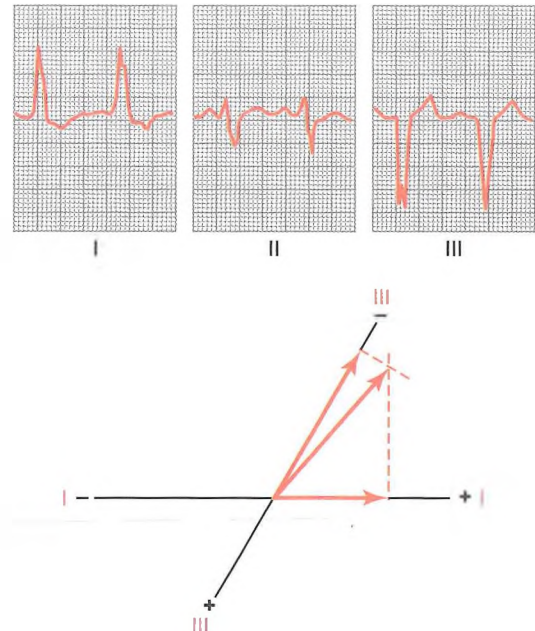


Şekil 12-13 Doğumsal pulmoner kapak darlığına bağlı sağ ventrikül hipertrofisinin yüksek voltajlı elektrokardiyogramı. Belirgin sağ eksen sapması ve QRS kompleksinde hafif uzama da görülmektedir.

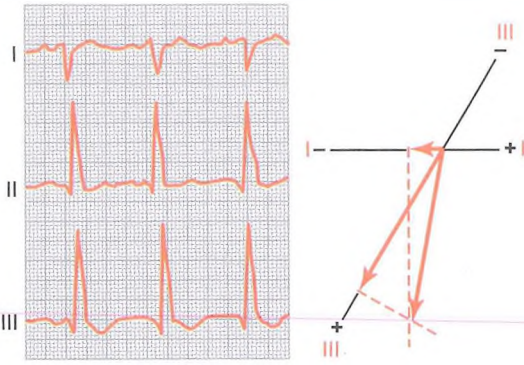
Sol Demet Dal Bloğunda Meydana Gelen Sol Eksen Sapmasının Vektör Aracılığıyla Değerlendirilmesi. Sol daldaki kesinti meydana geldiğinde kalp depolarizasyonu sağ ventrikül boyunca sol ventriküle oranla iki-üç misli daha hızlı yayılır. Buna bağlı olarak sağ ventrikül tamamen depolarize (negatif) olduktan sonra, sol ventrikülün çoğu kısmı uzun bir süre (0,1 sn) polarize (pozitif) kalır. Böylece depolarizasyon olayının çoğu kısmında sağ ventrikül elektronegatif olurken sol ventrikül elektropozitif kalır ve kuvvetli bir vektör sağ ventrikülden sol ventriküle doğru uzanır. Diğer bir deyişle, yaklaşık -50 derecelik belirgin sol eksen sapması vardır. Çünkü vektörün pozitif ucu sol ventriküle doğrudur. Sol dal kesintisine bağlı tipik sol eksen sapması Şekil 12-14'te gösterilmiştir.

Purkinje sisteminde blok meydana geldiğinde uyarının iletilmesi yavaşladığı için, eksen sapmasına ek olarak, etkilenen kalp bölgesinde depolarizasyonun çok yavaşlaması nedeniyle QRS kompleksinin süresi de çok uzamıştır. Bu durum Şekil 12-14'de QRS dalgalarının aşırı genişliğinin incelenmesiyle anlaşılabilir. Bu durum bu bölümde ileride daha ayrıntılı olarak tartışılmıştır. QRS kompleksinin uzamış olması bu durumu hipertrofiye bağlı eksen sapmasından ayırır.

Sağ Demet Dal Bloğunda Meydana Gelen Sağ Eksen Sapmasının Vektör Aracılığıyla Değerlendirilmesi. Sağ daldaki blok meydana geldiğinde, sol ventrikül sağ ventriküle göre hızlı depolarize olur; bu nedenle kalbin sol yanı sağ yanından 0,1 saniye daha önce elektronegatiflik kazanır. Sol ventrikül elektronegatif olurken sağ ventrikül elektropozitif kalır. Dolayısıyla, negatif ucu sol ventriküle pozitif ucu ise sağ ventriküle doğru olan kuvvetli bir vektör meydana gelir. Diğer bir deyişle, belirgin sağ eksen sapması olur.



Şekil 12-14 Sol dal bloğuna bağlı sol eksen sapması. Büyük ölçüde uzamış QRS kompleksine de dikkat ediniz.



Şekil 12-15 Sağ dal bloğuna bağlı sağ eksen sapması. Çok uzamış QRS kompleksine de dikkat ediniz.

Şekil 12-15'te sağ dal bloğuna bağlı sağ eksen sapması gösterilmiş ve vektörü hesaplanmıştır. Eksenin, normal 59 derece yerine, yaklaşık 105 derece olduğu ve yavaş iletici nedeni ile QRS kompleksinin uzadığı görülmektedir.

QRS Kompleksinde Anormal Voltajlara Neden Olan Durumlar

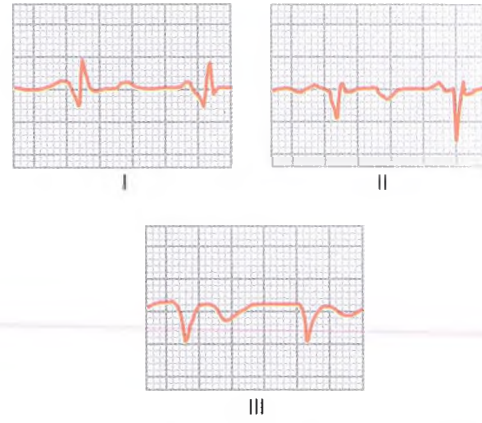
Standart Bipolar Ekstremitte Derivasyonlarında Voltaj Artışı

Üç standart bipolar ekstremitte derivasyonunda, R dalgasının tepesinden S dalgasının alt ucuna kadar ölçülen voltaj normalde 0,5 ile 2,0 milivolt arasında değişir ve II. derivasyon çoğunlukla en düşük, II. derivasyon ise en yüksek voltajı kaydeder. Fakat bu ilişkiler normal bir kalpte bile daima değişmez değildir. Genellikle, üç standart derivasyona ait QRS komplekslerinin voltajlarının toplamı 4 milivolttan büyük ise hastanın yüksek voltajlı bir elektrokardiyogramı olduğu kabul edilir.

QRS komplekslerinde voltajın yüksek olması, çoğu zaman, kalbin bir bölümündeki ya da diğer taraftaki aşırı yüke yanıt olarak gelişen *kas hipertrofisine*, yani kalbin kas kütlelerini artırmasına bağlıdır. Örneğin, sağ ventrikül kanı daralmış bir pulmoner kapaktan pompalamak zorunda kaldığında, sol ventrikül ise kişinin kan basıncı yüksek olduğunda hipertrofiye uğrar. Kas miktarının artması, kalbin etrafında oluşan elektrik miktarının da artmasına neden olur. Sonuç olarak, Şekil 12-12 ve 12-13'de de görüldüğü gibi, elektrokardiyografi derivasyonlarında kaydedilen elektriksel potansiyeller normalden oldukça büyüktür.

Elektrokardiyogramda Voltaj Azalması

Kalp Miyopatilerine Bağlı Voltaj Azalması. QRS kompleksinin voltajının azalmasının en sık rastlanan nedenlerinden biri, *bir dizi geçirilmiş miyokard infarktüsünün kas kütlelerini azaltmasıdır*. Bu durum aynı zamanda depolarizasyon dalgasının ventriküller boyunca yavaş hareket etmesine de neden olarak, kalbin çoğu bölümlerinin bir anda ve kütle halinde depolarize olmasını engeller. Sonuç olarak, QRS kompleksinin az çok uzamasına ve



Şekil 12-16 Geçirilmiş miyokard infarktüsüne bağlı ventriküllerde oluşan bölgesel hasarın bulgusu olarak düşük voltajlı elektrokardiyogram.

voltajının da azalmasına neden olur. Bölgesel bloklara ve ventriküllerde kas kütleleri kaybına neden olan çok sayıda küçük infarktüstüden sonra sıklıkla rastlanan, tipik düşük voltajlı elektrokardiyogram ve uzamış QRS kompleksi Şekil 12-16'da gösterilmiştir.

Kalp Çevresindeki Koşullara Bağlı Voltaj Azalması.

Elektrokardiyografi derivasyonlarında voltaj azalmasının en önemli nedenlerinden biri *perikardda sıvı olmasıdır*. Hücre dışı sıvı elektrik akımlarını kolaylıkla iletir için, kalpten dışarı doğru hareket eden elektriğin büyük bir kısmı, kalbin bir bölümünden diğerine perikardiyal sıvıdan geçerek iletilir. Bunun için perikard sıvısı, kalbin meydana getirdiği elektrik potansiyellerine "kısa devre" yaptırarak, vücudun dış yüzeylerine ulaşan elektrokardiyografik voltajları azaltır. *Plevrada sıvı toplanması* da daha küçük derecede olmakla beraber, kalbin etrafındaki elektriğe "kısa devre" yaptırarak vücut yüzeyindeki ve elektrokardiyogramlardaki voltajları azaltır.

Pulmoner amfizem perikardda sıvı toplanmasından farklı bir yolla elektrokardiyografik potansiyelleri azaltabilir. Pulmoner amfizemde elektrik akımının akciğerler boyunca iletilmesi belirgin olarak baskılanır. Çünkü akciğerlerde aşırı miktarda hava vardır. Ayrıca göğüs kafesi genişlemiştir ve akciğerler kalbi normalden daha fazla sarma eğilimindedir. Dolayısıyla akciğerler, elektrik voltajının kalpten vücut yüzeyine yayılmasını engelleyen bir yalıtıcı gibi davranırlar. Bu da çeşitli derivasyonlardaki elektrokardiyografi voltajlarının azalmasına neden olur.

Uzamış ve Karmaşık Biçimli QRS Kompleksleri

Kalp Hipertrofisine veya Dilatasyonuna Bağlı Uzamış QRS Kompleksleri

Depolarizasyon ventriküller boyunca yayılmaya devam ettikçe, yani ventriküllerin bir kısmı depolarize olup bir kısmı hala polarize kaldıkça, QRS kompleksi de devam eder. Dolayısıyla uzamış QRS kompleksinin nedeni daima, uyarının ventriküller boyunca *iletisinin uzun*

sürmesidir. Bu tür uzamalar çoğu zaman ventriküllerin birinde veya her ikisinde hipertrofi veya dilatasyon meydana geldiğinde, uyarının daha uzun bir yol katetmek zorunda kalmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Normal QRS kompleksi 0,06 - 0,08 saniye sürer. Sol veya sağ ventrikül hipertrofisi veya dilatasyonunda ise QRS kompleksi 0,09 - 0,12 saniyeye kadar uzayabilir.

Purkinje Sistemindeki Bloklara Bağlı Uzamış QRS Kompleksi

Purkinje liflerinde kesinti meydana geldiğinde, kalp uyarısının Purkinje sistemi yerine ventrikül kasları aracılığı ile iletilmesi gerekir. Bu da uyarının ileti hızını yaklaşık olarak normalin üçte biri kadar yavaşlatır. Dolayısıyla eğer dallardan birinde tam blok meydana gelirse, QRS kompleksinin süresi genellikle 0,14 saniyeye kadar veya daha fazla uzar.

Bir QRS kompleksi 0,09 saniyeden daha uzun sürerse, genellikle olağandışı bir uzama olduğu kabul edilir. 0,12 saniyeden daha uzun sürdüğünde ise, Şekil 12-14 ve 12-15'deki dal bloğuna ait elektrokardiogramlarda da görüldüğü gibi, uzama ventrikül ileti sisteminin herhangi bir yerinde meydana gelen patolojik bir bloğa bağlıdır.

Karmaşık QRS Komplekslerine Neden Olan Durumlar

Karmaşık şekilli QRS kompleksleri çoğunlukla iki duruma bağlıdır: (1) Ventrikül sisteminin çeşitli alanlarında kalp kasının hasar görmesinin ardından kasın yerini nedbe dokusunun almasıdır. (2) Uyarıların Purkinje sisteminde iletilmesi sırasında çok sayıda küçük yerel kesintilerin meydana gelmesidir. Kalp uyarısının iletiminin buna bağlı olarak düzensizleşmesi, voltajlarda ani kaymalara ve eksen sapmalarına neden olur. Bu da sıklıkla Şekil 12-14'de de görüldüğü gibi, bazı elektrokardiografi derivasyonlarında iki, hatta üç tepe oluşturur.

Zedelenme Akımı

Pekçok farklı kalp bozukluğu, özellikle de kalp kasının kendisine hasar verenler, çoğu zaman kalbin bir bölümünün, kısmen veya tamamen, *sürekli depolarize kalmasına* neden olurlar. Bu durumda, patolojik olarak depolarize olmuş alanlar ile normal polarize alanlar arasında akım oluşur. Buna *zedelenme akımı* denilir. *Kalbin zedelenmiş alanlarının depolarize oldukları için negatif olduklarına ve çevre sıvılara negatif yükler yaydıklarına, kalbin geri kalanının ise pozitif olduğuna özellikle dikkat ediniz.*

Zedelenme akımına neden olabilecek bazı bozukluklar şunlardır: (1) *Mekanik travma* zarları o derece geçirgen halde tutar ki, tam repolarizasyon gerçekleşemez. (2) *Enfeksiyon olaylar* kas zarlarına zarar verir. (3) *Kasta yerel iskemi alanları meydana getiren koroner tıkanma*, kalpte zedelenme akımının, en sık rastlanan nedenidir. İskemi sırasında, koroner kan akımından kalp kasına

normal zar polaritesini devam ettirmesine yetecek kadar besin maddesi taşınamaz.

Zedelenme Akımının QRS Kompleksine Etkisi

Şekil 12-17'de, sol ventrikül tabanındaki küçük bir alanda, yeni bir infarktüs (koroner kan akımı kaybı) meydana gelmiştir. Dolayısıyla, T-P aralığı sırasında -yani normal ventrikül kası tümüyle polarize iken- sol ventrikülün tabanındaki infarktüslü alandan, ventriküllerin geri kalan kısmına doğru olağandışı bir *negatif* akım hareketi olur.

Bu "zedelenme akımı"nın vektörü, şekildeki birinci kalpte görüldüğü gibi, yaklaşık 125 derece yönünde olup, vektörün tabanı yani *negatif ucu* zedeli kasa doğrudur. Şeklin alt kısımlarında görüldüğü gibi, QRS kompleksi başlamadan önce, *bu vektör I. derivasyonda sıfır potansiyel çizgisinin altında bir başlangıç kaydına neden olur.* Çünkü zedelenme akımının I. derivasyondaki izdüşüm vektörü, I. derivasyonun ekseninin negatif ucuna doğru işaret eder. II. derivasyonda ise, kayıt çizginin üzerindedir, çünkü izdüşüm vektörü II. derivasyonun pozitif terminalini işaret etmektedir. III. derivasyonda akımın izdüşüm vektörü III. derivasyonun pozitif terminali ile aynı yöndedir; böylece kayıt pozitifdir. Dahası, zedelenme akımının vektörü neredeyse tamamen III. derivasyonun eksenine ile aynı yönde uzandığı için, III. derivasyondaki zedelenme akımının voltajı I. ve II. derivasyonların voltajından çok daha büyüktür.

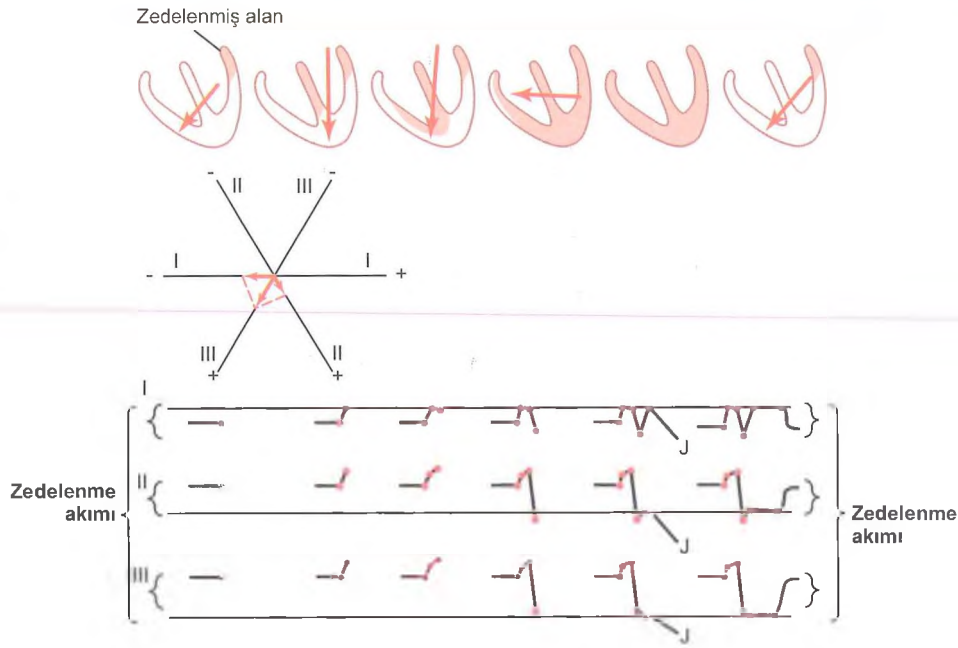
Bundan sonra kalpte normal depolarizasyon olayı devam ederken, önce septum depolarize olur ve depolarizasyon aşağıya apektir ve geriye ventriküllerin tabanına doğru yayılır. Ventriküllerin tamamen depolarize olan en son kısmı sağ ventrikülün tabanıdır. Çünkü sol ventrikülün tabanında daha önceden tam ve kalıcı depolarizasyon gerçekleşmiştir. Şekildeki gibi vektör *değerlendirme* yapılırsa, ventriküller boyunca ilerleyen depolarizasyon dalgasının meydana getirdiği elektrokardiogramın peşpeşe olan basamakları, Şekil 12-17'de görüldüğü gibi, çizim haline getirilebilir.

Depolarizasyon olayının sonunda, Şekil 12-17'nin sondan bir önceki evresinde görüldüğü gibi kalp tamamen depolarize olduğunda, bütün ventrikül kası negatif durumdadır. Dolayısıyla, elektrokardiogramın bu anında, ventrikül kası etrafında hiçbir akım hareketi olmaz. Çünkü şimdi hem zedelenmiş kalp kası hem de kasılabilen kas depolarize olmuşlardır.

Bunu izleyen repolarizasyon sırasında, sol ventrikülün zedelenmiş tabanındaki kalıcı depolarizasyon alanı hariç kalbin tamamı repolarize olur. Bu nedenle repolarizasyon, Şekil 12-17'de en sağda dikkati çekeceği üzere, her derivasyonda zedelenme akımının yeniden belirmesine neden olur.

J Noktası-Zedelenme Akımının Değerlendirilmesi İçin Sıfır Başlangıç Potansiyeli

Elektrokardiogram kaydı için kullanılan elektrokardiografi makinalarının, kalbin etrafında hiçbir akım hareketinin olmadığı anı belirleyebileceği düşünülebilir. Fakat



Şekil 12-17 Zedelenme akımının elektrokardiyograma etkisi.

vücutta, “deri potansiyelleri”nden ve vücudun farklı bölümlerindeki iyon yoğunluklarının farklı oluşundan kaynaklanan akımlar gibi, pekçok başıboş akım vardır. Dolayısıyla her iki kola veya bir kol ve bir bacağı elektrotlar bağlandığında, bu başıboş akımlar elektrokardiyogramda sıfır başlangıç seviyesinin önceden belirlenmesini imkansız kılar.

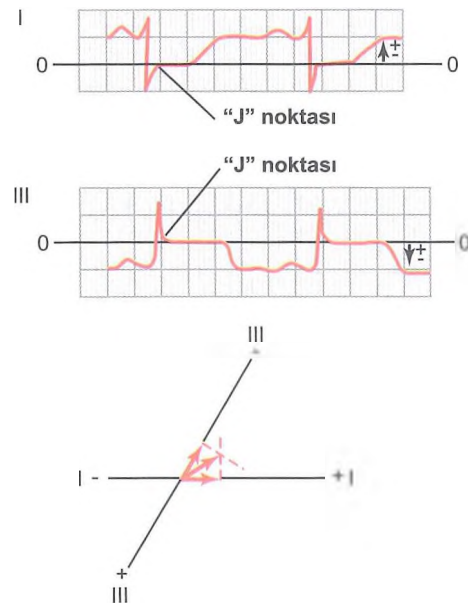
Bu nedenlerle, sıfır potansiyel seviyesini belirlemek için şu yöntem kullanılmalıdır: *Depolarizasyon dalgasının kalp boyunca yayılmasını tamamladığı an, QRS kompleksinin bitişindeki nokta ile belirlenir.* Tam bu noktada, hem hasarlanmış hem de normal bölümler dahil olmak üzere ventriküllerin bütün bölümleri depolarize olmuştur; öyle ki kalbin etrafında hiçbir akım hareketi yoktur. Bu noktada zedelenme akımı bile kaybolur. Dolayısıyla, elektrokardiyogramın bu andaki potansiyeli sıfır voltajdadır. Şekil 12-18’de gösterilen bu nokta, elektrokardiyogramın “J noktası” olarak bilinir.

Zedelenme akımının neden olduğu “zedelenme potansiyeli”nin elektriksel eksenini değerlendirmek için, elektrokardiyogramda J noktasının seviyesinden geçen yatay bir çizgi çizilir. Bu yatay çizgi elektrokardiyogramın *sıfır potansiyel seviyesidir*. Zedelenme akımının neden olduğu bütün potansiyeller bu çizgiye göre ölçülmelidir.

Zedelenme Potansiyelinin Eksenini Çizilirken J Noktasından Faydalanılması. Şekil 12-18’deki zedelenmiş bir kalpten alınan elektrokardiyogramlar I. ve III. derivasyonlardan kaydedilmiş olup, her ikisinde de zedelenme potansiyelleri görülmektedir. Başka bir deyişle, bu elektrokardiyogramların J noktaları, T-P dilimi ile aynı çizgi üzerinde değildir. Her iki kayıta da J noktasından geçecek şekilde çizilmiş olan yatay bir çizgi sıfır voltaj seviyesini temsil eder. Zedelenme akımının her derivasyondaki voltajı, elektrokardiyogramda P dalgasının hemen başındaki

voltaj ile J noktasında belirlenen sıfır voltaj potansiyeli arasındaki farka eşittir. I. derivasyonda zedelenme potansiyelinin kaydedilen voltajı, sıfır potansiyel seviyesinin üzerindedir; dolayısıyla da pozitifdir. Diğer yandan, III. derivasyonda zedelenme potansiyeli sıfır voltaj seviyesinin altındadır; dolayısıyla da negatiftir.

Şekil 12-18’in alt kısmında, zedelenme potansiyelinin I. ve III. derivasyonlardaki voltajları, bu derivasyonların koordinatları üzerinde işaretlenmiş ve bütün ventrikül külesi için zedelenme potansiyelinin sonuç vektörü, daha



Şekil 12-18 I. ve II. derivasyonlarda elektrokardiyogramın sıfır başlangıç potansiyeli olarak J noktası. Ayrıca zedelenme akımının eksenini çizme yöntemi de gösterilmiştir (en altta).

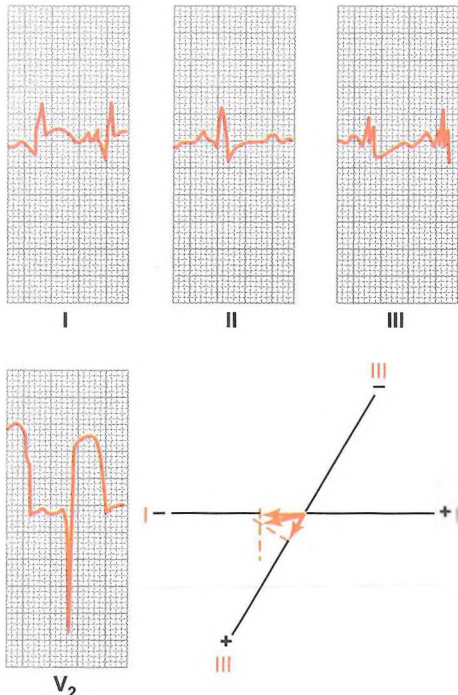
önce anlatılmış olan yöntemle belirlenmiştir. Bu örnekte zedelenme akımının vektörü, ventriküllerin sağ tarafından sola ve hafifçe yukarı doğru uzanır; eksenini yaklaşık -30 derecedir. Zedelenme akımının vektörü doğrudan ventriküller üzerine yerleştirildiğinde, vektörün *negatif ucu ventriküllerin kalıcı biçimde depolarize olmuş "zedelenmiş" alanına doğru işaret eder*. Şekil 12-18'deki örnekte hasarlı alan sağ ventrikülün lateral duvarındadır.

Bu değerlendirme oldukça karmaşıktır. Ancak öğren-ciler burayı tümüyle kavrayıncaya kadar tekrar tekrar çalışmalıdır. Elektrokardiyografinin çözümlenmesinde bu kavramlardan daha önemlisi yoktur.

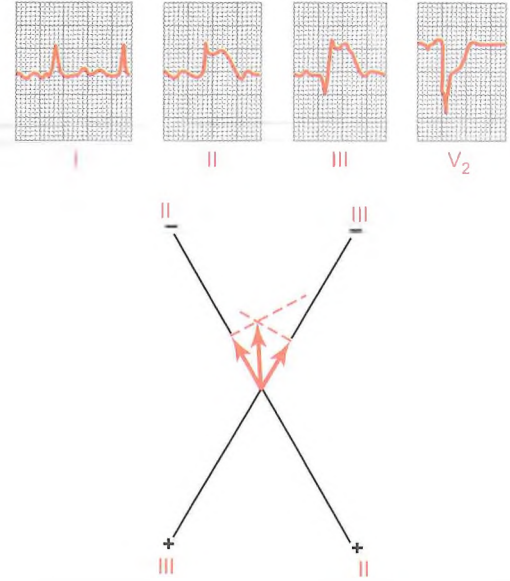
Zedelenme Potansiyelinin Nedeni Olarak Koroner İskemi

Kalp kasına giden kan akımının yetersiz olması üç nedenle kasın metabolizmasını baskılar. Bunlar (1) oksijen eksikliği, (2) aşırı miktarlarda karbondioksit birikimi ve (3) yeterli besinin olmayışıdır. Buna bağlı olarak, şiddetli miyokard iskemisi olan alanlarda zarlar repolarize olamaz. Çoğu zaman kalp kası ölmez; çünkü kan akımı zarların repolarizasyonu için yetersiz olsa bile kasın canlılığını sürdürmesi için yeterlidir. Bu durum sürdükçe, her kalp döngüsünün diyastolik bölümü (T-P bölümü) sırasında zedelenme potansiyelinin akımı devam eder.

Koroner tıkanmadan sonra kalp kasında aşırı iske-mi meydana gelir ve Şekil 12-19 ve 12-20'de gösterildiği gibi, kalp atımlarının arasındaki T-P aralığı sırasında ventriküllerin infarktüs alanından dışarı doğru kuvvetli bir zedelenme akımı olur. Bu nedenle, akut koroner trombozdan sonra kaydedilen elektrokardiyogramların en önemli teşhis bulgularından biri zedelenme akımıdır.



Şekil 12-19 Akut ön duvar infarktüsünde zedelenme akımı. V₂ derivasyonundaki belirgin zedelenme akımına dikkat ediniz.



Şekil 12-20 Akut arka duvar apikal infarktüsünde zedelenme potansiyeli.

Akut Ön Duvar Infarktüsü. Şekil 12-19'da, akut ön duvar kalp infarktüsü geçirmiş bir hastadan kaydedilen, üç standart bipolar ekstremite derivasyonuna ve bir göğüs derivasyonuna (V₂) ait elektrokardiyogramlar görülmektedir. Bu elektrokardiyogramın en önemli teşhis bulgusu, göğüs derivasyonu V₂'deki yoğun zedelenme potansiyelidir. Bu elektrokardiyogramın J noktasından geçen bir sıfır potansiyel çizgisi çizilirse, T-P aralığında kuvvetli bir *negatif* zedelenme potansiyeli bulunur. Bu da kalbin ön kısmı üzerindeki göğüs elektrodunun kuvvetli bir negatif potansiyel alanı içerisinde olduğu anlamına gelir. Diğer bir deyişle, zedelenme potansiyelinin vektörünün negatif ucu göğüs duvarına karşıdır. Bu demektir ki, zedelenme akımı ventriküllerin ön duvarından yayılmaktadır ve bu durumun teşhisi *ön duvar infarktüsüdür*.

I. ve III. derivasyonlardaki zedelenme akımları değerlendirildiğinde zedelenme potansiyelinin I. derivasyonda negatif bir potansiyele, III. derivasyonda ise pozitif bir potansiyele neden olduğu bulunur. Bu demektir ki, kalpteki zedelenme potansiyelinin sonuç vektörü yaklaşık +150 derece olup, vektörün negatif ucu sol ventriküle, pozitif ucu ise sağ ventriküle doğru işaret eder. Bunun için bu elektrokardiyogramdaki zedelenme akımı, kalbin ön duvarının yanısıra, başlıca sol ventrikülden geliyor gibi görünmektedir. Dolayısıyla, bu ön duvar infarktüsünün, olasılıkla sol koroner arterin ön inen dalının trombozuna bağlı olarak meydana geldiği sonucuna varılabilir.

Arka Duvar Infarktüsü. Şekil 12-20'de arka duvar infarktüsü geçirmiş bir hastanın üç standart bipolar ekstremite derivasyonu ve bir göğüs derivasyonu görülmektedir. Bu elektrokardiyogramın da başlıca teşhis bulgusu göğüs derivasyonundadır. Bu derivasyonun J noktasından geçen bir sıfır potansiyel başlangıç çizgisi çizilirse, T-P aralığı sırasında zedelenme akımının potansiyelinin pozitif olduğu açıkça görülür. Bu demektir ki, vektörün pozitif ucu göğüs duvarında, negatif ucu (hasarlı uç) ise göğüs

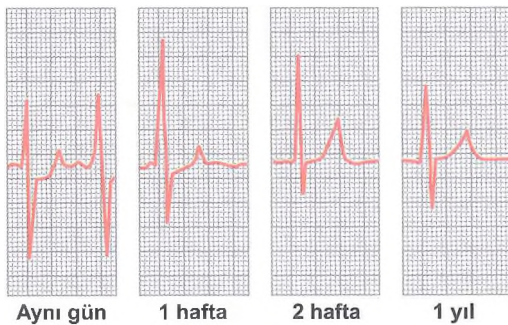
duvarından uzaktadır. Diğer bir deyişle, zedelenme akımı kalbin göğüs duvarının karşısındaki arka kısmından gelmektedir. Bu şekildeki elektrokardiyogram arka duvar infarktüsünün teşhisinin temelini oluşturmaktadır.

Şekil 12-20'deki II. ve III. derivasyonların zedelenme potansiyelleri değerlendirildiğinde, her ikisindeki zedelenme potansiyelinin de negatif olduğu açıkça görülür. Şekildeki gibi vektör aracılı çözümleme yapılırsa, zedelenme potansiyelinin vektörünün yaklaşık -95 derece olup, vektörün negatif ucunun aşağı, pozitif ucunun ise yukarı doğru işaret ettiği bulunur. Göğüs derivasyonu, infarktüsün kalbin arka duvarında, II. ve III. derivasyonların zedelenme potansiyelleri ise infarktüsün kalbin apeks bölümünde olduğunu düşündürdüğü için, bu infarktüsün sol ventrikülün arka duvarında ve apekse yakın olduğundan şüphelenilmelidir.

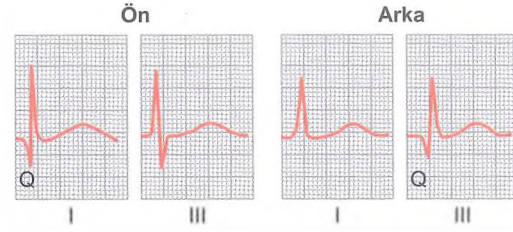
Kalbin Diğer Bölümlerinin İnfarktüsü. Ön ve arka duvar infarktüslerinin tartışmaları sırasında daha önce anlatılan işlemlerin aynısı uygulanarak, kalbin hangi bölümünü etkilemiş olursa olsun, zedelenme akımı yayan her infarktüs alanının yerini belirlemek mümkündür. Bu tür vektör aracılı değerlendirme yapılırken, *zedelenme potansiyelinin vektörünün pozitif ucunun normal kalp kasına doğru, negatif ucunun ise kalbin zedelenme akımını yayan hasarlı kısmına doğru işaret ettiği hatırlanmalıdır.*

Akut Koroner Trombozun İyileşmesi. Şekil 12-21'deki V₃ göğüs derivasyonu, akut arka duvar infarktüsülü bir hastanın elektrokardiyogramında infarktüsün meydana geldiği günde, meydana geldiği günden 1 hafta, 3 hafta ve 1 yıl sonra oluşan değişiklikleri göstermektedir. Zedelenme potansiyelinin akut infarktüstten hemen sonra kuvvetli olduğu (T-P segmenti, J noktası ve S-T segmentine göre pozitif yönde yer değiştirmiştir), fakat yaklaşık 1 hafta sonra belirgin derecede azaldığı ve 3 hafta sonra da kaybolduğu bu elektrokardiyogramda görülebilir. Bundan sonraki 1 yıl içerisinde elektrokardiyogram pek fazla değişmez. *Kollateral koroner kan akımı* infarktüsülü alanın çoğuna uygun miktarda beslenmeyi yeniden sağlamakta yeterli olursa, orta derecedeki akut kalp infarktüsünden sonra iyileşme genellikle bu şekilde olur.

Diğer yandan, koroner infarktüsülü bazı hastalarda infarktüsülü alanda, yeterli miktarda koroner kan akımı



Şekil 12-21 Orta derecedeki arka duvar infarktüsünden sonra, miyokard iyileşirken infarktüs sonrası birinci günde mevcut olan ve 1 hafta sonra hala hafifçe var olan zedelenme potansiyelinin kaybolduğu gösterilmiştir.



Şekil 12-22 Bir yıl önce meydana gelen ön ve arka duvar infarktüslerinin elektrokardiyogramları. Ön duvar infarktüsünde I. derivasyonda **arka duvar infarktüsünde** ise III. derivasyonda Q dalgası görülmektedir.

asla yeniden başlamaz. Sıklıkla kalp kasının bir kısmı ölür, fakat kalp kası ölmezse iskemi devam ettiği sürece özellikle de kalbi aşırı yükleyen egzersizler sırasında, zedelenme potansiyeli göstermeye devam eder.

İyileşmiş Eski Miyokard İnfarktüsü. I. ve III. derivasyonların *ön* ve *arka infarktüslerin* akut dönemlerinden yaklaşık 1 yıl sonraki görünüşleri, Şekil 12-22'de gösterilmiştir. Bu kayıtlar, bu tür iyileşmiş miyokard infarktüslerinde QRS komplekslerinin "ideal" denilebilecek şekillerini göstermektedir. Ön infarktüste, sol ventrikülün ön duvarının kas kütlelerinde meydana gelen kayıp nedeni ile, I. derivasyonun QRS kompleksinin başlangıcında genellikle bir Q dalgası belirir. Arka infarktüste ise, ventrikülün arka apikal bölümündeki kas kaybına bağlı olarak, III. derivasyonun QRS kompleksinin başlangıcında bir Q dalgası belirir.

Elbette ki bu şekiller eski ön ve arka kalp infarktüsü vakalarının hepsinde gözlenmez. Yerel kas kayıpları ve yerel ileti kesintileri QRS kompleksinde şu bozukluklara neden olabilirler: karmaşık biçimler (örneğin, belirgin Q dalgası), voltaj azalması ve uzama.

Angina Pektoris'te Zedelenme Akımı. "Angina pektoris", üst göğüs kafesinin pektoral bölgelerinde hissedilen kalp ağrısıdır. Bu ağrı çoğunlukla boyuna ve sol koldan aşağıya doğru yayılır. Ağrının nedeni kalbin göreceli iskemisidir. Genellikle hasta sakinken ağrı hissetmez; fakat kalbini aşırı çalıştırdığı an ağrı başlar.

Şiddetli angina pektoris sırasında çoğunlukla bir zedelenme potansiyeli meydana gelir. Çünkü koroner yetersizlik, artık diyastol sırasında kalbin bazı bölgelerinde zarların yeterince repolarize olmalarını engelleyecek kadar artmıştır.

T Dalgası Anormallikleri

T dalgasının normalde bütün standart bipolar ekstremite derivasyonlarında pozitif olduğu ve bu durumun, apeksin ve ventriküllerin dış yüzeylerinin, endokardiyal yüzeylerinden önce repolarize olmasına bağlı olduğu bu bölümde daha önce belirtilmişti. Repolarizasyon olağan sıralama ile gerçekleşmezse, olağandışı T dalgaları meydana gelir. Çeşitli etkenler repolarizasyonun sıralamasını değiştirebilir.

Depolarizasyon Dalgasının Yavaş İletilmesinin T Dalgasına Etkisi

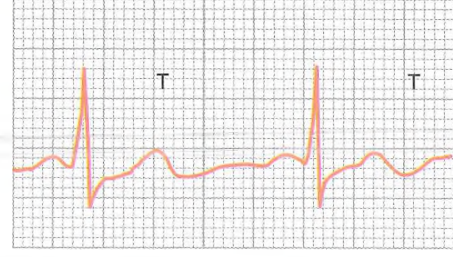
Şekil 12-14'e geri dönüp, QRS kompleksinin belirgin biçimde uzamış olduğuna dikkat ediniz. Bu uzamanın nedeni, sol dal bloğuna bağlı olarak *sol ventrikülde iletinin gecikmesidir*. Sol ventrikül, sağ ventrikül depolarize olduktan yaklaşık 0,08 saniye sonra depolarize olur. Bu da sola doğru kuvvetli bir ortalama QRS vektörü oluşturur. Sağ ve sol ventritül kütlelerinin cevapsız dönemleri birbirlerinden çok farklı değildir. Dolayısıyla, sağ ventrikül sol ventrikülden çok daha önce repolarize olmaya başlar. Bu da T dalgası sırasında sağ ventrikülde pozitifliğe ve sol ventrikülde negatifliğe neden olur. Diğer bir deyişle, T dalgasının ortalama eksen *sağa doğru* sapar, ki bu aynı elektrokardiyogramdaki QRS kompleksinin ortalama elektriksel ekseninin tersidir. Depolarizasyon uyarısının ventriküller boyunca iletilmesi çok gecikirse, T dalgası hemen hemen daima QRS kompleksi ile ters polaritede meydana gelir.

Ventrikül Kasının Bazı Kısımlarında Depolarizasyonun Kısalmasına Bağlı Anormal T Dalgaları

Ventriküllerin apeksinin depolarizasyon süresinde anormal bir kısalma meydana gelirse, yani aksiyon potansiyeli uzarsa, ventriküllerin repolarizasyonu normalde olduğu gibi apekte başlamayacaktır. Bunun yerine, ventriküllerin tabanı apekten daha önce repolarize olacak ve her zaman-kinin tersine, repolarizasyon vektörü apekten kalbin tabanına doğru işaret edecektir. Buna bağlı olarak, üç standart derivasyondaki T dalgaları da, her zamanki gibi pozitif değil negatif olacaktır. Kalbin apikal kasının depolarizasyon süresinin kısalması gibi basit bir olay bile, T dalgasında belirgin değişikliklere, hatta Şekil 12-23'de görüldüğü gibi bütün polaritenin değişmesine neden olabilir.



Şekil 12-23 Ventriküllerin apeksindeki hafif iskemiye bağlı ters dönmüş T dalgaları.



Şekil 12-24 Dijital zehirlenmesine bağlı bifazik T dalgası.

Kalp kasında depolarizasyon süresinin uzamasının, en sık sebebi *hafif iskemi*dir. İskemi kalbin yalnızca bir alanında meydana geldiğinde, bu alanın depolarizasyon süresi diğer bölümlerdekine kıyasla çok fazla kısadır. Sonuç olarak T dalgasında belirli değişiklikler meydana gelebilir. İskemi, kronik ilerleyici koroner tıkanmaya, akut koroner tıkanmaya veya egzersiz sırasında meydana gelen göreceli koroner yetersizliğe bağlı olabilir.

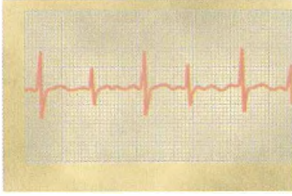
Hafif koroner yetersizliğini tespit etmenin bir yolu, hastaya egzersiz yaptırırken elektrokardiyogram kaydedip T dalgasında değişiklik meydana gelip gelmediğine bakmaktır. T dalgasındaki değişikliklerin özgün olması gerekmez. Çünkü, herhangi bir derivasyonun T dalgasındaki herhangi bir değişiklik -örneğin, ters dönme veya iki evreli (bifazik) bir dalga-, çoğu zaman ventrikül kasının bir parçasının depolarizasyon süresinin kalbin geri kalan bölümüne kıyasla farklı olduğuna ve bunun nedeninin de olasılıkla hafif ya da orta derecede koroner yetersizliğe bağlı olduğuna dair yeterli bir delildir.

Dijitalin T Dalgasına Etkisi. Dijital, Bölüm 22'de tartışıldığı gibi, koroner yetersizlikte kalp kasının kasılma kuvvetini artırmak amacı ile kullanılabilen bir ilaçtır. Fakat dijital aşırı dozda verildiğinde, kalbin bir bölümünün depolarizasyon süresi, diğer bölümlerine oranla çok daha fazla artabilir. Sonuç olarak elektrokardiyografi derivasyonlarının birinde veya daha fazlasında, T dalgasının ters dönmesi veya iki evreli (bifazik) T dalgaları gibi özgül olmayan değişiklikler meydana gelebilir. Aşırı dijital kullanımına bağlı iki evreli bir T dalgası Şekil 12-24'te gösterilmiştir. Dijital kullanımı sırasında T dalgasında meydana gelen değişiklikler, dijital zehirlenmesinin en erken bulgularıdır.

Kaynaklar

Bölüm 13'ün kaynaklarına bakınız.

Kardiyak Aritmiler ve Elektrokardiyografik Yorumu



En belirgin kalp işlevi aksaklıklarının bir kısmı, kalp kası bozukluğuna değil, kalbin ritminin bozulmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Örneğin, bazen atriyumların atımları ventriküllerin

atımları ile uyum içinde olmaz; öyle ki atriyumlar artık ventriküller için öncelikli olan pompa görevlerini yapamazlar.

Bu bölümün amacı, sık rastlanan kalp aritmilerinin fizyolojisini ve bunların kalbin pompa işlevi üzerine etkileri ile elektrokardiyografi ile nasıl teşhis edildiklerini tartışmaktır. Kalp aritmilerinin nedenleri, kalbin ritim ve ileti sisteminde meydana gelen aşağıdaki bozukluklardan genellikle biri veya birkaçının birleşimidir:

1. Uyarı odağının anormal ritmi.
2. Uyarı odağının sinüs düğümünden kalbin bir başka bölümüne kayması.
3. Uyarının kalp boyunca iletilmesinin değişik noktalarda bloke edilmesi.
4. Kalpte uyarı iletiminin anormal yollar izlemesi.
5. Kalbin herhangi bir yerinde kendiliğinden anormal uyarıların doğması.

Anormal Sinüs Ritimleri

Taşikardi

Kalp hızının artması anlamına gelen “taşikardi” terimi, erişkin bir bireyde genellikle kalbin dakikada 100’ün üzerinde olan atımını tanımlar. Şekil 13-1’de taşikardili bir hastadan kaydedilmiş bir elektrokardiyogram görülmektedir. Bu elektrokardiyogram, QRS komplekslerinin arasındaki zaman aralıklarından yararlanılarak dakikada yaklaşık 150 olarak belirlenen ve normalde dakikada 72 atım olması gereken kalp atım hızı dışında normaldir.

Taşikardinin nedenlerinden bir kısmı vücut sıcaklığının artışı, kalbin sempatik sinirler tarafından uyarılması ve kalbin zehirlenme durumlarıdır.

Yaklaşık 40,5°C vücut sıcaklığına kadar, vücut sıcaklığına meydana gelen her bir santigrat derece yükselme, kalp hızında dakikada yaklaşık 18 atımlık bir artışa neden olur. 40,5°C’nin üzerinde ise, ateşin kalp kasını gidecek zayıflatmasına bağlı olarak kalp hızı azalabilir. Sıcaklık yükselmesine bağlı olarak sinüs düğümünün metabolik hızında meydana gelen artış, düğümün uyarılabilirliğini ve ritminin hızını doğrudan artıracağından, ateş taşı-kardiye neden olur.

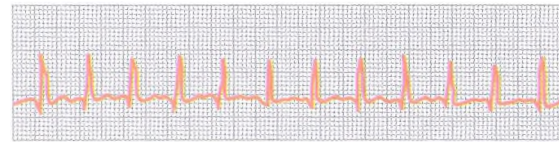
Bu kitabın pek çok yerinde tartışıldığı gibi, çeşitli etkenler sempatik sinir sisteminin kalbi uyarmasına neden olabilir. Örneğin, bir hasta kan kaybedip şok ya da yarı şok durumuna girdiğinde, kalbin sempatik refleks yolla uyarılması kalp hızını çoğu kez dakikada 150 ile 180 atıma kadar artırır.

Miyokardın basitçe zayıflaması genellikle kalp hızını artırır, çünkü zayıflayan kalp arter sistemine normal miktarda kan pompalayamaz. Bu da kalp hızını artırmak üzere sempatik refleksleri başlatır.

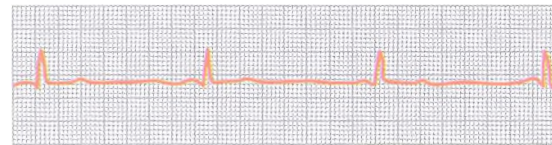
Bradikardi

Kalp hızının yavaşlaması anlamına gelen “bradikardi” terimi, genellikle dakikada 60 atımdan daha düşük hızları tanımlar. Bradikardi, Şekil 13-2’deki elektrokardiyogramda gösterilmiştir.

Atletlerde Bradikardi. Bir atletin kalbi, normal bir insanın kalbine kıyasla daha büyük ve oldukça kuvvetlidir. Bu da



Şekil 13-1 Sinüs taşikardisi (I. derivasyon).



Şekil 13-2 Sinüs bradikardisi (III. derivasyon).

atletin kalbinin, istirahat dönemlerinde bile her atımda daha büyük bir atım hacmini pompalamasını sağlar. Atlet istirahatta iken, her atımla birlikte arter ağına pompalanan aşırı miktardaki kanın dolaşımın geribildirim reflekslerini veya diğer etkileri harekete geçirmesi, bradikardiye neden olur.

Vagal Uyarılmaya Bağlı Bradikardi. Vagus sinirinin uyarılmasına neden olan herhangi bir dolaşım refleksi, kalpteki vagal uçlardan asetilkolin serbestlenmesine yol açarak parasempatik bir etki oluşturur. Bunun en çarpıcı örneği, *karotis sinüs sendromu* olan hastalarda gözlenir. Bu hastalarda, karotis arter duvarının karotis sinüs bölgesinde yer alan basınç reseptörleri (baroreseptörler) aşırı derecede duyarlıdır. Bundan dolayı, boyun üzerine dışarıdan uygulanan hafif bir basınç bile kuvvetli bir baroreseptör refleksine neden olarak kalpte, aralarında aşırı bir bradikardinin de yer aldığı, şiddetli vagal -asetilkolin aracılı- etkilere yol açar. Gerçekten de, bu refleks bazen kalbi 5-10 saniye durduracak kadar kuvvetlidir.

Sinüs Aritmisi

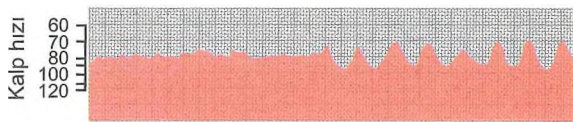
Şekil 13-3'ün, ilk kısmında normal ve devamında (kaydın ikinci bölümünde) derin solunum sırasında kalp hızının *kardiyotakometre* kaydı görülmektedir. Kardiyotakometre, *ardışık dikenlerin yükseklikleri* aracılığı ile elektrokardiyogramda iki QRS kompleksinin arasındaki süreyi kaydeden bir cihazdır. Şekildeki kayıta, sakin solunum sırasında, kalp hızının yaklaşık %5 oranından daha fazla bir artma ve azalma göstermediğine dikkat ediniz (kaydın sol yarısı). Ardından, *derin solunum sırasında*, kalp hızı her bir solunum döngüsü ile beraber, %30'a varan bir oranda artış ve azalma göstermektedir.

Sempatik ve parasempatik sinirlerin kalbin sinüs düğümüne ulaşan sinyallerinin kuvvetini değiştiren çok sayıda dolaşım durumlarından herhangi biri sinüs aritmisine neden olabilir. Şekil 13-3'de gösterilen, "solunuma bağlı" sinüs aritmisi, başlıca medulladaki solunum merkezinin sinyallerinin, solunumun inspirasyon ve ekspirasyon evreleri sırasında, komşu vazomotor merkeze doğru "taşmalarına" bağlıdır. Taşan sinyaller, sempatik sinirler ve vagus siniri aracılığı ile kalbe iletilen uyarıların sayısında birbirini takip eden artış ve azalmalara neden olur.

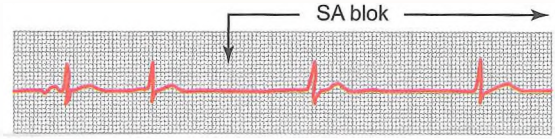
Kalp Uyarılarının Kalbin Kendi İleti Yollarında Engellenmesine Bağlı Ritim Bozuklukları

Sinoatriyal Blok

Nadir durumlarda, sinüs düğümünün uyarısı atriyum kasma geçmeden kesintiye uğrar. Şekil 13-4'te P dalgalarının aniden son bulması ile gösterilen bu olay, at-



Şekil 13-3 Kardiyotakometre ile kaydedilmiş sinüs aritmisi. Soldaki kayıt kişi normal solunum yaparken, sağdaki ise derin solunum yaparken alınmıştır.



Şekil 13-4 Sinoatriyal düğüm bloğu ve blok sırasında A-V düğüm kaynaklı ritim (III. derivasyon).

riyumların durmasına neden olur. Ancak, ventriküller yeni bir ritim geliştirirler. Bu ritmin uyarısı genellikle atrioventriküler (A-V) düğümünden kaynaklanır; böylece, ventriküllerin QRS-T kompleksinin yavaşlaması dışında hiçbir değişim meydana gelmez.

Atrioventriküler Blok

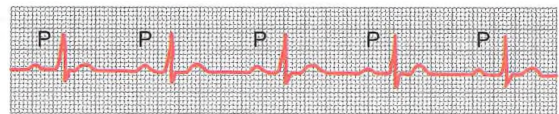
Uyarıların normalde atriyumlardan ventriküllere tek geçiş yolu, *His demeti* olarak da bilinen *A-V demetidir*. Uyarının bu demetteki iletim hızını azaltabilen veya uyarıyı tamamen engelleyen durumlar şunlardır:

1. *A-V düğüm veya A-V demet liflerinin iskemisi* sıklıkla atriyumlardan ventriküllere iletimi geciktirir veya keser. Miyokard iskemisine neden olabilen koroner yetmezlik, benzer şekilde A-V düğüm ve demette de iskemiyi neden olabilir.
2. Skar dokusunun veya kalbin kalsifiye bölümlerinin *A-V demete bası* yapması, atriyumlardan ventriküllere iletimi baskılayabilir veya kesebilir.
3. *A-V düğümün veya A-V demetin inflamasyonu* atriyumlardan ventriküllere iletimi baskılayabilir. İnflamasyon sıklıkla difteri veya ateşli romatizma gibi farklı tip miyokarditlere bağlıdır.
4. *Kalbin vagus sinirleri ile aşırı uyarılması* nadir durumlarda uyarının A-V düğümünden iletimini engeller. Bu tür vagal uyarılma, daha önce bradikardi ile ilgili olarak tartışıldığı gibi, nadiren *karotis sinüs sendromlu* kişilerde baroreseptörlerin kuvvetle uyarılmasına bağlı olarak meydana gelir.

Tam Olmayan Atrioventriküler Kalp Bloğu

Uzamış P-R (veya P-Q) Aralığı-Birinci Derece Blok. Kalp normal hızda atarken, P dalgasının *başlangıcı* ile QRS kompleksinin *başlangıcı* arasında geçen normal süre yaklaşık 0,16 saniyedir. *P-R aralığı* adı verilen bu süre genellikle, kalp atımları hızlandığında kısalır, kalp atımları yavaşladığında ise uzar. Genellikle, P-R aralığı 0,20 saniyenin üzerine çıkarsa, P-R aralığının uzadığı ve hastada birinci derece tam olmayan kalp bloğu olduğu söylenir.

Şekil 13-5 P-R aralığı uzamış bir elektrokardiyogramı göstermektedir. Bu örnekte, normalde 0,20 saniye veya



Şekil 13-5 Birinci derece kalp bloğuna bağlı uzamış P-R aralığı (II. derivasyon).

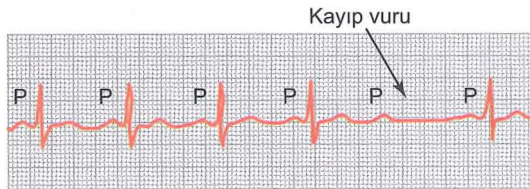
daha kısa olması gereken aralık yaklaşık 0,30 saniyedir. Bu nedenle, birinci derece blok, gerçek bir ileti kesintisi olarak değil, atriyumlardan ventriküllere iletimin *gecikmesi* olarak tanımlanır. P-R aralığı nadiren 0,35 ile 0,45 saniyenin üzerine çıkar; çünkü, aralık bu kadar uzadığı zaman, A-V demetten ileti o derece baskılanır ki, ileti tamamen durur. Bazı kalp hastalıklarının -örneğin, *akut romatizmal kalp hastalığı*- şiddetini belirlemenin bir yolu, P-R aralığını ölçmektir.

İkinci Derece Blok. A-V demetten geçiş P-R aralığını 0,25 ile 0,45 saniyeye çıkaracak kadar yavaşladığında, aksiyon potansiyellerinin kuvveti bazen A-V düğümü aşp ventriküllere geçecek düzeyde olur, bazen ise bu düzeyde olmaz. Atriyal bir P dalgasının oluşacağı ancak QRS-T dalgasının olmayacağı bu durumda ventriküllerde “kayıp vurular” olduğu söylenir. Buna *ikinci derece kalp bloğu* adı verilir.

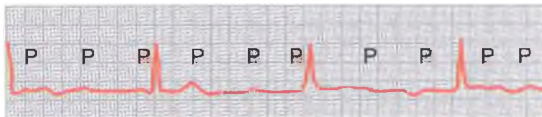
Şekil 13-6’da P-R aralıkları 0,30 saniyedir. İletinin atriyumlardan ventriküllere iletilmemesine bağlı olarak bir kayıp ventrikül vurusu da görülmektedir.

Bazen ventriküllerin her iki atımından biri kaybolur; kalpte “2:1 ritmi” gelişir ve ventriküllerin her bir atımına karşılık atriyumlar iki kez atar. Bazen 3:2 veya 3:1 gibi ritimler de gelişir.

Tam A-V Blok (Üçüncü Derece Blok). A-V düğüm ve A-V demette iletimin zayıflamasına neden olan durum şiddetlenirse, uyarının atriyumlardan ventriküllere geçişi tamamen kesilir. Bu durumda, ventriküller genellikle A-V düğüm veya A-V demetinden kaynaklanan kendi uyarılarını oluştururlar. Böylece, Şekil 13-7’de gösterildiği gibi, P dalgaları QRS-T kompleksleri ile ilişkilerini kaybederler. Bu elektrokardiyogramda *atriyumların atım hızının* dakikada yaklaşık 100, *ventriküllerin atım hızının* ise dakikada 40’tan az olduğuna dikkat ediniz. Dahası, P dalgalarının ritmi ile QRS-T komplekslerinin ritmi arasında hiçbir ilişki yoktur; çünkü, ventriküller atriyumların kontrolünden “kaçmıştır” ve sıklıkla A-V düğüm ya da A-V demetler tarafından oluşturulan ritmik uyarıların kontrolünde, kendi doğal hızları ile atmaktadır.



Şekil 13-6 İkinci derece A-V blok uyarıcı sinyallerin bir kısmının ventriküllere ulaşmadığını gösteriyor (V_3 derivasyonu).



Şekil 13-7 Tam A-V bloğu (II. derivasyon).

Stokes-Adams Sendromu-Ventrikül Kaçışı. A-V bloğu olan bazı hastalarda tam kesinti oluşur ve kaybolur. Yani uyarılar bir süre için atriyumlardan ventriküllere iletilir ve sonra uyarıların iletimi aniden durur. Tam kesintinin süresi birkaç saniye, birkaç dakika veya birkaç saat olabilir veya iletimin geri dönmesi için haftalar veya daha uzun zaman geçmesi gerekebilir. Bu durum özellikle ileti sisteminde sınırlı düzeyde iskemi olan kalplerde meydana gelir.

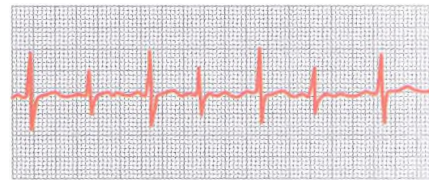
A-V iletideki her kesintide, ventriküller sıklıkla kendi doğal kasılmalarına 5 ile 30 saniye bir gecikme sonrasında başlarlar. Bu durum, *aşırı hız baskılanması* adı verilen olağan dışı bir olguya bağlı olarak gerçekleşir. Yani ventriküller kendi doğal hız ve ritimlerinden daha büyük bir hızla atriyumlar tarafından güdüldükleri için, uyarlabilirlikleri başlangıçta baskılanmış bir durumdadır. Bununla birlikte, birkaç saniye sonra, Purkinje sisteminin kesintinin ilerisindeki bir bölümü, genellikle de A-V düğümün kesinti noktasının ilerisindeki distal bölgesi veya A-V demette bir bölüm dakikada 15 ile 40 atımlık bir hızla ritmik ateşlemeler oluşturmaya başlayarak ventriküllerin uyarı odağı görevini üstlenir. Buna *ventrikül kaçışı* adı verilir.

Beyin, kan akımı olmaksızın 4-7 saniyeden daha fazla aktif kalamadığı için, hastaların çoğu tam kesinti meydana geldikten birkaç saniye sonra bayılır. Çünkü, kalp ventriküller “kaçıncaya” kadar, 5 ile 30 saniye süreyle hiç kan pompalamaz. Fakat kaçıştan sonra yavaşça atan ventriküller, genellikle kişiyi hızla ayıltmaya ve idame ettirmeye yetecek kadar kanı pompalarlar. Bu aralıklı bayılma nöbetleri *Stokes-Adams Sendromu* olarak bilinir.

Ventriküllerin tam bloğu izleyen durgunluğu, nadiren hastanın sağlığı için zararlı hale gelecek ve hatta ölüme neden olacak kadar uzun sürer. Bu nedenle, bu hastaların çoğuna *yapay bir uyarı odağı (pacemaker)* takılır. Yapay uyarı odağı, pil ile çalışan ve cilt altına yerleştirilen küçük bir elektrik stimülatör olup, elektrotları çoğunlukla sağ ventriküle bağlanır. Bu uyarı odağı ventrikülleri denetim altına alan sürekli ve ritmik uyarılar sağlar.

Tam Olmayan Ventrikülüç Blok-Elektriksel Değişkenlik

A-V bloğa neden olabilen faktörlerin çoğu, aynı zamanda ventriküllerin Purkinje sisteminin periferdeki kısımlarında da uyarının iletiminde kesintiye yol açabilir. *Elektiriksel değişkenlik* (alternans) olarak bilinen ve ventrikülüç kısmi bloğa bağlı olarak her iki kalp atımından birinde meydana gelen bu durum Şekil 13-8’de görülmektedir.



Şekil 13-8 Kısmi ventrikülüç blok - “elektriksel değişkenlik” (III. derivasyon).

Bu elektrokardiyogramda ayrıca *taşikardi* (hızlı kalp atımı) mevcut olup, büyük bir olasılıkla bloğun sebebidir. Çünkü kalp hızı yüksek olduğu zaman Purkinje sisteminin bazı bölümlerinin ardışık kalp atımlarına cevap verecek hızla önceki refrakter dönemden çıkması imkansız olabilir. Ayrıca iskemi, miyokardit ve dijital zehirlenmesi gibi kalbi zayıflatan çoğu durum da tam olmayan ventrikülü bloğa ve buna bağlı olarak da elektriksel değişkenliğe neden olabilir.

Erken Kasılmalar

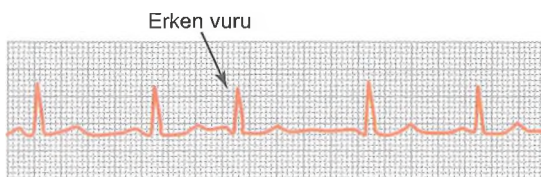
Erken kasılma, kalbin kasılmasının normalde beklenenden önce gerçekleşmesi durumudur. Bu duruma aynı zamanda *ekstrasistol*, *prematüre vuru* veya *ektopik vuru* da denilir.

Erken Kasılmaların Nedenleri. Çoğu erken kasılma, kalpte, kalp ritmi sırasında beklenmedik anlarda olağandışı uyarılar doğuran *ektopik odakların* varlığına bağlıdır. Ektopik odak oluşumunun olası nedenleri şunlardır: (1) bölgesel iskemi alanları; (2) kalbin farklı noktalarındaki küçük kalsifiye plakların komşu kalp kasına bası yaparak bazı lifleri harekete geçirmesi ve (3) A-V düğümü, Purkinje sistemi veya miyokardiyumun, ilaçlar, nikotin veya kafeine bağlı toksik iritasyonu. Kalp kateterizasyonu sırasında mekanik etkilere bağlı erken kasılmalara da sıklıkla rastlanır. Kateter sağ ventriküle girip endokardiyuma bası yaptığı durumda sıklıkla çok sayıda erken kasılma meydana gelir.

Atriyum Kaynaklı Erken Kasılmalar

Şekil 13-9'da atriyum kaynaklı tek bir erken kasılma görülmektedir. Bu atımın P dalgası kalp döngüsünde çok erken meydana gelir; P-R aralığı atımın ektopik kaynağının atriyumda A-V düğümün yakınında olduğunu gösterir şekilde kısalmıştır. Ayrıca, erken kasılma ile bir sonraki kasılma arasındaki süre de hafifçe uzamıştır. *Kompanse edici duraklama* adı verilen bu durumun nedenlerinden biri, erken kasılmanın atriyumda sinüs düğümünden uzakta bir yerden kaynaklanması ve uyarının sinüs düğümünü ateşlemeden önce önemli miktarda atriyum kasından geçmek zorunda kalmasıdır. Sonuç olarak, sinüs düğümü erken döngüde geç ateşlemiştir ve bu durum sinüs düğümünün bir sonraki ateşlemesinin de geç meydana gelmesine neden olmuştur.

Atriyum kaynaklı erken kasılmalar, gerçekte sağlıklı insanlarda yaygın olarak meydana gelir. Gerçekten de,



Şekil 13-9 Atriyum kaynaklı erken vuru (I. derivasyon).

bu tip kasılmalar kalpleri çok sağlıklı durumda olan atletlerde de sık olarak meydana gelir. Sigara içilmesi gibi etkenlere bağlı hafif zehirlenme durumları, uykusuzluk, aşırı miktarda kahve içilmesi, alkolizm ve çeşitli ilaçların kullanımı da bu tür kasılmaları başlatabilir.

Eksik Nabız. Kalp beklenenden önce kasıldığında, ventiküller normal miktarda kanla dolmuş olmayacakları için, kasılma sırasında vuru hacmi az veya hemen hemen sıfır olacaktır. Dolayısıyla, bir erken kasılmadan sonra periferik doğru ilerleyen nabız dalgası, radyal arterden hissedilemeyecek kadar zayıf olabilir. Bu nedenle, gerçekleşen kalp kasılmalarının sayısına kıyasla, radyal nabız sayısında eksiklik meydana gelir.

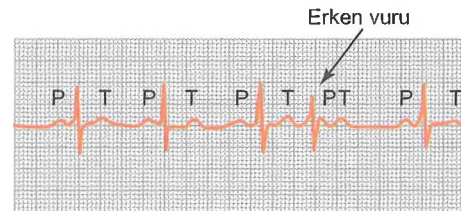
A-V Düğümü veya A-V Demeti Kaynaklı Erken Kasılmalar

Şekil 13-10'da A-V düğümü veya A-V demeti kaynaklı bir erken kasılma görülmektedir. Erken kasılmaya ait elektrokardiyografi kaydında P dalgası yoktur. Bunun yerine P dalgası, QRS-T kompleksinin üzerine eklenmiştir. Çünkü kalp uyarısı ventriküllerde ileri doğru hareket ederken, aynı zamanda atriyumlarda da geriye doğru hareket etmiştir. Bu P dalgası QRS-T kompleksinin şeklini hafifçe bozar, fakat kendisi kompleksten ayırt edilemez. Genelde A-V düğümü kaynaklı erken kasılmaların önemi ve nedenleri atriyum kaynaklı erken kasılmalar ile aynıdır.

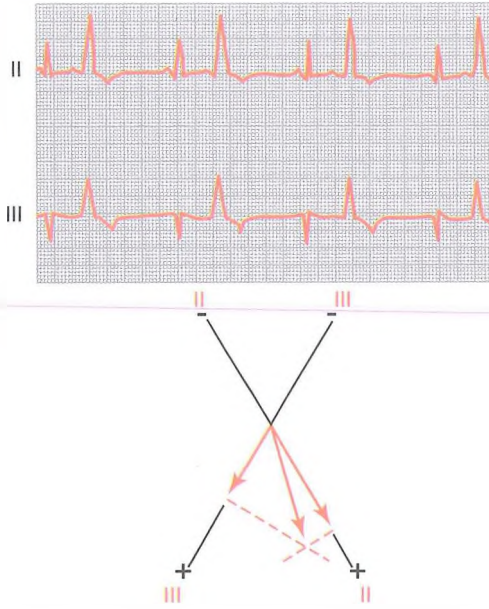
Ventrikül Kaynaklı Erken Kasılmalar

Şekil 13-11'deki elektrokardiyogramda normal kasılmalar ile ardışık bir dizi ventrikül kaynaklı erken vuru (VKEV) görülmektedir. VKEV'lerin elektrokardiyogramdaki özgün etkileri şunlardır:

1. QRS kompleksi genellikle belirgin olarak uzamıştır. Bunun nedeni, uyarının Purkinje sistemi aracılığı ile değil de, esas olarak iletimin yavaş olduğu ventrikül kası aracılığı ile iletilmesidir.
2. Aşağıdaki nedenlerle QRS kompleksinin voltajı yüksektir: Normal uyarı kalpten geçerken her iki ventrikülden de hemen hemen aynı anda geçer. Buna bağlı olarak, normal bir kalpte kalbin her iki yanında depolarizasyon dalgaları -genelde birbirine zıt polaritede- elektrokardiyogramda birbirlerini kısmen nötralize ederler. Bir VKEV oluştuğunda, uyarı hemen hemen daima sadece tek yönde hareket ettiği için, bu tür bir nötralizasyon etkisi olmaz; ventriküllerin bir yanının



Şekil 13-10 A-V düğümü kaynaklı erken vuru (III. derivasyon).



Şekil 13-11 Büyük olağandışı QRS-T kompleksleri ile kendini gösteren ventrikül kaynaklı erken kasılmalar (VKEV'ler) (II. ve III. derivasyonlar). Erken kasılmaların eksen, Bölüm 12'de anlatılan vektöryel analizin prensiplerine uygun olarak işaretlenmiştir. Vektör, VKEV'lerin kaynağının ventriküllerin tabanına yakın olduğunu göstermektedir.

tamamı veya son kısmı diğerinden önce depolarize olur. Bu da Şekil 13-11'de görüldüğü gibi büyük elektiriksel potansiyeller oluşturur.

3. Hemen hemen bütün VKEV'leri izleyen T dalgasının potansiyelinin polaritesi QRS kompleksinininkinin tersidir. Çünkü, kalp kası boyunca uyarının yavaş iletilmesi, ilk depolarize olan kas liflerinin yine ilk olarak repolarize olmasına neden olur.

Bazı VKEV'ler kalbin toplam pompa işlevi üzerine etkileri bakımından görece olarak tehlikesizdir; bunlar sigara, aşırı kahve alımı, uykusuzluk, çeşitli hafif zehirlenme durumları ve hatta duygusal huzursuzluklar gibi etkenlere bağlıdır. Bunun aksine, diğer VKEV'lerin çoğu kalbin enfarkt veya iskemili alanlarının sınırlarında meydana gelen başıboş uyarılara ve tekrar-giren uyarılara bağlıdır. Bu tür VKEV'lerin varlığı hafife alınmamalıdır. İstatistikler kayda değer sayıda VKEV'leri olan kişilerde, olasılıkla VKEV'lerden birinin başlattığı ani ölümcül ventrikül fibrilasyonuna girme riskinin normalden çok daha fazla olduğunu göstermektedir. Bu bölümün ilerideki kısımlarında açıklandığı gibi, VKEV özellikle fibrilasyon oluşumuna hassas dönemde, tam T dalgasının bitiminde, ventriküller cevapsız dönemden çıkarken meydana geldiği takdirde fibrilasyon riski büyüktür.

Ventrikül Kaynaklı Ektopik Erken Kasılma Kaynağının Vektöryel Analizi. Bölüm 12'de vektöryel analizin prensipleri anlatılmıştır. Şekil 13-11'deki elektrokardiograma bu prensipleri uygulayarak VKEV'in kaynağı

olan noktayı şu şekilde bulabiliriz: Erken kasılmaların II. ve III. derivasyonlardaki potansiyellerinin her ikisinin de kuvvetle pozitif olduğuna dikkat ediniz. II. ve III. derivasyonların eksenlerine bu potansiyelleri işaretleyip, kalbin ortalama QRS vektörü için vektöryel analizi yapıldığında bu erken kasılmanın vektörünün negatif ucunun (kaynağı) kalbin tabanında olduğu, pozitif ucunun ise apekse doğru olduğu bulunur. Bu nedenle, kalbin bu erken kasılma sırasında depolarize olan ilk kısmı ventriküllerin tabanına yakındır. Dolayısıyla, burası ektopik odağın yeridir.

Kalbin Repolarizasyon Bozuklukları - Uzun QT Sendromları. Q dalgasının ventrikül depolarizasyonuna, T dalgasının ise ventrikül repolarizasyonuna karşılık geldiğini hatırlayınız. Q-T aralığı, Q noktasından T dalgasının sonuna kadar geçen süredir. Aksiyon potansiyelini takiben ventrikül kasının repolarizasyonunu geciktiren bozukluklar, süresi uzamış aksiyon potansiyellerinin ortaya çıkmasına yol açar ve bunun sonucu olarak elektrokardiogramda aşırı uzun Q-T aralığının varlığı *uzun QT sendromu* (UQTS) olarak adlandırılır.

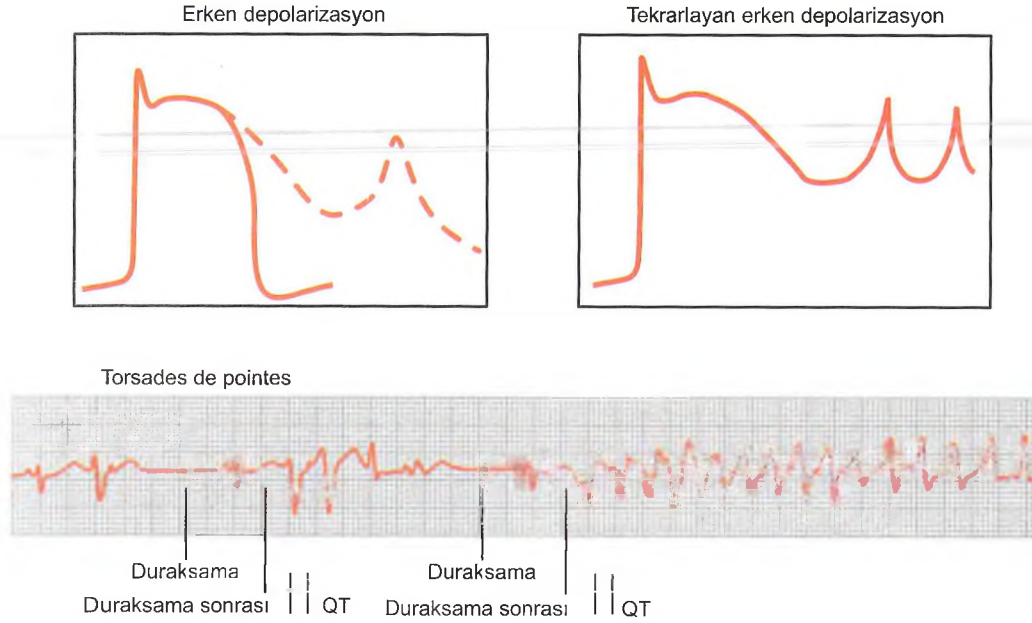
Uzun QT sendromunun önem taşımasının başlıca nedeni, ventrikül kasının repolarizasyonunun gecikmesi durumunun kişide, gerçekte "noktaların ters dönmesi" anlamına gelen, *torsades de pointes* tipi ventrikül aritmilerine yatkınlığı artırmasıdır. Bu tip aritmiler Şekil 13-12'de gösterilen özelliklere sahiptir. QRS kompleksinin şekli genellikle erken bir vuruyu takiben başlayan aritmi, bir duraksama ve ardından uzun Q-T aralığı olan bir başka vuru şeklinde zamana bağlı değişim göstermesidir ki bu uzun Q-T aralığı olan vurumlar aritmileri, taşikardileri ve bazı durumlarda da ventriküler fibrilasyonu tetikleyebilir.

Uzun QT sendromuna yol açan kalp repolarizasyon bozuklukları kalıtımla veya edinsel olarak ortaya çıkabilir. Uzun QT sendromunun doğuştan olan şekli sodyum veya potasyum iyon kanalı genlerinde mutasyonlara bağlı gelişen nadir bozukluklardır. Değişik derecelerde Q-T uzamasına yol açabilen en az 10 farklı mutasyon tanımlanmıştır.

Edinsel UQTS daha yaygındır. Bunlar, hipomagnezemi, hipokalemi veya hipokalsemi gibi elektrolit bozuklukları, kinidin gibi antiaritmik ilaçlar veya florokinolonlar veya eritromisin gibi Q-T aralığını uzatan antibiyotiklerin aşırı miktarda uygulanması ile ilişkilidir.

Her ne kadar UQTS olan bazı hastalar önemli bir belirti göstermese de (uzamış Q-T aralığından başka), bazıları egzersiz, korku veya öfke gibi şiddetli duygular veya ani bir güğültü ile öfkeme sonucu ortaya çıkan bayılma ve ventrikül kaynaklı aritmiler gösterebilirler. Bazı durumlarda, UQTS ile ilişkili ventriküler aritmiler, ventrikül fibrilasyonu ve ani ölümlere dönüşebilirler.

UQTS tedavisi seçenekleri arasında, akut UQTS için magnezyum sülfat ve uzun dönemli UQTS aritmileri için ise beta adrenerejik blokerler veya cerrahi olarak kardiyak defibrilatör implantasyonu yer almaktadır.



Şekil 13-12 Uzun QT sendromunda aritmilerin gelişmesi. Gecikmiş repolarizasyona bağlı olarak ventrikül kas lifi aksiyon potansiyeli uzadığında tam repolarizasyondan önce erken depolarizasyon (sol üstteki şekilde kesik çizgi) gelişebilir. Takrarlayan erken depolarizasyonlar (sağ üstteki şekil) belirli koşullarda çok sayıda depolarizasyonlara yol açabilir. Torsades de pointes'te (alttaki şekil) erken ventrikül vuruları duraksamalara, duraksama sonrası QT intervalinde uzamaya ve aritmilere neden olur (Murray KT, Roden DM: Disorders of cardiac repolarization: the long QT syndromes. In: Crawford MG, DiMarco JP (eds): Cardiology, Londra: Mosby, 2001'den yeniden çizilmiştir.)

Paroksizmal Taşikardi

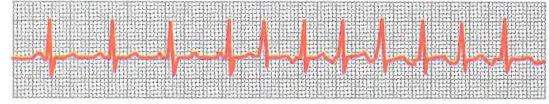
Atriyumlar, Purkinje sistemi ve ventriküller dahil olmak üzere, kalbin herhangi bir yerindeki bir bozukluk, bazen kalpte her yöne doğru yayılan hızlı, ritmik uyarıların ateşlenmesine neden olabilir. Bu durumun en sık nedeninin, bölgesel olarak tekrarlayan kendi kendine uyarılmalara yol açan yeniden-girişin döngüsel hareketi olduğuna inanılmaktadır. Bu odak, ritminin hızlı olması nedeniyle, kalbin uyarı odağı haline gelir.

"Paroksizmal" terimi aniden başlayan ve birkaç saniye, birkaç dakika, birkaç saat veya daha uzun süren nöbetler halinde, kalp hızının artmasını ifade eder. Nöbetler başladıkları gibi aniden son bulur ve uyarı odağı anında sinüs düğümüne geri döner.

Paroksizmal taşikardi, çoğu zaman bir vagus refleksi ni başlatarak durdurulabilir. Boynun karotis sinüsleri bölgesine basınç uygulanması bazen paroksizmi durdurabilecek kadar kuvvetli bir vagus refleksi ni başlatabilir. Çeşitli ilaçlar da kullanılabilir. Sıklıkla kullanılan kinidin ve lidokain'in her ikisi de, aksiyon potansiyeli oluşurken kalp kası zarının sodyum geçirgenliğinde meydana gelen normal artışı baskılayıcı etkileri olduğundan, çoğu kez paroksizmal nöbete neden olan odak noktasının ritmik ateşlemelerini kesebilirler.

Atriyum Kaynaklı Paroksizmal Taşikardi

Şekil 13-13'deki elektrokardiyogram kaydının ortasında kalp atım hızının aniden artarak dakikada yaklaşık 95 atımdan yaklaşık 150 atıma çıktığı görülmektedir. Elektrokardiyogram dikkatle incelendiğinde, hızlı kalp atımı



Şekil 13-13 Atriyum kaynaklı paroksizmal taşikardi. Başlangıç kaydın ortasındadır (I. derivasyon).

sırasında, her QRS-T kompleksinden önce ters bir P dalgasının meydana geldiği ve bu P dalgasının kısmen bir önceki atıma ait normal T dalgasının üzerine eklendiği görülebilir. Bu durum paroksizmal taşikardinin odağının atriyumda olduğunu gösterir. Fakat P dalgasının görünümü normal olmadığı için odak sinüs düğümüne yakın değildir.

A-V Düğümü Kaynaklı Paroksizmal Taşikardi. Paroksizmal taşikardi çoğu zaman A-V düğümü kaynaklı olağandışı bir ritimden kaynaklanır. Bu durum genellikle neredeyse normal QRS-T kompleksine neden olur, fakat P dalgası ya tamamen yoktur veya gizlidir.

Her ikisi de *supraventriküler taşikardiler* adını alan, atriyum veya A-V düğümü kaynaklı paroksizmal taşikardiler, genellikle genç ve sağlıklı kişilerde meydana gelir ve bu genellikle taşikardi eğilimi ergenlikten sonra kaybolur. Genelde, supraventriküler taşikardi kişiyi çok korkutur ve nöbet sırasında güçsüzlüğe neden olabilir, fakat nöbetler nadiren kalıcı hasara neden olur.

Ventrikül Kaynaklı Paroksizmal Taşikardi

Şekil 13-14'de tipik, kısa bir ventrikül kaynaklı taşikardi nöbeti görülmektedir. Ventrikül kaynaklı paroksizmal ta-



Şekil 13-14 Ventrikül kaynaklı paroksizmal taşikardi (III. derivasyon).

şikardinin elektrokardiyogramı, aralarında hiçbir normal atım olmaksızın birbirini izleyen bir dizi ventrikül kaynaklı erken vuru görünümündedir.

Ventrikül kaynaklı paroksizmal taşikardinin genellikle ciddi bir durum olmasının iki nedeni vardır. Birincisi, ventriküllerde kayda değer bir iskemik hasar olmadıkça genellikle bu tür taşikardi meydana gelmez. İkincisi, *ventrikül kaynaklı taşikardi sıklıkla ölümcül bir durum olan ventrikül fibrilasyonunu başlatır*; çünkü bir sonraki bölümde tartışılacağı gibi, ventrikül kasını hızla ardarda uyarır.

Bazen kalp tedavisi ilacı olan *dijitalden* zehirlenme de ventrikül kaynaklı taşikardilere neden olan hassas odaklar oluşturur. Bunun aksine, kalp kasının cevapsız dönemini uzatan ve uyarılma eşiğini yükselten *kinidin*, ventrikül kaynaklı taşikardiye neden olan hassas noktaları engellemek için kullanılabilir.

Ventrikül Fibrilasyonu

Bütün kalp aritmilerinin en ciddisi, 1-3 dakika içerisinde sonlandırılmadığı takdirde hemen daima ölüme neden olan ventrikül fibrilasyonudur. Ventrikül fibrilasyonu, ventrikül kas kütlesi içinde tehlikeli bir şekilde dolaşan kalp uyarılarının, ventrikül kasının önce bir bölümünü, daha sonra bir başka bölümünü ve daha sonra bir başkasını uyararak sonunda kendi kendilerini geri beslemeleri ve aynı ventrikül kasını tekrar tekrar durmadan yeniden uyarmalarına bağlıdır. Bu gerçekleştiği zaman ventrikül kasının pek çok küçük bölümü aynı anda kasılacak, eşit miktarda pek çok bölümü de gevşeyecektir. Böylece, ventrikül kası asla kalbin normal pompalama döngüsünün gerektirdiği gibi toplu halde ve uyumlu olarak eş zamanda kasılmayacaktır. Uyarıcı sinyaller ventriküller boyunca yoğun olarak hareket etmelerine rağmen ventrikül boşlukları ne genişler ne de küçülür, fakat hiç veya önemsiz miktarlarda kan pompalayarak kısmen kasılı belirsiz bir evrede kalırlar. Dolayısıyla, fibrilasyon başladıktan sonra beyin kan akımının durmasına bağlı olarak, 4-5 saniye içinde bilinç kaybı olur, birkaç dakika içinde de tüm vücudu kapsayan geri dönüşümü olmayan doku ölümü başlar.

Pek çok faktör ventrikül fibrilasyonunu tetikleyebilir ve bir saniye önce kalp atımı normal olan bir bireyde bir saniye sonra ventriküller fibrilasyona girebilir. Özellikle fibrilasyonu başlatabilecek nedenler (1) kalbin ani elektrikel şoku ve (2) kalp kasının veya özelleşmiş ileti sisteminin veya her ikisinin iskemisidir.

Yeniden-Giriş Olayı-Ventrikül Fibrilasyonunun Nedeni Olarak “Döngüsel Hareketler”

Normal bir kalp uyarısının normal bir kalpte ventriküllerin tamamına yayıldıktan sonra gideceği bir yeri kalmaz, çünkü bu anda bütün ventrikül kası refrakter dönemdedir ve uyarıyı artık iletemez. Dolayısıyla, bu uyarı söner ve kalp atriyumdaki sinüs düğümünden doğacak yeni bir aksiyon potansiyelini beklemeye başlar.

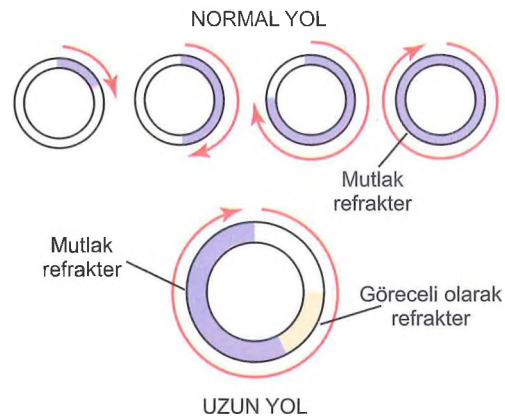
Bazı durumlarda olaylar bu normal sıralama ile gerçekleşmez. Bu nedenle, yeniden-girişe neden olan ve ventrikül fibrilasyonuna neden olan “döngüsel hareketlere” yol açabilen durumları daha detaylı olarak inceleyelim.

Şekil 13-15’te halka biçiminde kesilmiş birkaç küçük kalp kası şeridi görülmektedir. Böyle bir şerit saat 12 noktasında *uyarının sadece tek yönde hareket edeceği şekilde* uyarılırsa, uyarı saat 12 noktasına geri dönmeye kadar halka etrafında ilerleyecektir. İlk uyarılan kas lifleri hala refrakter dönemde iseler, refrakter kas ikinci bir uyarıyı iletmeyeceği için uyarı sönecektir. Bu uyarının halka etrafında harekete devam etmesine, yani uyarının daha önce uyarılmış kasa “yeniden-girmesine” neden olabilecek üç farklı koşul vardır. Bu duruma “döngüsel hareket” adı verilir.

Birincisi, *eğer halkanın etrafındaki yol çok uzunsa*, uyarı saat 12 noktasına geri dönmeye kadar, ilk uyarılan kas refrakter dönemden çıkacak ve uyarı halka etrafında tekrar tekrar dönmeye devam edecektir.

İkincisi, *yolun uzunluğu sabit kalır ancak, ileti hızı yeterince yavaşlarsa*, uyarı saat 12 noktasına geri dönmeye kadar uzun zaman geçecektir. Bu sırada, ilk uyarılan kas refrakter dönemden çıkabilecek ve uyarı halka etrafında tekrar tekrar dönmeye devam edebilecektir.

Üçüncüsü, *kasın refrakter dönemi büyük ölçüde kısaldır*. Bu durumda uyarı da halka etrafında tekrar tekrar dönecektir.



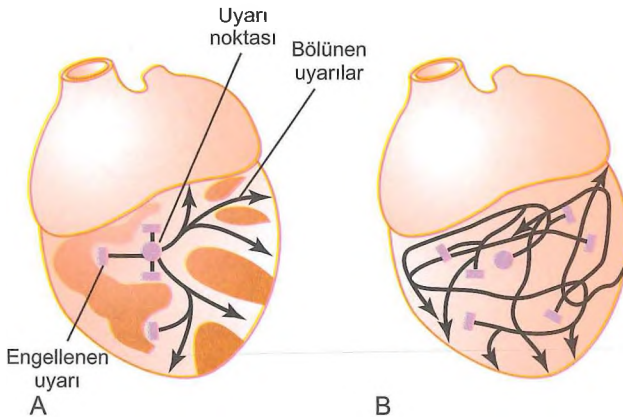
Şekil 13-15 Kısa yolda uyarının söndüğünü, uzun yolda ise sürekli iletiliğini gösteren döngüsel hareket.

Bu olayların hepsi, insan kalbinin değişik patolojik durumlarında meydana gelir. Bu durumlar şunlardır: (1) Yolun uzaması tipik olarak dilate kalplerde meydana gelir. (2) İleti hızının azalması çoğu zaman a) Purkinje sisteminin bloke edilmesine, b) kas iskemisine, c) yüksek kan potasyum düzeylerine veya d) pek çok diğer etkene bağlıdır. (3) Refrakter dönemin kısalması çoğunlukla epinefrin gibi çeşitli ilaçlara bağlı olarak veya tekrarlayan elektrik uyarılardan sonra meydana gelir. Böylece, yeniden-giriş, pek çok kalp rahatsızlığında anormal kasılma biçimlerine veya sinüs düğümünün hız belirleyici etkilerine uymayan anormal kalp ritimlerine neden olabilir.

Fibrilasyonun Zincir Reaksiyonu Mekanizması

Ventrikül fibrilasyonunda, kalp kasında aynı anda farklı yönlerde doğru yayılan pek çok ayrı ve küçük kasılma dalgaları görürüz. Fibrilasyonda yeniden-giren uyarılar, Şekil 13-14'te görüldüğü gibi bir halka etrafında hareket eden bir tek uyarıdan ibaret değildir; "zincir reaksiyonu" görünümünde bir dizi dalga haline bozulmuşlardır. Fibrilasyondaki bu olayı açıklamanın en iyi yollarından biri, 60 devirli alternatif elektrik akımının neden olduğu elektrik şokunun fibrilasyonu nasıl başlattığını anlatmaktır.

60 Devirli Alternatif Akıma Bağlı Fibrilasyon. Şekil 13-16'da A'daki kalbin ventriküllerinin merkezi bir noktasına, uyarıcı bir elektrot aracılığı ile 60 devirli bir elektriksel uyarı uygulanmıştır. Elektriksel uyarının birinci döngüsü elektrot altındaki kasın tamamını refrakter döneme sokarak bir depolarizasyon dalgasının bütün yönlerde yayılmasına neden olur. Yaklaşık 0,25 saniye sonra, bu kasın bir kısmı refrakter dönemden çıkmaya başlar. Kasın bazı bölümleri, diğer bölümlerden önce refrakter dönemden çıkar. Bu olaylar, A'daki kalp üzerinde, uyarılabilir kalp kasını temsil eden alanlar daha açık renkte ve halen refrakter olan kası temsil eden alanlar koyu renkte



Şekil 13-16 A. Cevapsız kas alanlarının bulunduğu bir kalpte fibrilasyonun başlaması; B. Fibrilasyon yaratan uyarıların fibrilasyondaki ventrikülde sürekli iletilmesi.

olacak şekilde gösterilmiştir. Elektrottan gelen 60 devirli yeni uyarılar, şimdi uyarıların her yönde değil fakat kalp boyunca yalnızca belirli yönlerde hareket etmesine neden olabilirler. Böylece A'daki kalpte bazı uyarılar, kısa bir mesafe ilerledikten sonra kalbin refrakter alanlarına ulaşır ve kesintiye uğrarlar. Diğer uyarılar ise, cevapsız alanların arasından geçerek, kasın uyarılabilir bölgelerinde harekete devam ederler. Daha sonra, hepsi aynı anda meydana gelen ve fibrilasyon durumu ile sonuçlanan çok sayıda olay hızla, peş peşe ortaya çıkar.

Birincisi, uyarıların bazı yönlerde kesintiye uğrarken diğer yönlerde başarıyla iletilmesi, yeniden-giren uyarıların ortaya çıkması için gereken koşullardan birini sağlar. Yani, *bazı depolarizasyon dalgalarının kalp etrafında yalnız bazı yönlerde iletilmesine neden olur.*

İkincisi, kalbin hızla uyarılması, kalp kasında her ikisi de döngüsel harekete zemin hazırlayan iki değişikliğe neden olur: (1) *Kalp kasında ileti hızının yavaşlaması* uyarılara kalp etrafında hareket etmeleri için daha uzun süre sağlar. (2) *Kasın refrakter döneminin kısalması* uyarının daha önce uyarılmış kalp kasına normalden çok daha kısa bir süre içerisinde yeniden-girmesine olanak sağlar.

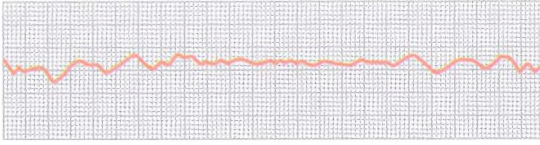
Üçüncüsü fibrilasyonun en önemli özelliklerinden biri, A'daki kalpte gösterildiği gibi, *uyarıların bölünmesi*dir. Bir depolarizasyon dalgası kalbin refrakter bir alanına ulaştığı zaman, bu alanın her iki yanından dolanarak ilerler. Böylece, bir tek uyarıdan iki uyarı meydana gelir. Diğer bir refrakter alana ulaştıkları zaman bunların her biri de bölünerek iki yeni uyarı daha oluştururlar. Bu şekilde, aynı anda pek çok yönde hareket eden pek çok küçük depolarizasyon dalgası meydana gelene kadar *zincirleme reaksiyonlar* ile, kalpte sürekli olarak pek çok yeni dalga oluşur. Dahası bu düzensiz uyarı hareketinin *uyarıların bir halka çizerek hareket etmesine neden olması* ileti yolunu oldukça uzatır, ki bu da fibrilasyonu devam ettiren durumlardan biridir. Bu aynı zamanda kalpte sürekli olarak düzensiz yerleşimli refrakter alanlar oluşmasına neden olur.

Kısır bir döngünün başladığını kolaylıkla görebiliriz: Daha fazla uyarı meydana gelir, bunlar daha fazla refrakter kas alanlarına, refrakter alanlar ise uyarıların daha çok bölünmesine neden olurlar. Dolayısıyla, kalp kasının herhangi bir alanı refrakter dönemden çıkar çıkmaz, bu alana yeniden-girecek bir uyarı çoktan hazırdır.

Şekil 13-16B'deki kalp fibrilasyonun son evresini göstermektedir. Burada her yönde hareket eden pek çok uyarı görülebilir. Bunların bazıları bölünerek uyarı sayısını artırır, bazıları da refrakter alanlarda söner. Gerçekten, bu duyarlı dönemde uygulanacak tek bir elektriksel şok sıklıkla kasın refrakter alanlarının etrafında çeşitli yönlerde dağılabilecek ve fibrilasyona yol açacak garip uyarı şekillerine neden olabilir.

Ventrikül Fibrilasyonunda Elektrokardiyogram

Ventrikül fibrilasyonunun elektrokardiyogramı Şekil 13-17'de görüldüğü gibi çok değişik bir biçimdedir ve düzenli herhangi bir ritme benzemez. Ventrikül fibrilasyonunun ilk birkaç saniyelik evresinde nispeten daha



Şekil 13-17 Ventrikül fibrilasyonu (II. derivasyon).

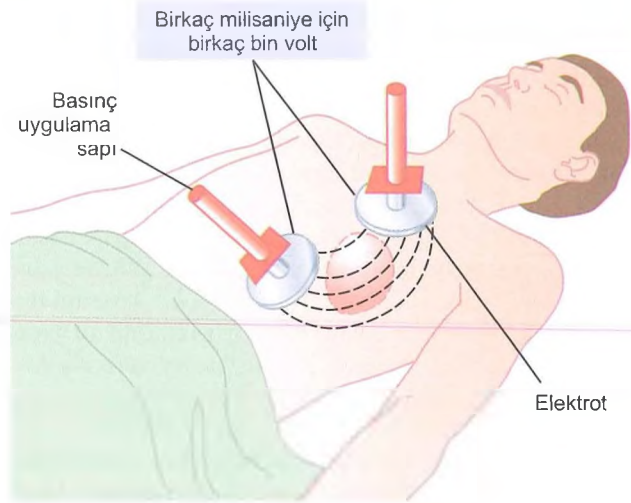
büyük kas kütleleri aynı anda kasılır ve elektrokardiyogramda kaba, düzensiz dalgalara neden olurlar. Yalnızca birkaç saniye sonra ventriküllerin kaba kasılmaları kaybolur ve elektrokardiyogram düşük voltajlı ve son derece düzensiz dalgalar çizmeye başlar. Dolayısıyla, ventrikül fibrilasyonu için elektrokardiyografide tekrarlayan bir düzen tanımlanamaz. Bunun yerine, ventrikül kasının 30-50 kadar farklı küçük kısımları aynı anda kasılır ve elektrokardiyografi potansiyellerinde sürekli olarak ani değişiklikler meydana gelir. Çünkü kalpteki akımlar önce bir yönde, daha sonra ise bir başka yönde hareket eder, belli bir döngüyü nadiren tekrarlarlar.

Ventrikül fibrilasyonu ilk başladığı zaman yaklaşık 0,5 milivolt olan elektrokardiyogramdaki dalgaların voltajı hızla zayıflayarak 20 ila 30 saniye sonra genellikle sadece 0,2 ile 0,3 milivolt olur. Ventrikül fibrilasyonunun başlangıcındaki 10 dakika veya daha uzun bir süre esnasında, 0,1 milivolt gibi çok düşük voltajlar veya daha azı kaydedilebilir. Daha önce de belirtildiği üzere, ventrikül fibrilasyonu esnasında kan pompalanmadığından, bu durum kalbe anında elektroşok verilmesi gibi etkili bir tedavi ile durdurulmadığı takdirde ölümcüldür. Elektroşok bir sonraki bölümde anlatılmıştır.

Ventriküllerin Elektroşok ile Defibrilasyonu

Ventriküllere doğrudan uygulanan orta şiddetteki değişken-akım voltajı ventrikülleri daima fibrilasyona soksa da, ventriküllerden kısa bir süre için geçirilen kuvvetli bir elektrik akımı, ventrikül kasının tamamını aynı anda refrakter döneme sokarak fibrilasyonu durdurabilir. Bu amaçla kalbin iki yanına yerleştirilen büyük elektrotlardan yoğun bir akım geçirilir. Bu akım ventrikül liflerinin çoğuna ulaşarak ventriküllerin bütün bölümlerini aynı anda uyarır ve refrakter hale getirir. Bütün aksiyon potansiyelleri durur ve kalp 3-5 saniye sessiz kalır, bundan sonra genellikle sinüs düğümünden veya bazen de kalbin uyarı odağı haline gelen başka kısımlarından gelen uyarılarla yeniden atmaya başlar. Fakat ventrikülleri fibrilasyona sokmuş olan yeniden-giriş odağı çoğu zaman varlığını sürdürür. Bu da fibrilasyonu derhal yeniden başlatabilir.

Elektrotlar kalbin iki yanına doğrudan yerleştirildiğinde, 0,1 saniye süreyle uygulanan 110 voltluk 60 devirli alternatif akım ile veya birkaç 1/1000 saniye süreyle uygulanan 1000 voltluk doğru akım ile genellikle fibrilasyon durdurulabilir. Elektrotlar Şekil 13-18'de görüldüğü gibi göğüs duvarına yerleştirildiği zaman, büyük bir elektrik



Şekil 13-18 Ventrikül fibrilasyonunun durdurulması için göğüse elektrik akımı uygulanması.

kapasitörü birkaç bin volta kadar yüklendikten sonra kapasitörün elektrotlardan ve kalpten birkaç 1/1000 saniye içerisinde geçecek şekilde boşalması sağlanır.

Defibrilasyona Yardım Amacıyla Kalbin Elle Pompalanması (Kardiyopulmoner Canlandırma)

Kalp, fibrilasyon başladıktan sonra 1 dakika içinde defibrile edilmediği takdirde defibrilasyon ile yeniden canlanamayacak kadar zayıf düşer, çünkü koroner kan akımı ile beslenemez. Fakat kalbi önce el ile pompalayıp (aralıklı sıkıştırma) daha sonra defibrile ederek hayata döndürmek hala mümkündür. Bu şekilde aorta küçük miktarlarda kan gönderilerek koroner kan akımı başlatılabilir. Çoğunlukla, bundan birkaç dakika sonra elektriksel defibrilasyon mümkün olur. Gerçekten de fibrile olmuş kalpler, başarıyla defibrile edilmeden önce, 90 dakika kadar uzun bir süre elle pompalanmıştır.

Göğüs kafesini açmaksızın kalbi pompalamanın bir yöntemi yapay solunum ile birlikte göğüs duvarına aralıklı olarak ve kuvvetli hamlelerle basınç uygulamaktır. Buna *kardiyopulmoner canlandırma* denilir.

Beyne 5 ile 8 dakikadan daha uzun süre ile kan akımı olmaması, genellikle kalıcı zihinsel bozukluklara ve hatta beyin dokusunun hasarına neden olur. Kalp hayata döndürülse bile, kişi beyin hasarının etkilerine bağlı olarak ölebilir veya kalıcı zihinsel bozukluk ile yaşayabilir.

Atriyum Fibrilasyonu

A-V demet bağlantısı dışında, atriyumun kas kütlesi ile ventrikülün kas kütesinin birbirlerinden yalıtkan bir fibröz doku ile ayrıldıklarını hatırlayınız. Dolayısıyla, ventrikül fibrilasyonu çoğu zaman atriyum fibrilasyonu olmaksızın gerçekleşir. Benzer şekilde, atriyum fibrilasyonu da çoğu zaman ventrikül fibrilasyonu olmaksızın

gerçekleşir. (Bu durum Şekil 13-20'de sağda gösterilmiştir).

Olayın ventrikül kütlesi yerine sadece atriyum kası kütlesinde meydana gelmesi dışında, atriyum fibrilasyonunun işleyişi ventrikül fibrilasyonunki ile aynıdır. Atriyum fibrilasyonunun sık rastlanan bir nedeni atriyumun genişlemesidir. Genişleme, atriyumların ventriküllere yeterince boşalmasını engelleyen kalp kapağı hasarlarına veya atriyumlarda aşırı miktarda kan göllenmesine neden olan ventrikül yetmezliğine bağlıdır. Atriyum duvarlarının dilate olması ileti yolunun uzamasına ve yavaş iletmeye neden olur. Bunların her ikisi de atriyum fibrilasyonuna zemin hazırlar.

Atriyumların Atriyum Fibrilasyonu Sırasındaki Pompalama Özellikleri. Ventriküllerin ventrikül fibrilasyonu sırasında kan pompalamamaları gibi, aynı nedenlerden dolayı atriyumlar da atriyum fibrilasyonu sırasında kan pompalamazlar. Dolayısıyla, atriyumlar ventriküller için primer pompalar olarak işe yaramaz hale gelirler. Bu durumda bile kan pasif olarak atriyumlardan geçip ventriküllere akar ve ventrikül pompasının etkinliği yalnızca yüzde 20 ile 30 oranında azalır. Dolayısıyla, ventrikül fibrilasyonu ölümcül olmasına karşın, atriyum fibrilasyonu olan bir kişi tüm kalbin pompalama etkinliği genelde azalmış olmasına rağmen aylarca ve hatta yıllarca yaşayabilir.

Atriyum Fibrilasyonunda Elektrokardiyogram. Atriyum fibrilasyonundaki elektrokardiyogram Şekil 13-19'da görülmektedir. Atriyum fibrilasyonu sırasında pek çok küçük depolarizasyon dalgası bütün yönlerde atriyumlara yayılır. Dalgalar zayıf olduğu ve belirli bir anda pek çoğu zıt polaritede olduğu için genellikle birbirlerini neredeyse tamamen nötralize ederler. Dolayısıyla, elektrokardiyogramda ya atriyumdan gelen hiç bir P dalgası görülemez, ya da ince, yüksek frekanslı, çok düşük voltajlı dalgalar içeren bir kayıt yapılır. Diğer yandan ventriküllerde herhangi bir patoloji olmadığı takdirde QRS-T kompleksleri normaldir, fakat aşağıda belirtilen nedenlerle zamanlamaları düzensizdir.

Atriyum Fibrilasyonu Sırasında Ventrikül Ritminin Düzensizliği. Atriyumlar fibrilasyonda iken, uyarılar atriyum kasından A-V düğüme hızlı fakat aynı zamanda düzensiz olarak ulaşırlar. A-V düğümü bir uyarıdan sonra 0,35 saniye geçmeden ikinci bir uyarıyı geçirmeyeceği için, iki ventrikül kasılması arasında en azından 0,35 saniye olmalıdır. Buna ek olarak, atriyum fibrilasyonu yapan düzensiz uyarılardan birinin A-V düğüme ulaşması için de



Şekil 13-19 Atriyum fibrilasyonu (I. derivasyon). Görülebilen dalgalar, ventriküllerin QRS ve T dalgalarıdır.

0 ile 0,6 saniye arasında değişen ek bir süreye gerek vardır. Bu nedenle, ardışık iki ventrikül kasılması arasındaki süre en az yaklaşık 0,35 saniye ile en fazla yaklaşık 0,95 saniye arasında değişir. Bu da oldukça düzensiz kalp atımlarına neden olur. Gerçekte bu düzensizlik, Şekil 13-19'daki elektrokardiyogramda değişken aralıklardaki kalp atımlarıyla gösterildiği gibi, durumun teşhisinde kullanılan klinik bulgulardan biridir. Ayrıca atriyumlardaki fibrilasyon yapıcı uyarıların hızı yüksek olduğu için, ventriküllerin hızı da yüksek olur ve genellikle dakikada 125 ile 150 atım arasındadır.

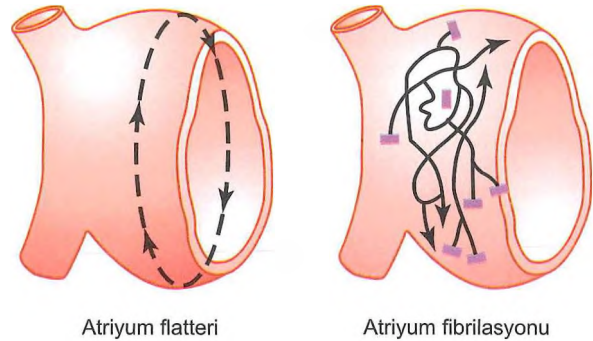
Atriyum Fibrilasyonunun Elektroşokla Tedavisi.

Ventrikül fibrilasyonunun elektroşok yolu ile normal ritme geri döndürülebileceği gibi, atriyum fibrilasyonu da elektroşokla geri döndürülebilir. Yöntem ventrikülün döndürülmesi ile tamamen aynıdır. Tek bir kuvvetli elektrik şokunun atriyumlardan geçirilmesi ile kalbin tamamı birkaç saniye için cevapsız döneme sokulur. Eğer kalp başarabilirse sıklıkla normal ritim başlar.

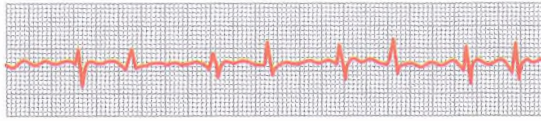
Atriyum Flatteri

Atriyum flatteri, döngüsel hareketin atriyumlarda neden olduğu diğer bir durumdur. Atriyum fibrilasyonundan farkı, elektriksel sinyalin bir tek büyük dalga halinde ve daima tek yönde atriyumun kas kütlesi etrafında, Şekil 13-20'nin solunda gösterildiği gibi, tekrar tekrar hareket etmesidir. Atriyum flatteri atriyumların genellikle dakikada 200 ile 350 atım arasındaki yüksek bir hızla kasılmalarına neden olur. Fakat atriyumların bir tarafı kasılırken diğer tarafı gevşediği için atriyumların pompaladığı kanın miktarı düşüktür. Dahası, sinyaller A-V düğüme hepsinin ventriküllere geçemeyeceği kadar çok hızla ulaşırlar. Çünkü A-V düğümünün ve A-V demetin refrakter dönemleri atriyum sinyallerinin yalnızca bir kısmını geçirecek kadar uzundur. Dolayısıyla, ventriküllerin her bir atımına karşılık atriyumlarda iki veya üç atım gerçekleşir.

Atriyum flatterinin tipik elektrokardiyogramı Şekil 13-21'de görülmektedir. Kas kütleleri kısmen uyumlu kasıldıkları için P dalgaları kuvvetlidir. Ancak, kayıta atriyumların her iki veya üç atımı için sadece bir P dalgasını



Şekil 13-20 Atriyum flatteri ve fibrilasyonunda uyarıların yolları.



Şekil 13-21 Atriyum flutteri-2:1 ve 3:1 atriyum-ventrikül ritmi (I. derivasyon)

bir QRS-T kompleksinin izlediğine ve 2:1 ve 3:1 ritminin oluştuğuna dikkat ediniz.

Kalp Durması

Kalbin ritim ve ileti sisteminin son ciddi bozukluğu *kalbin durmasıdır*. Bu, kalpteki bütün elektriksel kontrol sinyallerinin durmasına bağlıdır. Bu durumda, kendiliğinden oluşan hiçbir ritim kalmaz.

Kalp durması, özellikle *derin anestezi sırasında* hastaların yetersiz solunum nedeniyle ciddi hipoksiye girmelerine bağlı olarak meydana gelebilir. Hipoksi, kas liflerinin ve ileti liflerinin zarlarının iki yanındaki normal elektrolit yoğunluk farklarını korumalarını engeller. Bu da liflerin uyarılabilirliğini, kendiliğinden oluşan ritimlerini yok edecek kadar etkileyebilir.

Anesteziye bağlı kalp durması durumlarının çoğunda normal bir kalp ritminin yeniden sağlanması için uzun süreli (dakikalar hatta saatlerce) kardiyopulmoner canlandırma oldukça başarılıdır. Bazı hastalarda ağır bir miyokard hastalığı kalıcı veya yarı kalıcı kalp durmasına neden olarak ani ölüme yol açabilir. Bu durumun tedavisinde *implante edilmiş elektronik bir uyarı odağından* sağlanan ritmik elektriksel uyarılar hastaları aylar, hatta yıllarca hayatta tutmak için başarıyla kullanılmıştır.

Kaynaklar

- Antzelevitch C: Role of spatial dispersion of repolarization in inherited and acquired sudden cardiac death syndromes, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293:H2024, 2007.
- Awad MM, Calkins H, Judge DP: Mechanisms of disease: molecular genetics of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy, *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 5:258, 2008.
- Barbuti A, DiFrancesco D: Control of cardiac rate by "funny" channels in health and disease, *Ann N Y Acad Sci* 1123:213, 2008.
- Cheng H, Lederer WJ: Calcium sparks, *Physiol Rev* 88:1491, 2008.
- Dobrzynski H, Boyett MR, Anderson RH: New insights into pacemaker activity: promoting understanding of sick sinus syndrome, *Circulation* 115:1921, 2007.
- Elizari MV, Acunzo RS, Ferreiro M: Hemiblocks revisited, *Circulation* 115:1154, 2007.
- Jalife J: Ventricular fibrillation: mechanisms of initiation and maintenance, *Annu Rev Physiol* 62:25, 2000.
- Lubitz SA, Fischer A, Fuster V: Catheter ablation for atrial fibrillation, *BMJ* 336:819, 2008.
- Maron BJ: Sudden death in young athletes, *N Engl J Med* 349:1064, 2003.
- Morita H, Wu J, Zipes DP: The QT syndromes: long and short, *Lancet* 372:750, 2008.
- Murray KT, Roden DM: Disorders of cardiac repolarization: the long QT syndromes. In Crawford MG, DiMarco JP, editors: *Cardiology*, London, 2001, Mosby.
- Myerburg RJ: Implantable cardioverter-defibrillators after myocardial infarction, *N Engl J Med* 359:2245, 2008.
- Passman R, Kadish A: Sudden death prevention with implantable devices, *Circulation* 116:561, 2007.
- Roden DM: Drug-induced prolongation of the QT interval, *N Engl J Med* 350:1013, 2004.
- Sanguinetti MC, Tristani-Firouzi M: hERG potassium channels and cardiac arrhythmia, *Nature* 440:463, 2006.
- Swynghedauw B, Baillard C, Milliez P: The long QT interval is not only inherited but is also linked to cardiac hypertrophy, *J Mol Med* 81:336, 2003.
- Wang K, Asinger RW, Marriott HJ: ST-segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction, *N Engl J Med* 349:2128, 2003.
- Zimetbaum PJ, Josephson ME: Use of the electrocardiogram in acute myocardial infarction, *N Engl J Med* 348:933, 2003.

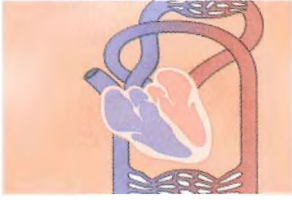
IV

ÜNİTE

Dolaşım

14. Dolaşım Sistemine Genel Bakış; Basınç, Akım ve Direncin Biyofiziği
15. Damarların Gerilebilirliği, Arteriyel ve Venöz Sistemlerin İşlevleri
16. Mikrodolaşım ve Lenfatik Sistem: Kapiller Sıvı Değişimi, İnterstisyel Sıvı ve Lenf Akımı
17. Doku Kan Akımının Yerel ve Humoral Kontrolü
18. Dolaşımın Sinirsel Düzenlenmesi ve Arter Basıncının Hızlı Kontrolü
19. Arter Basıncının Uzun Süreli Kontrolü ve Hipertansiyonda Böbreklerin Rolü: Arter Basıncının Düzenlenmesinde Entegre Sistem
20. Kalp Debisi, Venöz Dönüş ve Düzenlenmeleri
21. Egzersizde Kas Akımı ve Kalp Debisi; Koroner Dolaşım ve İskemik Kalp Hastalığı
22. Kalp Yetmezliği
23. Kalp Kapakları ve Kalp Sesleri; Kapak Bozuklukları ve Doğumsal Kalp Hastalıkları
24. Dolaşım Şoku ve Tedavisi

Dolaşım Sistemine Genel Bakış; Basınç, Akım ve Direncin Biyofiziği



Dolaşımın görevi, besinleri vücut dokularına taşımak, artık maddeleri uzaklaştırmak, hormonları vücudun bir bölümünden diğerine taşımak ve genel olarak en uygun yaşam koşullarını sağlamak ve hücre işlevleri için vücudun tüm doku sıvılarında uygun çevre koşullarını sürdürmek suretiyle vücut dokularının gereksinimlerini karşılamaktır.

Çoğu dokulardaki kan akımının hızı, dokuların besin ihtiyacını karşılayacak şekilde düzenlenir. Dolaşım, böbrekler gibi bazı organlarda, bazı ek işlevlere de hizmet eder. Örneğin, böbreklere gelen kan akımı metabolik ihtiyaçlarından çok daha fazladır ve bu her dakikada büyük miktarda kanın filtre edilmesini gerektiren boşaltım işlevi ile ilgilidir.

Kalp ve kan damarları ise, dokulara gerekli kan akımını sağlamak için gerekli olan kalp debisini ve arter basıncını sağlayacak şekilde kontrol edilirler. Kan hacmini ve kan akımını kontrol eden mekanizmalar nelerdir ve bunların dolaşım sisteminin diğer işlevleri ile ilişkisi nedir? Bunlar dolaşımın bu bölümünde tartışacağımız konu ve sorulardan bazılarıdır.

Dolaşımın Fiziksel Özellikleri

Dolaşım sistemi, Şekil 14-1'de gösterildiği gibi, *sistemik dolaşım* ve *pulmoner dolaşım* olmak üzere iki bölüme ayrılır. Sistemik dolaşım akciğerler dışındaki bütün vücut dokularının kan ihtiyacını karşıladığı için, *büyük dolaşım* veya *periferik dolaşım* diye de adlandırılır.

Dolaşımın İşlevsel Bölümleri. Dolaşımın işlevsel ayrıntılarını tartışmadan önce, dolaşımın her bir bölümünün rolünün anlaşılması önemlidir.

Arterlerin işlevi, kanı dokulara *yüksek basınç altında* taşımaktır. Bu nedenle arterler, güçlü bir damar çeperine sahiptirler ve kan arterlerde hızlı akar.

Arteriyoller, arter sisteminin son küçük dallarıdır ve içinden kanın kapillerlere gönderildiği kontrol kapakla-

rı olarak görev yaparlar. Arteriyoller kendisini tamamen kapayabilen ya da birkaç kat genişlemesine izin veren güçlü kas tabakası ile sarılmıştır. Böylece arteriyoller dokuların ihtiyacına cevap olarak her doku bölgesinde kapillerlere geçen kan akımını büyük ölçüde değiştirebilir.

Kapillerlerin işlevi, sıvı, besin maddeleri, elektrolitler, hormonlar ve diğer maddelerin kan ile interstisyel sıvı arasında değişimini sağlamaktır. Bu göreve uygun olarak, kapiller duvarları çok incedir ve su ve küçük moleküllü maddelere geçirgen olan çok sayıda *kapiller porlar* içerirler.

Venüller, kapillerlerden gelen kanı toplarlar ve birleşerek daha büyük venleri oluştururlar.

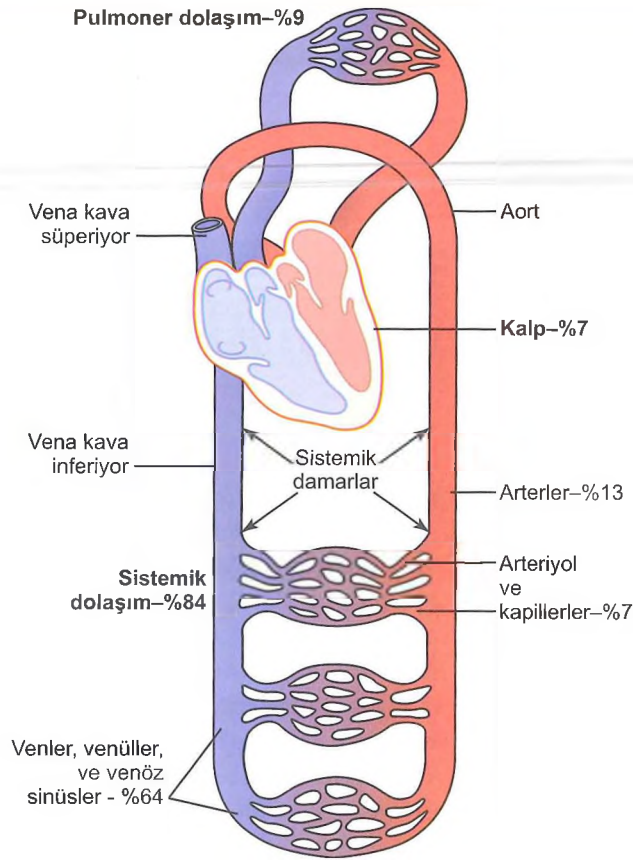
Venler, venüllerden kalbe dönen kan için taşıma kanalları olarak görev yaparlar, eşit derecede önemli olarak büyük bir kan deposu olarak hizmet görürler. Venöz sistemdeki basınç çok düşük olduğu için, ven çeperleri incedir. Yine de daralma ya da gevşemelerini sağlayabilecek kadar kas içerirler, böylece dolaşım sisteminin gereksinimine göre fazla kanı az ya da çok miktarda depolayan, kontrol edilebilir bir depo olarak çalışırlar.

Dolaşımın Farklı Bölümlerinde Kan Hacimleri.

Şekil 14-1 dolaşımın genel şemasını ve toplam kan hacminin yüzdesi olarak dolaşımın temel bölümlerindeki dağılımını göstermektedir. Örneğin, vücuttaki tüm kanın yüzde 84'ü sistemik dolaşımda, yüzde 16'sı ise akciğer ve kalpte bulunur. Sistemik dolaşımında bulunan yüzde 84'ün yüzde 64'ü venlerde, yüzde 13'ü arterlerde, yüzde 7'si sistemik arteriyol ve kapillerlerde bulunur. Kalp kanın yüzde 7'sini, pulmoner damarlar yüzde 9'unu içerir.

En şaşırtıcı olanı, kapillerlerdeki kan hacminin düşük oluşudur. Yine de sistemik dolaşımın en önemli işlevi olan, maddelerin kan ile dokular arasındaki iki yönde difüzyonu burada gerçekleşmektedir. Bu işlev, ayrıntılı olarak Bölüm 16'da tartışılmıştır.

Enine Kesit Alanları ve Kan Akımının Hızı. Çeşitli tiplerdeki *sistemik damarların* yanyana konulduğu düşünülürse, bunların yaklaşık enine kesit alanları şöyle olacaktır:



Şekil 14-1 Dolaşım sisteminin farklı bölümlerinde kanın (toplam kanın yüzdesi olarak) dağılımı.

Damar	Enine kesit alanı (cm ²)
Aort	2,5
Küçük arterler	20
Arteriyoller	40
Kapillerler	2500
Venüller	250
Küçük venler	80
Vena kava	8

Venlerin kesit alanının arterlerinkinden daha büyük olduğuna özellikle dikkat ediniz; kendi çaplarındaki arterlerin ortalama yaklaşık dört katı kadar kesit alanları olduğu görülmektedir. Bu, arteriyel sisteme göre venöz sistemde ne kadar büyük bir kan deposu bulunduğunu açıklar.

Dolaşım sisteminin her bölümünden her dakikada aynı miktarda kan akışı (F) olması gerektiğine göre, kan akım hızı (v), damarın enine kesit alanı (A) ile ters orantılıdır.

$$v = F/A$$

Böylece, dinlenme sırasında hız, aortta 33 cm/sn, fakat kapillerlerde bunun 1/1000 kadarı yani yaklaşık 0,3 mm/saniyedir. Bununla birlikte, kapillerlerin uzunlukları sadece 0,3 -1 mm kadar olduğundan, kan kapillerlerde sadece 1 ile 3 saniye kadar kalır. Bu sürenin kısa olması şaşırtıcıdır; çünkü, kapiller duvarları boyunca gerçekleşecek besin maddeleri ve elektrolitlerin difüzyonu tümüyle bu kısa zamanda tamamlanmak zorundadır.

Dolaşımın Çeşitli Bölümlerinde Basınçlar. Kalp, kanı sürekli olarak aorta pompaladığı için, aorttaki basınç yaklaşık ortalama 100 mm Hg gibi yüksek bir değerdedir. Diğer yandan, kalbin pompalama etkinliği pulsatil olduğundan, Şekil 14-2'nin solunda görüldüğü gibi, arter basıncı 120 mm Hg'lık *sistolik* ve 80 mm Hg'lık *diyastolik* basınç değerleri arasında değişir.

Kan *sistemik dolaşım*da ilerledikçe, basıncı giderek düşer ve kalbin sağ atriyumuna boşaldığı vena kavalının sonuna ulaşıldığında yaklaşık 0 mm Hg olur.

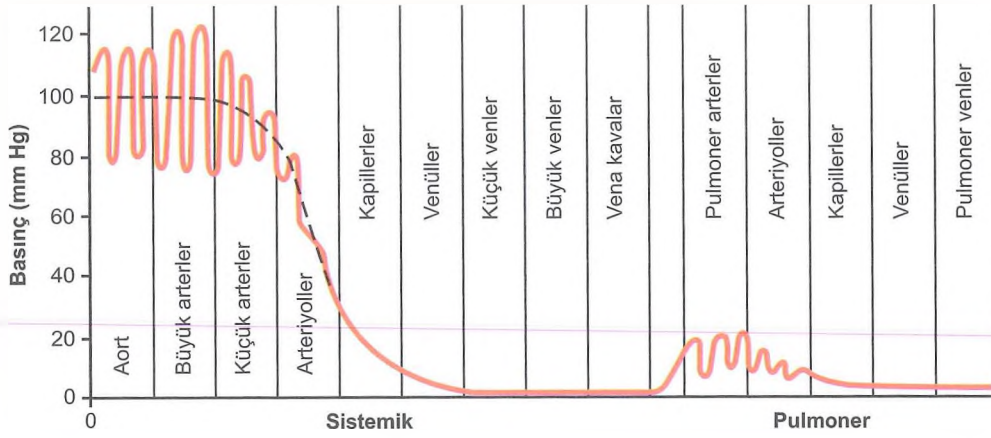
Sistemik kapillerlerdeki basınç, arteriyol ucunda 35 mm Hg'lık yüksek bir basınçtan, venöz uçtaki 10 mm Hg'lık düşük bir basınca kadar değişir; fakat damar yatağının büyük bir bölümündeki ortalama "fonksiyonel" basınç, yaklaşık 17 mm Hg'dır. Bu basınç, kapiller porlarından çok küçük miktarda plazma sızmasına neden olacak kadar düşük olduğu halde, besinler kolaylıkla doku hücrelerine *difüze* olabilirler.

Şekil 14-2'nin sağında, *pulmoner dolaşım*ın farklı bölümlerindeki basınçlar ayrı ayrı gösterilmiştir. Pulmoner arterlerde basınç, aortta olduğu gibi pulsatildir; fakat basınç düzeyi, oldukça düşüktür. *Pulmoner arter sistolik basıncı* yaklaşık 25 mm Hg, *diyastolik basınç* yaklaşık 8 mm Hg, ortalama pulmoner arteriyel basınç ise sadece 16 mm Hg'dır. Ortalama pulmoner kapiller basınç ortalama 7 mm Hg'dır. Yine de, bir dakikada akciğerlerden geçen kan akımı sistemik dolaşımdan geçen miktar ile aynıdır. Pulmoner sistemdeki düşük basınç akciğerlerin ihtiyacına uygundur; çünkü pulmoner kapillerdeki kanın, pulmoner alveollerdeki oksijen ve diğer gazlarla karşılaşması için gereken düzey bu kadardır.

Dolaşım İşlevinin Temel Prensipleri

Dolaşımın işlevinin ayrıntıları karmaşık olmakla birlikte, sistemin bütün işlevlerinin temelinde üç ana ilke bulunur.

- 1. Vücuttaki bütün dokuların kan akımı hızı hemen daima doku gereksinimine göre hassas şekilde kontrol edilir.** Dokular aktif olduğunda, istirahattakinden daha fazla, bazen istirahat düzeyinin 20-30 katı kan akımına ihtiyaçları vardır. Fakat kalp, normalde debisini dinlenme durumundakine göre dört-yedi kattan fazla artıramaz. Böylece, belirli bir dokunun kan akımı artışına ihtiyacı olduğunda, vücudun bütün dokularında kan akımını artırmak mümkün değildir. Bunun yerine, her dokunun mikro-damarları sürekli olarak dokunun gereksinimlerini, oksijen ve diğer besinlerin yeterli olup olmadığını ve karbondioksit ve diğer artık maddelerin birikip birikmediğini kontrol ederler. Bunlar, doğrudan yerel kan damarlarını etkilerler; dilatasyon ya da konstriksiyon oluşturarak yerel kan akımını hassas biçimde doku aktivitesi için gerekli düzeyde tutarlar. Ayrıca dolaşımın merkezi sinir sistemi tarafından sinirsel kontrolü ve hormonlar doku kan akımı kontrolüne ek yardım sağlarlar.



Şekil 14-2 Yatay durumda uzanan bir kişide dolaşım sisteminin farklı bölümlerinde normal kan basınçları.

- Kalp debisi temel olarak yerel doku akımlarının toplamı tarafından kontrol edilir.** Kan bir dokudan geçtikten sonra hızla venler yolu ile kalbe geri döner. Kalp, kendisine gelen bu artmış kan akımına cevap olarak, kanın hemen hemen tamamını geri pompalar. Böylece, kalp dokuların ihtiyacına cevap veren otomatik bir sistem olarak çalışır. Bununla birlikte kalp, gerekli miktarda kan pompalamasını sağlamak için sıklıkla özel sinir sinyalleri şeklinde yardıma gereksinim duyar.
- Arter basıncının düzenlenmesi genellikle yerel kan akımı kontrolü veya kalp debisi kontrolü mekanizmalarından bağımsızdır.** Dolaşım sistemi, arter basıncını düzenleyen yaygın bir sistemle donatılmıştır. Örneğin, eğer herhangi bir zamanda basınç 100 mm Hg'lık normal ortalama düzeyin altına düşerse, sinirsel refleksler, basıncı önceki normal değerine yükseltmek için saniyeler içinde, bir seri dolaşım değişikliğine neden olur. Sinirsel sinyaller özellikle (a) kalbin pompalama gücü artırır, (b) kalbe daha fazla kan sağlamak için büyük venöz depoların kasılmasını sağlar ve (c) arter basıncını artırmak üzere büyük arterlerde daha fazla kan birikmesi için tüm vücuttaki arteriollerin çoğunda genel daralmaya yol açar. Daha sonra, daha uzun dönemde, saatler ve günler içinde böbrekler, hem basıncı kontrol eden hormonları salgılamak, hem de kan hacmini düzenlemek yoluyla basınç kontrolünde önemli bir ek rol oynarlar.

Özet olarak, yerel dokuların gereksinimleri, dolaşım sistemi tarafından karşılanmaktadır. Bu bölümün kalan kısmında, kan akımı düzenlenmesinin temel ayrıntılarını,

kalp debisi ve arter basıncının kontrolünün ayrıntılarını tartışmaya başlayacağız.

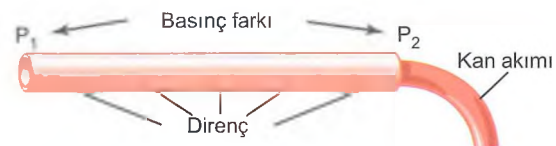
Basınç, Akım ve Direnç İlişkileri

Bir kan damarındaki akım, iki faktör tarafından belirlenir: (1) damarın iki ucu arasındaki kanın *basınç farkı* (damar "basınç gradyanı" da denir); kanı damarda iten kuvvettir, (2) *damar direnci* denilen, damar boyunca kan akımına karşı oluşan direnç. Şekil 14-3 dolaşım sisteminin herhangi bir yerindeki bir kan damarı üzerinde bu ilişkileri göstermektedir.

P_1 damarın başlangıcındaki basıncı, P_2 diğer uçtaki basıncı göstermektedir. Direnç akmakta olan kan ile damar içi endoteli arasında, damarın bütün iç yüzeyi boyunca oluşan sürtünme sonucu ortaya çıkar. Damar içindeki akım, *Ohm yasası* olarak adlandırılan aşağıdaki formül ile hesaplanabilir:

$$F = \frac{\Delta P}{R}$$

Burada F kan akımı, ΔP damarın iki ucu arasındaki basınç farkı ($P_1 - P_2$) ve R dirençtir. Bu formül kan akımının basınç farkı ile doğru, fakat direnç ile ters orantılı olduğunu gösterir.



Şekil 14-3 Basınç, direnç ve kan akımı ilişkileri.

Akım hızını damardaki mutlak basıncın değil, damarın iki ucu arasındaki basınç *farkının* belirlediğine dikkat ediniz. Örneğin, damarın her iki ucunda basınç 100 mm Hg ise, iki uç arasında basınç farkı olmadığı takdirde, 100 mm Hg basınca rağmen akım olmayacaktır.

Ohm yasası, denklem 1'de gösterildiği gibi, okuyucunun dolaşım hemodinamiğini anlaması için gerekli olan en önemli ilişkileri ifade eder. Bu formülün çok büyük önemi dolayısıyla okuyucunun formülün diğer cebirsel şekillerine de aşina olması gerekir:

$$\Delta P = F \times R$$

$$R = \frac{\Delta P}{F}$$

Kan Akımı

Kan akımı, dolaşımın belirli bir noktasından belirli bir zaman içinde geçen kan miktarı demektir. Genellikle kan akımı *dakikada mililitre* veya *dakikada litre* biçiminde belirtilirse de, saniyede mililitre ya da başka bir akım birimi ile de ifade edilebilir.

İstirahat halindeki erişkin bir insanda tüm dolaşımdaki kan akımı yaklaşık dakikada 5000 ml kadardır. Bu, bir dakikada kalp tarafından aorta pompalanan kan miktarını belirttiği için *kalp debisi* adını alır.

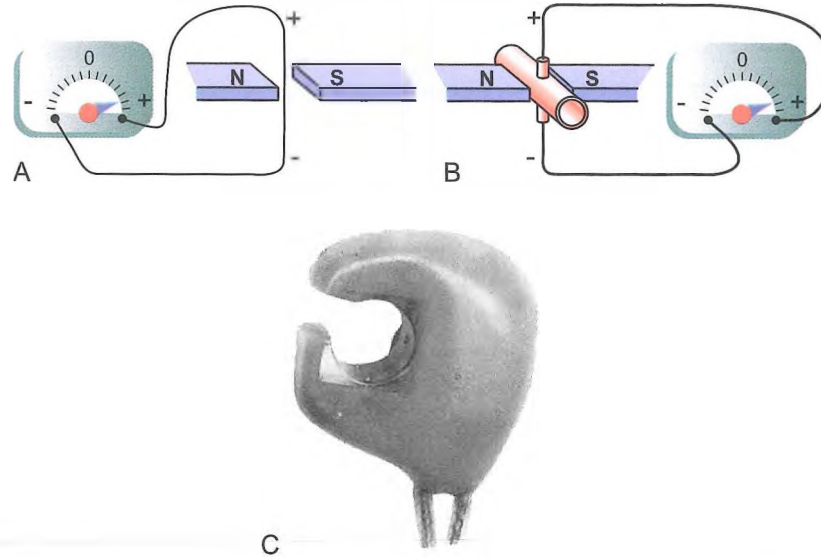
Kan Akımını Ölçme Yöntemleri. Akımı ölçmek için, birçok mekanik ve mekanoelektrik araçlar seri olarak bir kan damarına sokulabilir ya da bazı durumlarda

olduğu gibi, damarın dışına uygulanabilir. Bunlara *akımölçerler* denilir.

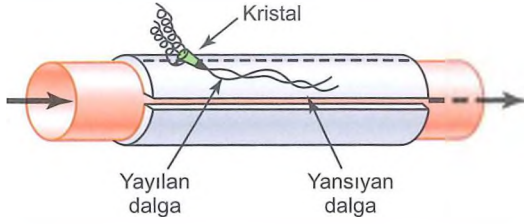
Elektromanyetik Akımölçer. Damarı açmadan kan akımını ölçebilen aletlerin en önemlilerinden biri, elektromanyetik akımölçer olup, çalışma prensibi Şekil 14-4'te gösterilmiştir. Şekil 14-4A bir manyetik alanda çapraz şekilde hızla hareket eden bir telde elektromotif kuvvetin (elektrik voltajının) oluşumunu göstermektedir. Bu, elektrik jeneratöründe elektrik üretiminin çok iyi bilinen bir ilkesidir. Şekil 14-B'de aynı ilkenin manyetik alanda hareket eden kanda elektromotor kuvvetin üretimine uygulanışı görülmektedir. Burada bir kan damarı kuvvetli bir mıknatısın kutupları arasına yerleştirilir ve elektrotlar damarın iki tarafına, manyetik alan çizgilerine dik olarak konur. Kan damardan aktığı zaman, iki elektrot arasında kan akım hızı ile orantılı olarak gelişen elektriksel voltaj uygun bir voltmetre ya da elektronik kayıt cihazı ile ölçülebilir. Şekil 14-4C'de büyük damarlarda kan akımını ölçmede kullanılan gerçek bir alet görülmektedir. Bu alet içinde, hem güçlü mıknatıs hem de elektrotlar bulunmaktadır.

Elektromanyetik akımölçerin özel bir üstünlüğü, akımda 1/100 saniyeden daha kısa bir zaman içinde gelişen değişimleri kaydedebilmesi, böylece sabit akım kadar, akımdaki pulsatil değişimleri de doğru kaydetmeye elverişli olmasıdır.

Ultrasonik Doppler Akımölçer. Elektromanyetik akımölçer ile aynı avantajların çoğuna sahip olan ve damara dışarıdan uygulanabilen diğer bir akımölçer Şekil 14-5'te gösterilen *ultrasonik Doppler akımölçer* cihazıdır. Bu cihazın duvarına küçük bir piezoelektrik kristal



Şekil 14-4 Elektromanyetik tipte bir akımölçer. (A) Elektromanyetik alandan geçerken bir telde elektriksel voltajın gelişmesi, (B) kuvvetli bir manyetik alan içine yerleştirilen damardan kan akışı sırasında damar üzerindeki elektrotlarda elektriksel voltajın gelişmesi ve (C) kan damarların çevresine kronik olarak uygulanabilen modern bir elektromanyetik akımölçer ucu.



Şekil 14-5 Ultrasonik Doppler akımölçer.

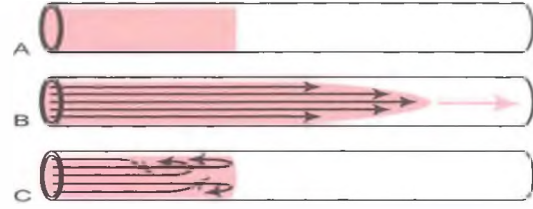
monte edilmiştir. Bu kristal uygun bir elektronik ağıta bağlanarak enerji verildiğinde, akım yönünde, kanın aktığı sürece saniyede birkaç yüzbin frekanslı bir ses iletir. Sesin bir kısmı akan kandaki kırmızı kan hücreleri tarafından yansıtılır. Bu yansıyan ses dalgaları, daha sonra kan hücrelerinden geriye kristale dönerler. Bu dönen dalgalar, eritrositler kristalden uzaklaşmakta oldukları için kristalin yaydıklarından daha düşük frekanslıdır. Buna *Doppler etkisi* denir. (Aynı etki düdük çalarak yaklaşan ve geçen bir tren sesinden de fark edilir. Duyulan düdük sesinin frekansı, tren yaklaşırken ani olarak düşer).

Şekil 14-5'deki akımölçerde çok yüksek frekanslı ses dalgaları belirli aralarla kesilerek, yansıyan dalgalar, kristalden elektronik bir alet yardımı ile büyütülerek alınır. Cihazın diğer bir bölümü yayılan ve yansıyan dalgalar arasındaki frekans farkını tayin eder. Böylece kan akım hızı tayin edilir. Kan damarının çapı değişmediği sürece, damardaki kan akımındaki değişiklikler doğrudan akış hızındaki değişikliklerle ilişkilidir.

Elektromanyetik akımölçer gibi Doppler akım ölçer sabit akımdaki kadar iyi bir şekilde, hızlı pulsatil değişiklikleri de ölçmeye elverişlidir.

Damarlarda Kanın Laminer Akımı. Kanın uzun, düz bir damardan sabit bir hızla akışı *düzgün* bir akıştır. Bu akışta her kan tabakası çeperden aynı uzaklıkta akmaya devam eder. Ayrıca, kanın orta bölümü de damarın merkezindeki yerini korur. Bu çeşit akıma *laminer* veya *düzgün akım* denir. Bunun tersi olan *türbülant akımda*, aşağıda belirtileceği gibi, kan damarda her doğrultuda akarak damar içinde sürekli karışır.

Laminer Akım Esnasında Parabolik Hız Profili. Laminer akım esnasında, damarın merkezindeki akım hızı daha dış tabakalardan çok fazladır. Bu, Şekil 14-6'da gösterilmiştir. Şekil 14-6A'daki damarın sol tarafına boya ile renklendirilmiş bir sıvı, sağ tarafına da renksiz bir sıvı konmuştur ve damarda akım yoktur. Sıvı akışı başlatıldığı zaman, Şekil 14-6B'de görüldüğü gibi, bir saniye sonra, iki sıvı arasında parabolik bir sınır çizgisi belirir. Damarın çeperine yakın sıvı kısmı güçlükle hareket ederken, çeperin az uzağındaki tabaka küçük bir mesafeye,



Şekil 14-6 A, Akım başlamadan önce iki sıvı (biri kırmızı boyalı, diğeri boyasız); B, akım başladıktan 1 saniye sonra aynı sıvılar; C, düzensiz bir şekilde hareket eden sıvı bileşenleri ile türbülant akım.

ortadaki kısım daha uzağa hareket etmiştir. Bu etki, "kan akım hızının parabolik profili" olarak adlandırılır.

Parabolik profilin nedeni aşağıdaki gibidir: Damarada degen tabakadaki sıvı molekülleri çeperle arasındaki adezyon kuvveti nedeni ile daha yavaşlar. Diğer molekül tabakası bunların üzerinden kayar. Üçüncü ikincinin, dördüncü üçüncünün üzerinden, sonraki öncekinin üzerinde olacak şekilde kayar. Bundan dolayı, damarın ortasındaki sıvı hızlı hareket edebilir; çünkü orta bölümle damar duvarı arasında birçok kayan molekül tabakası vardır. Böylece, merkeze daha yakın tabakalar dış tabakalara göre, giderek daha hızlı akabilir.

Bazı Özel Şartlarda Türbülant (Girdaplı) Kan Akımı. Kan akım hızı çok yüksek olduğunda, damardaki bir darlıktan geçtiğinde, keskin bir dönüş yaptığında ya da pürüzlü bir yüzey üzerinden geçtiğinde akım laminer olmak yerine türbülant (girdaplı) olabilir (Bkz. Şekil 14-6C). Türbülant akımda kan, damar boyunca olduğu kadar, çapraz yönde de akımlar şeklinde girdaplar oluşturarak akar ve bunlara *eddy akımları* denir. Bunlar, hızlı akan bir ırmağın daraldığı yerde görülen girdaplara benzer.

Eddy akımları mevcut ise, damardaki kanın sürtünmesine çok fazla miktarda eddy akımlarının eklenmesi nedeniyle kan düzgün akımda olduğundan çok daha büyük bir dirençle karşılaşarak akar.

Türbülant akım eğilimi aşağıdaki denklemde ifade edildiği gibi, kan akım hızı, kan damarının çapı ve kanın yoğunluğu ile doğru orantılı, kan viskozitesi ile ters orantılı olarak artar.

$$Re = \frac{v \cdot d \cdot \rho}{\eta}$$

Burada Re , *Reynolds sayısı*dır ve türbülans oluşma eğiliminin bir ölçüsüdür, v kan akımının ortalama hızıdır (santimetre/saniye cinsinden), d damar çapı (santimetre cinsinden) ρ yoğunluk ve η viskozite (pois cinsinden)'dir. Kanın viskozitesi normal olarak yaklaşık 1/30 pois ve yoğunluğu 1'den az büyüktür. Reynolds sayısı 200-400'ün üzerine çıktığında damarların bazı dallarında türbülant akım oluşacaktır; fakat damarın düzgün bölümleri bo-

yunca sönecektir. Ancak Reynolds sayısı yaklaşık 2000'in üzerine çıktığında kıvrımsız, düzgün yüzeyli damarlarda bile genellikle türbülans oluşacaktır.

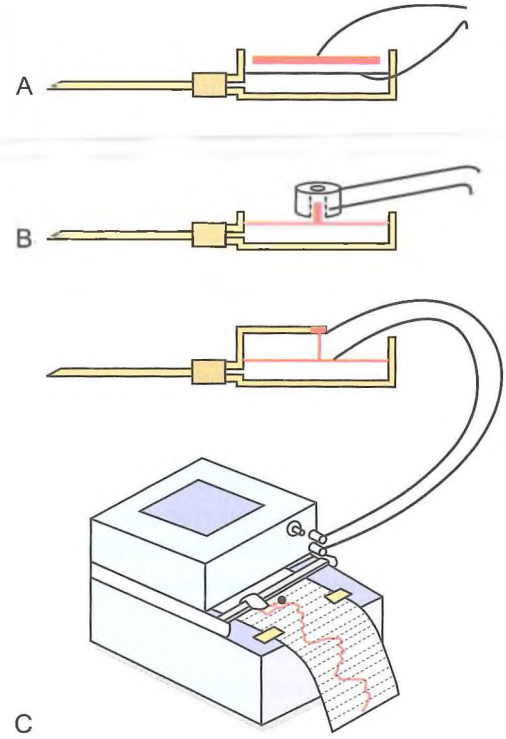
Vasküler sistemdeki akım için Reynolds sayısı büyük arterlerde 200-400'e yükselse bile sonuç olarak bu damarların dallarındaki akımda hemen hemen daima türbülans vardır. Aort ve pulmoner arterin proksimal bölümlerinde ventrikül ejeksiyonunun hızlı fazı esnasında Reynolds sayısı birkaç bine yükselebilir. Bu, proksimal aort ve pulmoner arterde önemli derecede türbülansa neden olur. Buralarda türbülansa neden olabilen birçok koşul mevcuttur: (1) yüksek kan akım hızı, (2) akımın pulsatil özelliği, (3) damar çapındaki ani değişiklik ve (4) geniş damar çapı. Bununla birlikte, küçük damarlarda Reynolds sayısı hemen hemen hiçbir zaman türbülans oluşturacak kadar yükselmez.

Kan Basıncı

Standart Basınç Birimleri. Kan basıncı hemen daima milimetre civa (mm Hg) cinsinden ölçülür. Çünkü Poiseuille tarafından 1846 yılında icat edildiğinden beri kan basıncının ölçümü için standart olarak civalı manometreler kullanılmıştır. Gerçekten, kan basıncı *kanın damar çeperinin herhangi bir birim alanına uyguladığı basınç* demektir. Bir damarda basıncın 50 mm Hg olduğu söylendiği zaman bu, kanın uyguladığı kuvvetin bir civa sütununu yerçekimine karşı 50 mm'lik yüksekliğe çıkarmaya yeterli olduğu anlamına gelir. Eğer basınç 100 mm Hg ise, civa sütununu 100 milimetre yukarıya çıkaracak demektir.

Bazen basınç, santimetre su (cm H₂O) cinsinden ölçülür. 10 cm su basıncı, su sütununu yer çekimine karşı 10 cm'ye çıkarmaya yeterli basınç demektir. *Bir milimetre civa basıncı 1,36 cm su basıncına eşittir.* Çünkü civa'nın özgül ağırlığı suyun 13,6 katı ve 1 santimetre, 1 milimetrenin 10 katıdır.

Kan Basıncı Ölçümünde Yüksek Duyarlıklı Yöntemler. Civalı manometredeki civa'nın eylemsizliği çok büyük olduğundan hızla inip çıkamaz. Bu nedenle, civalı manometreler sabit basınç düzeyini kaydetmek için mükemmel bir araç olduğu halde, her 2-3 saniyede birden fazla oluşan döngüsel basınç değişikliklerine cevap veremez. Basıncıdaki hızlı değişimleri kayıt etmek istendiğinde başka tipteki kaydediciler gerekmiştir. Şekil 14-7'de üç elektronik basınç transdüserinin temel prensipleri gösterilmiştir. Bunlar kan basıncını ve/veya basıncıdaki hızlı değişiklikleri elektrik sinyallerine çevirerek, yüksek hızdaki elektrikli kaydedicilere kaydetmek için yaygın biçimde kullanılırlar. Transdüserlerin her birinde sıvı kamarasının bir duvarını oluşturan çok ince ve çok esnek bir metal zar bulunur. Bu sıvı kamarası, bir iğne ya da kateterle içindeki basınç ölçülecek damara bağlanır. Basınç yükseldiği zaman zar hafifçe dışarıya yükselir ve basınç düştüğü zaman dinlenim durumuna döner.



Şekil 14-7 Hızlı değişen kan basınçlarını kaydetmek için kullanılan üç elektronik transdüser tipinin ilkeleri (metin içinde açıklanmıştır).

Şekil 14-7A'da, zarın üzerine, zarın santimetrenin birkaç yüzde biri kadar üstüne basit bir metal plak yerleştirilmiştir. Zar yükseldiği zaman plakaya yaklaşır, bu da iki si arasındaki elektriksel kapasitansı artırır ve kapasitans-taki bu değişiklik uygun bir elektronik sistem kullanılarak kaydedilebilir.

Şekil 14-7B'de zarın üzerinde küçük bir demir parçası bulunmaktadır ve bu demir parçası yukarıda bulunan elektrikli tel bobinin içindeki boşluğun merkezine doğru hareket edebilir. Demirin bobinin içine doğru hareketi bobinin indüktansını artırır ve bu da elektronik olarak kaydedilebilir.

Son olarak, Şekil 14-7C'de çok ince ve gergin bir rezistans teli zara bağlanmıştır. Bu tel çok fazla gerildiği zaman direnci yükselir; daha az gerildiği zaman direnci azalır. Bu değişiklikler de elektronik bir sistem aracılığı ile kaydedilebilir.

Elektriksel sinyaller transdüserden amplifikatöre ve sonra da uygun bir cihaza gönderilerek kayıt edilir. Bu yüksek derecede duyarlı kayıt sistemlerinin bazıları ile saniyede 500 kadar basınç değişikliği doğru biçimde kayıt edilmiştir. Yaygın olarak kullanılan kaydediciler, Şekil 14-7C'de gösterilen kayıt kağıtları kullanılarak saniyede 20-100 defalık hızlı basınç değişikliklerini kaydedebilirler.

Kan Akımına Direnç

Direnç Birimleri. Direnç kan damarlarındaki kan akışını engelleyen bir durumdur; fakat doğrudan ölçülmesini sağlayan bir yöntem yoktur. Bunun yerine, direnç kan akımı

ve damardaki iki nokta arasındaki basınç farkının ölçülmesinden hesaplanmalıdır. Eğer iki nokta arasındaki basınç farkı 1 mmHg ve akım 1 ml /sn ise, direncin 1 *perifer direnci birimi* (PRU şeklinde kısaltılır) olduğu söylenir.

Direncin CGS birimleri ile ifadesi: Bazen direnci ifade etmek için, temel CGS (santimetre, gram, saniye) birimleri olarak isimlendirilen fizik birimleri kullanılır. Bu birim, din saniye/santimetre⁵'dir. Bu birimlerle direnç, aşağıdaki formül ile hesaplanabilir:

$$\left(\frac{\text{din sn}}{\text{cm}^5} \text{ cinsinden} \right) = \frac{1333 \times \text{mm Hg}}{\text{ml/sn}}$$

Toplam Perifer Damar Direnci ve Toplam Pulmoner Damar Direnci. Tüm dolaşım sistemindeki kan akım hızı kalbin kanı pompalama hızına eşittir—yani kalp debisine eşittir. Yetişkin bir insanda, bu oran ortalama 100 ml/sn'dir. Sistemik arterlerle sistemik venler arasındaki basınç farkı yaklaşık 100 mm Hg'dır. Dolayısıyla, *toplam perifer direnci* olarak adlandırılan tüm sistemik dolaşımdaki direnç 100/100 veya 1 perifer direnci birimi (PRU)'dir.

Vücuttaki tüm kan damarlarının güçlü bir şekilde daraldığı durumlarda, toplam perifer direnci bazen 4 PRU'ya kadar çıkabilir. Bunun aksine, damarların ileri derecede dilate olduğu durumlarda direnç 0,2 PRU seviyelerine kadar düşebilir.

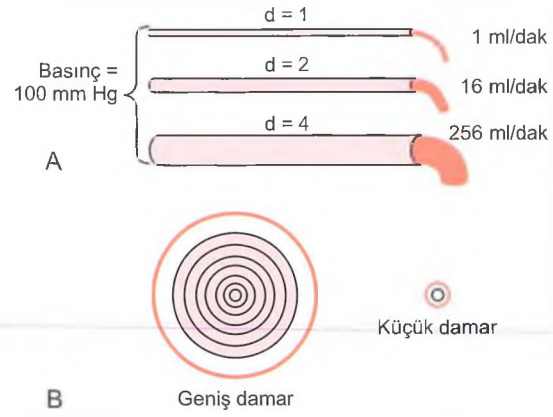
Pulmoner sistemde, ortalama pulmoner arter basıncı yaklaşık 16 mm Hg ve ortalama sol atriyum basıncı yaklaşık 2 mm Hg'dır. Buna göre, net basınç farkı 14 mm Hg olarak bulunur. Dolayısıyla, kalp debisi ortalama 100 ml/sn ile normal değerinde olduğu zaman, *toplam pulmoner damar direnci* yaklaşık olarak 0,14 PRU (sistemik dolaşımdakinin yaklaşık yedide biri kadar) olarak hesaplanır.

Bir Damarda Kanın "İletkenliği" ve Dirençle İlişkisi. İletkenlik, belirli bir basınç farkına karşılık bir damardaki kan akımının ölçüsüdür. Bu genellikle ml/sn/mm Hg olarak ifade edilir; fakat litre/sn/mm Hg veya herhangi bir kan akımı ve basınç birimleri ile de belirtilebilir.

Aşağıdaki eşitlikten de anlaşılacağı gibi iletkenlik direncin tersidir:

$$\text{İletkenlik} = \frac{1}{\text{Direnç}}$$

Bir Damarın Çapındaki Çok Küçük Değişiklikler İletkenliğini Önemli Ölçüde Değiştirebilir! Kan akımı düz bir şekilde devam ediyorsa, bir damarın çapındaki çok küçük değişiklikler damarın kanı iletme yeteneğinde büyük değişikliklere neden olabilir. Bu durum, Şekil 14-8A'da gösterilen deney ile ortaya konulmuştur. Şekilde çapları ortalama olarak 1, 2 ve 4 olan ancak damarların iki ucu



Şekil 14-8 A, Kan akımı üzerine damar çapının etkisinin gösterilmesi. B, Değişik hızlarda akan kan akımının iç içe halkaları; damar duvarından uzaklaştıkça, akım hızlanmaktadır.

arasındaki basınç farklılığının aynı olduğu (100 mm Hg) üç damar gösterilmektedir. Bu damarların çapı sadece 4 kat arttığı halde kan akımı sırasıyla 1, 16, ve 256 ml/dak olur; yani kan akımı 256 kat artmıştır. Sonuç olarak, kan damarının iletkenliği aşağıdaki formülde olduğu gibi *çapın dördüncü kuvveti* ile orantılı artar.

$$\text{İletkenlik} \propto \text{Çap}^4$$

Poiseuille Yasası. Çapın büyümesi ile iletkenlikte görülen bu büyük artışın nedeni Şekil 14-8B ile açıklanabilir. Şekilde bir küçük ve bir büyük damarın enine kesitleri görülmektedir. Damarların içindeki konsantrik halkalar, her halkadaki hızın daha önceki bölümde tartışılan *laminer* akım nedeni ile diğerlerinden farklı oluşunu göstermektedir. Öyle ki, damar çeperine değen halkadaki kan, damar endoteli ile arasındaki adezyon nedeni ile zorlukla akmaktadır. İkinci halkadaki kan onun üstünden kaymakta ve bu yüzden daha büyük hızla akmaktadır. Üçüncü, dördüncü, beşinci ve altıncı halkalarda kan aynı şekilde giderek artan hızla akmaktadır. Böylece, damar duvarına en yakın kan en yavaş, ortadaki ise son derece hızlı akmaktadır.

Küçük damarlarda hemen bütün kan çepere yakındır. Bu nedenle, kanın çok hızlı akan merkez akımı bulunmamaktadır. Akan kanın bütün konsantrik halkalarındaki hızların entegrasyonundan ve hızların halkaların alanları ile çarpımından Poiseuille yasası olarak bilinen aşağıdaki formül elde edilebilir:

$$F = \frac{\pi \Delta P r^4}{8 \eta l}$$

Burada F kanın akış hızı, ΔP damarın iki ucu arasındaki basınç farkı, r damarın yarıçapı, l damarın uzunluğu ve η kanın viskozitesidir.

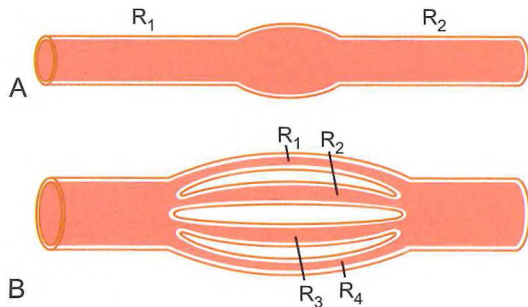
Denklemden özellikle kan akım hızının damar yarıçapının dördüncü kuvveti ile doğru orantılı olmasının damarda kan akış hızını belirleyen tüm faktörler içinde en önemlisinin, kan damarının çapı (yarıçapın iki katı) olduğuna dikkat ediniz.

Arteriyol Direncinin Saptanmasında Damar Çapının Önemi “Dördüncü Kuvvet Yasası”. Sistemik dolaşımda, kan akımına karşı duran toplam sistemik direncin yaklaşık üçte ikisi, küçük arteriyollerdeki arteriyol direncidir. Arteriyollerin iç çapları 4 mikrometreden 25 mikrometreye kadar değişir. Bununla birlikte, güçlü damar duvarı yapıları iç çaplarında 4 kata kadar değişikliklere izin verir. Daha önce damar çapları ile kan akımı arasındaki ilişkide söz edilen dördüncü kuvvet yasasına göre, damar çapında 4 katlık artış kan akımında 256 kat artışa neden olabilmektedir. Bu nedenle, dördüncü kuvvet yasası, arteriyollerin sinirsel sinyallere ya da yerel doku kimyasal sinyallerine damar çapında sadece küçük değişikliklerle cevap vermesine, kan akımını ya tamamen kesmesine ya da kan akımında büyük artışlara yol açmasına neden olur. Gerçekten, maksimum arteriyol daralması ve maksimum arteriyol dilatasyonu sınırları arasında küçük doku alanları içinde yüz kattan fazla değişiklik kaydedilmiştir.

Seri ve Paralel Düzenlenmiş Damar Devrelerinde Kan Akımına Karşı Direnç. Kan, kalp tarafından seri ve paralel şekilde düzenlenmiş binlerce kilometre uzunluğundaki kan damarları içinde sistemik dolaşımın yüksek basınçlı bölgelerinden (yani, aort) düşük basınçlı bölgelerine (yani, vena kava) pompalanır. Arterler, arteriyoller, kapillerler, venüller ve venler seri olarak düzenlenmişlerdir. Kan damarları seri şekilde düzenlendiğinde her bir kan damarının içindeki akım aynıdır ve kan akımına toplam direnç (R_{toplam}), her bir damardaki dirençlerin toplamına eşittir.

$$R_{\text{toplam}} = R_1 + R_2 + R_3 + R_4 \dots$$

Böylece, toplam perifer damar direnci, arterler, arteriyoller, kapillerler, venüller ve venlerin dirençlerinin toplamına eşittir. Şekil 14-9A’da gösterilen örnekte, toplam damar direnci R_1 ve R_2 toplamına eşittir.



Şekil 14-9 A, Seri ve B, paralel damarlarda direnç.

Kan damarları vücuttaki birçok organ ve dokunun kan ihtiyacını karşılayan paralel devreler oluşturmak için çok sayıda dallara ayrılmışlardır. Bu paralel düzen her dokuya büyük ölçüde diğer dokulara olan kan akımından bağımsız biçimde, kendi kan akımını düzenleme olanağı tanır.

Paralel düzenlenmiş kan damarları için (Şekil 14-9B) kan akımına karşı toplam direnç şu şekilde ifade edilir.

$$\frac{1}{R_{\text{toplam}}} = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} + \frac{1}{R_3} + \frac{1}{R_4} \dots$$

Açıktır ki, aynı basınç farkı altında, bu paralel sistemdeki kan akımı, herhangi bir tek kan damarındakine göre daha fazla olacaktır. Böylece, toplam direnç, tek kan damarındakinden çok daha düşüktür. Şekil 14-9B’deki paralel damarlardan her birindeki akım, diğer paralel kan damarlarının direnci ile değil, basınç farkı ve kendi direnci tarafından belirlenir. Bununla birlikte, kan damarlarının herhangi birinin direncinin artması, toplam damar direncini artırır.

Bir devreye başka kan damarı eklemenin toplam damar direncini azaltması zıt görünmektedir. Bununla birlikte, ilave kan damarı, devredeki kan akımını kolaylaştırır. Çünkü her bir paralel damar, kan akımı için ek bir yol ya da *iletkenlik* demektir: Toplam iletkenlik (C_{toplam}) her bir paralel yoldaki iletkenliğin toplamıdır.

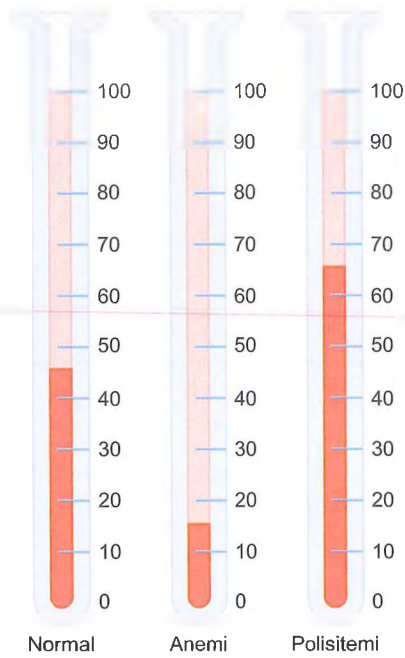
$$C_{\text{toplam}} = C_1 + C_2 + C_3 + C_4 \dots$$

Örneğin, beyin, böbrek, kas, gastrointestinal sistem, deri ve koroner dolaşımlar paralel düzenlenmişlerdir ve her doku, sistemik dolaşımın bir bütün olarak iletkenliğine katkı sağlar. Her bir dokunun kan akımı toplam kan akımının (kalp debisinin) bir bölümüdür ve basınç farkının yanısıra dokudaki kan akımına karşı direnç (iletkenliğin tersi) tarafından belirlenir. Bu yüzden bir bacağın amputasyonu ya da bir böbreğin cerrahi olarak çıkarılması ile bir paralel devre uzaklaştırılmış olur ve toplam perifer damar direnci artarken, toplam damar iletkenliği ve toplam kan akımı (yani kalp debisi) azalır.

Kan Hematokrit ve Viskozitesinin Damar Direnci ve Kan Akımı Üzerine Etkisi

Poiseuille eşitliğindeki önemli faktörlerden bir diğerinin de kanın viskozitesi olduğuna dikkat ediniz. Tüm diğer faktörler sabit kalmak koşulu ile, viskozite ne kadar büyükse, damardaki kan akımı o kadar azalır. Ayrıca, *normal kan viskozitesi suyun viskozitesinin yaklaşık üç katıdır*.

Fakat kanı bu kadar viskoz yapan nedir? Bunun başlıca nedeni, kanda asılı şekilde duran çok miktarda eritrositin her birinin diğer hücrelere ve damar duvarına karşı büyük bir sürtünme oluşturmalarıdır.

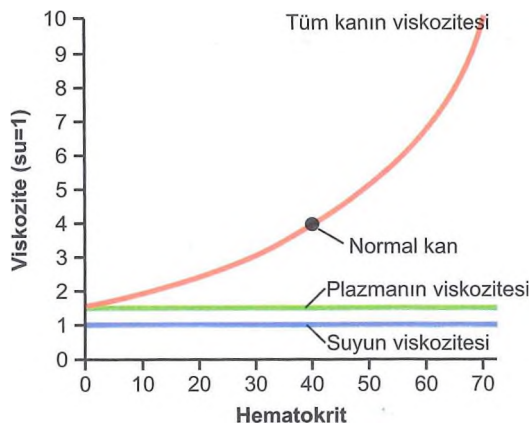


Şekil 14-10 Sağlıklı (normal) kişide, anemisi ve polisitemisi olan hastalarda hematokrit.

Hematokrit. Kandaki kırmızı kan hücrelerinin yüzde oranına *hematokrit* denir. Böylece, eğer bir kişide hematokrit 40 ise, kan hacminin yüzde kırkı hücre, geri kalanı plazmadır. Erişkin erkeklerde hematokrit ortalama 42 iken kadınlarda 38 kadardır. Bu değerler kişilerde anemi olup olmamasına, vücut aktivitesine, kişinin yaşadığı yüksekliğe göre çok geniş sınırlar arasında değişir. Hematokritteki bu değişiklikler Bölüm 32’de alyuvarlar ve onların oksijen taşıma işlevi ile ilişkisi açısından tartışılmıştır.

Hematokrit Şekil 14-10’da gösterildiği gibi, dereceli bir tüpte kanın santrifüj edilmesiyle belirlenir. Derecelerden doğrudan hücrelerin yüzdesi okunabilir.

Hematokritin Kan Viskozitesine Etkisi. Hematokrit artarken kanın viskozitesi de Şekil 14-11’de gösterildiği gibi aşırı biçimde artar. Normal hematokritte tüm kanın



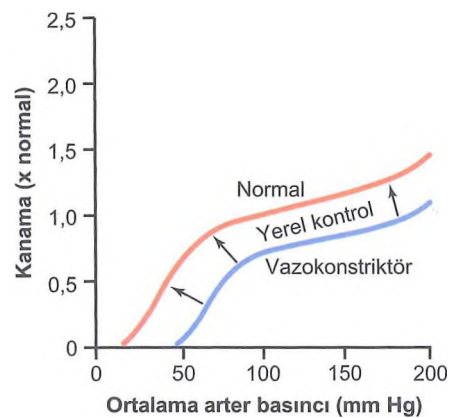
Şekil 14-11 Hematokritin kan viskozitesine etkisi (Su viskozitesi = 1).

viskozitesi yaklaşık 3’tür. Bu, tüm kanın aynı damarda akışını sağlamak için suya göre 3 kat fazla bir basınç gerektiği anlamına gelir. *Polisitemide* olduğu gibi, hema-tokrit 60 veya 70’e yükseldiği zaman, kan viskozitesi suyunun 10 katı kadar olabilir ve kanın damarlardaki akışı büyük ölçüde geciktirilir.

Kan viskozitesini etkileyen diğer faktörler plazmadaki proteinlerin konsantrasyonu ve tipleridir. Fakat bu etkiler, hematokritin etkisi yanında o kadar küçüktür ki, çoğu hemodinamik çalışmada fazla dikkate alınmaz. Kan plazmasının viskozitesi suyunun yaklaşık 1,5 katıdır.

Basıncın Damar Direnci ve Doku Kan Akımı Üzerine Etkileri

“Otoregülasyon” Doku Kan Akımı Üzerine Arter Basıncının Etkisini Azaltır. Buraya kadar olan tartışmadan, arter basıncında artışın, vücudun çeşitli dokularının kan akımında orantılı bir artışa neden olması beklenir. Ancak genellikle pek çok dokuda arter basıncının kan akımı üzerine etkisi, Şekil 14-12’de görüldüğü gibi, beklenenden daha azdır. Bunun nedeni, arter basıncındaki artışın yalnız kanı damarlarda ilerletmekle kalmayıp, aynı zamanda Bölüm 17’de tartışıldığı gibi, yerel kontrol mekanizmalarının aktivasyonu ile birkaç saniyede damar direncinde kompensatuvar bir artışı başlatmasıdır. Bunun aksine, arter basıncındaki azalmalar ile birlikte çoğu dokuda damar direnci aniden düşer ve kan akımı kısmen sabit kalır. Her dokunun, 70-175 mm Hg arasındaki arter basıncı değişiklikleri esnasında kendi damar direncini düzenleyebilme ve normal kan akımını devam ettirebilme yeteneğine *kan akımının otoregülasyonu* adı verilir.



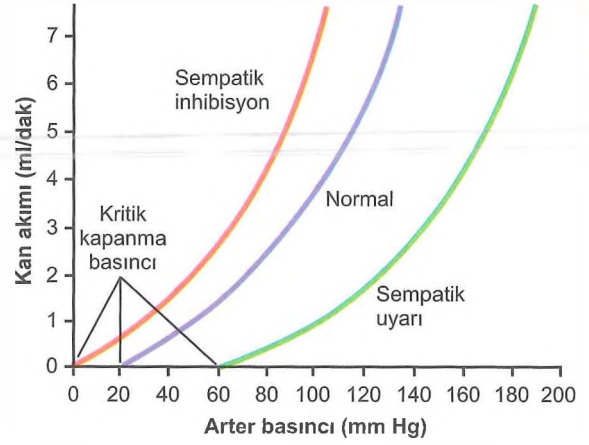
Şekil 14-12 İskelet kası gibi bir dokuda arter basıncındaki değişikliklerin dakikalar boyunca kan akımı üzerine etkisi. 70 ve 150 mm Hg’lık basınç değerleri arasında kan akımının “otoregüle” edildiğine dikkat ediniz. *Mavi çizgi*, sempatik sinir uyarılmasını veya norepinefrin, anjiyotensin II, vazopresin ya da endotelin gibi hormonların neden olduğu vazokonstriksiyonun bu ilişkiler üzerine etkilerini göstermektedir. Doku kan akımı düşüklüğü, kan akımını normale döndüren yerel otoregülatuvar mekanizmaların uyarılması nedeniyle nadiren birkaç saatten fazla sürdürülür.

Şekil 14-12'deki kan akımındaki değişikliklerine, kan damarlarını *daraltan* güçlü, sempatik uyarının neden olabileceğine dikkat ediniz. Benzer şekilde, norepinefrin, anjiyotensin II, vazopresin veya endotelin gibi hormonal vazokonstriktörler de kan akımını geçici olarak da olsa azaltabilirler.

Arter basıncı veya vazokonstriktörlerin düzeyleri artmaya devam etse bile dokuda kan akımı değişiklikleri nadiren birkaç saatten fazla sürer. Kan akımındaki bu göreceli sabitliğin nedeni, doku ihtiyaçlarına uygun bir kan akışını sağlamak üzere her dokunun yerel otoregülatuar mekanizmalarının vazokonstriktörlerin etkilerini geçersiz kılmasıdır.

Pasif Damar Yataklarında Basınç-Akım ilişkisi. Ototregülasyon sergilemeyen izole kan damarları veya dokularda, arter basıncındaki değişiklikler kan akımı üzerinde önemli etkilere sahip olabilir. Gerçekten de, basıncın kan akışı üzerinde etkisi, Şekil 14-13'te yukarı doğru kıvrılan eğrilerde görüldüğü gibi, Poiseuille yasasına göre tahmin edilenden daha büyük olabilir. Bunun nedeni, arter basıncındaki artışın, yalnız kanı damarlarda iten kuvveti artırmakla kalmayıp, aynı zamanda elastik damarları genişleterek damar direncini de *azaltmasıdır*. Bunun aksine, elastik damarların azalmış gerilme basıncına bağlı olarak giderek kollapsı nedeniyle, pasif kan damarlarında kan basıncında azalma direnci artırır. Kan basıncı *kritik kapanma basıncı* olarak adlandırılan kritik bir düzeyin altına düştüğü zaman kan damarları tamamen kollabe olduğu için kan akımı durur.

Şekil 14-13'de gösterildiği gibi, sempatik uyarı ve diğer vazokonstriktörler pasif basınç-akım ilişkisini değiştirebilirler. Böylece, sempatik uyarının *inhibisyonu* da-



Şekil 14-13 Damardaki sempatik uyarının artırılması veya azaltılmasına bağlı oluşturulan farklı damar tonusu derecelerindeki pasif damarlarda arter basıncının kan akımı üzerine etkisi.

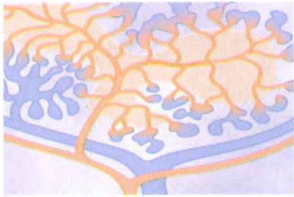
marları *çok genişleterek* kan akımını iki kat ya da daha fazla artırabilir. Bunun aksine, çok kuvvetli sempatik uyarı damarları o kadar *daraltabilir* ki, kan akımı bazen yüksek arter basıncına rağmen birkaç saniyeliğine sıfıra kadar inebilir.

Gerçekte, dokuların pasif basınç-akım ilişkisini ortaya koyduğu, Şekil 14-13'de gösterilen az sayıda fizyolojik durum vardır. Ototregülasyonun arter basıncının akut değişikliklerinde etkin olmadığı dokularda bile, Bölüm 17'de tartışıldığı gibi basınç değişiklikleri sürekli hale geldiğinde kan akımı, doku ihtiyacına göre düzenlenir.

Kaynaklar

Bölüm 15'deki kaynaklara bakınız.

Damarların Gerilebilirliği, Arteriyel ve Venöz Sistemlerin İşlevleri



Damarların Gerilebilirliği

Bütün kan damarlarının *gerilebilir* olması vasküler sisteminin değerli bir özelliğidir.

Arterlerin gerilebilme özelliği kalpten pulsatil şekilde pompalanan kana uyum göstermelerine ve basınç vurumlarını ortalama bir değerde tutmalarına imkan verir. Bu özellik dokuların çok küçük damarları içerisinde düzenli ve sürekli kan akışı sağlar.

Tüm damarlar içerisinde en fazla gerilebilme yeteneği olan damarlar venlerdir. Venöz basınçta oldukça hafif bir basınç bile venlerin 0,5-1 litre fazladan kan depolamalarına neden olur. Bundan dolayı venler, dolaşımın başka bir yerinde herhangi bir zamanda gerektiğinde kullanılmak üzere büyük miktarlardaki kanın depolanması için bir depo işlevi görürler.

Damarların Gerilebilirliği ile İlgili Birimler. Damarların gerilebilirliği normalde basınçtaki her mmHg artışa karşılık gelen hacim artışı oranıyla aşağıdaki formüle göre ifade edilir:

$$\text{Damar gerilebilirliği} = \frac{\text{Hacim artışı}}{\text{Basınç artışı} \times \text{Orijinal hacim}}$$

Şöyle ki, 1 mmHg kadar bir basınç artışı önceden 10 ml kan içeren bir damarda 1 ml'lik bir hacim artışına sebep oluyorsa, bu durumda gerilebilirlik her mmHg başına 0,1 veya her mm Hg başına yüzde 10 olacaktır.

Arter ve Venlerin Gerilebilirlikleri Arasındaki Fark. Anatomik olarak, arterlerin duvarları venlerin duvarlarından çok daha güçlüdür. Buna bağlı olarak, venler arterlere oranla ortalama sekiz kat daha fazla gerilebilme yeteneğine sahiptir. Yani, belirli bir basınç artışı bir vende, benzer büyüklükteki bir arterdekine oranla sekiz kat fazla kan artışına yol açar.

Pulmoner dolaşımdaki venlerin gerilebilirlikleri sistemik dolaşımdaki venlere benzerdir. Ancak, pulmoner arterler

normalde sistemik arter sisteminin yaklaşık altıda biri kadar bir basınç altında bulunurlar ve buna göre gerilebilirlikleri de sistemik arterlere oranla yaklaşık altı kat daha fazladır.

Vasküler Kompliyans (veya Vasküler Kapasitans)

Hemodinamik çalışmalarda, genellikle damarların tek tek gerilebilirliklerini bilmekten daha önemlisi, dolaşımın belirli bir bölgesinde her bir mm Hg basınç artışına karşılık depo edilebilen *toplam kan miktarını* bilmektir. Bu değere söz konusu damar yatağının *kompliyansı* veya *kapasitansı* denir ve şu şekilde ifade edilir,

$$\text{Vasküler kompliyans} = \frac{\text{Hacim artışı}}{\text{Basınç artışı}}$$

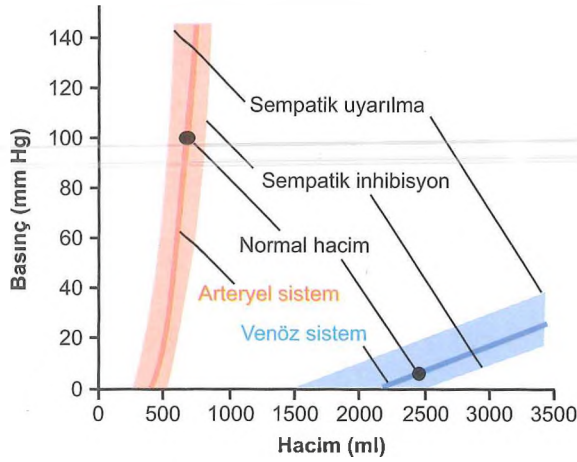
Kompliyans ve gerilebilirlik birbirlerinden oldukça farklıdır. Çok gerilebilen küçük hacimdeki bir damarın kompliyansı, geniş hacme sahip ancak daha az gerilebilen bir damardan daha düşük olabilir. Çünkü, *kompliyans gerilebilirlik ile hacmin çarpımına eşittir*.

Sistemik bir venin eşdeğeri olan bir artere oranla kompliyansı yaklaşık 24 kat fazladır, çünkü yaklaşık olarak 8 kat daha fazla gerilebilir ve 3 kat daha fazla hacme sahiptir ($8 \times 3 = 24$).

Arteriyel ve Venöz Dolaşımların Hacim-Basınç Eğrileri

Bir damardaki veya dolaşımın herhangi bir bölgesindeki basınç ile hacim arasındaki ilişkiyi ifade etmek için uygun bir yöntem *hacim - basınç eğrisi* denilen bir eğrinin kullanılmasıdır. Şekil 15-1'de normal sistemik arteriyel ve venöz sistemlerin hacim - basınç eğrileri sırasıyla kırmızı ve mavi düz eğriler ile gösterilmiştir. Erişkin bir kişinin normal arteriyel sistemi (büyük arterler, küçük arterler ve arteriyoller içeren) yaklaşık 700 ml kan ile dolu iken, ortalama arter basıncı 100 mm Hg'dır; ancak arteriyel sistem sadece 400 ml kan ile dolu olduğunda basınç sıfıra düşmektedir.

Normalde 2000 - 3500 ml civarında kan bulunan tüm sistemik venöz sistemde, venöz basıncı sadece 3-5 mmHg değiştirmek için bu hacimde birkaç yüz ml değişiklik gereklidir. Bu durum, sağlıklı bir kişiye yarım



Şekil 15-1 Dolaşım sistemi üzerine sempatik sinirlerin uyarısının veya inhibisyonunun etkilerini gösteren sistemik arteriyel ve venöz sistemlere ait "hacim-basınç eğrileri".

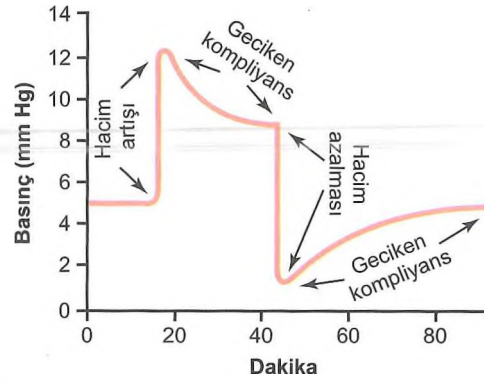
litre kadar kanın birkaç dakika içinde dolaşım işlevinde büyük bir değişikliğe yol açmaksızın nakledilebilmesini izah etmektedir.

Sempatik Uyarılma veya inhibisyonun Arteriyel ve Venöz Sistemlerde Hacim - Basınç ilişkileri Üzerine Etkisi. Şekil 15-1'de vasküler sempatik sinirlerin uyarılma veya inhibisyonlarının hacim-basınç eğrileri üzerine olan etkileri de gösterilmiştir. Bilindiği üzere sempatik uyarılmaya bağlı olarak damar düz kas tonusundaki artış, arterler veya venlerdeki her hacimde basıncın yükselmesine sebep olmaktadır. Sempatik inhibisyon ise eşdeğer hacimlerde basıncı düşürmektedir. Dolaşımın herhangi bir kısmında, sempatik sistem aracılığıyla damar çaplarında değişiklik yaparak damarların bu yolla kontrolü dolaşımın bir bölümünün boyutunu azaltmak ve bu yolla kanın diğer kısımlara geçişini sağlamak yönünden oldukça önemlidir. Örneğin, sistemik dolaşım boyunca vasküler tonustaki bir artış sıklıkla kalbe dönen kan hacminde büyük artışa neden olur. Bu da vücudun kalbin pompalama gücünü artırmak için kullandığı ana prensiplerden biridir.

Vasküler kapasitansın sempatik kontrolü, kanama esnasında da büyük önem taşır. Damarlarda özellikle venlerde sempatik tonusun artması, damar boyutlarını azaltarak, toplam kan hacminin yüzde 25'i kaybedilse bile dolaşımın normal olarak devamını sağlar.

Damarların Geciken Kompliyansı (Stres-Gevşeme)

"Geciken kompliyans" terimi hacim artışına maruz kalan bir damarın başlangıçta büyük miktarda basınç artışı göstermesi, fakat dakikalardan saatlere kadar varabilen bir sürede damar duvarı düz kasının basıncın tekrar normal düzeye dönmesine imkan verecek şekilde giderek gecikmiş bir gerilme göstermesi demektir. Bu etki Şekil 15-2'de gösterilmektedir. Şekilde basınç iki ucu kapalı bir miktar kan, basıncı 5 mmHg'dan 12 mmHg'ya çıkararak şekilde aniden enjekte edilir. Enjeksiyondan sonra hiç kan alınmasa bile, basıncın hemen düşmeye başladığı ve birkaç dakika sonra yaklaşık 9 mmHg değerine ulaş-



Şekil 15-2 Bir ven parçasına enjekte edilen ve daha sonra geri alınan fazla kanın damar içi basıncına etkisi. Geciken kompliyansın ilkelerini göstermektedir.

tığı görülür. Diğer bir deyişle, enjekte edilen kan derhal elastik bir genişlemeye yol açmış, fakat sonrasında venin düz kas lifleri uzamaya başlamış, buna bağlı olarak gerim düşmüştür. Bölüm 8'de açıklandığı gibi, bu etki tüm düz kas dokularının bir özelliğidir ve stres-gevşeme adını alır.

Geciken kompliyans, oldukça fazla kan transfüzyonunun gerekli olduğu durumlarda, dolaşımın fazladan dolaşıma giren bu kan miktarına uyumunu sağlayan değerli bir mekanizmadır. Zıt yöndeki geciken kompliyans, ciddi kanama sonrası dakikalar veya saatler içerisinde, dolaşımın kendisini azalan kan hacmine karşı otomatik olarak ayarladığı yollardan birisidir.

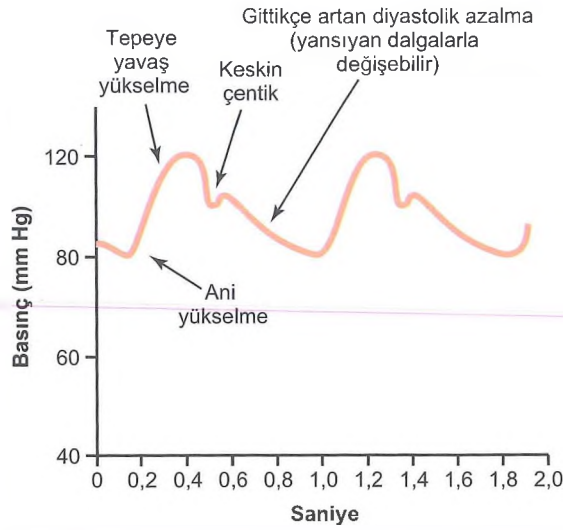
Arteriyel Basınç Pulsasyonları

Kalbin her bir atımıyla yeni bir kan dalgası arterleri doldurur. Arter sisteminin gerilebilirliği olmasaydı bu yeni kan periferdeki damarlarda kalbin sadece sistolik sırasında akardı ve diyastol esnasında hiç kan akımı olmazdı. Bununla birlikte, arter ağacının kompliyansı normal koşullarda basınç pulsasyonlarını kanın kapillerlere ulaşmaya kadar neredeyse hiçbir pulsasyon alınamayacak şekilde azaltır; böylece, doku kan akımı çok küçük bir pulsasyonla süreklilik gösterir.

Şekil 15-3'de aort kökünde kaydedilen basınç pulsasyonlarının tipik bir kaydı gösterilmektedir. Sağlıklı genç erişkinde, her pulsasyonun tepe noktasındaki basınç *sistolik basınç* adını alır ve yaklaşık 120 mm Hg'dır. Her bir pulsasyonun en düşük noktasındaki basınç *diyastolik basınç* adını alır ve yaklaşık 80 mm Hg'dır. Bu iki basınç arasındaki fark yaklaşık 40 mm Hg'dır *nabız basıncı* adını alır.

Nabız basıncını iki önemli faktör etkiler: (1) kalbin *atım hacmi* ve (2) arter ağacının *kompliyansı* (toplam gerilebilirlik). Üçüncü, daha az önemli bir faktör de sistol esnasında kalpten kanın fırlatılma özelliğidir.

Genel olarak, kalbin atım hacmi arttıkça her bir vuruşta pompalanan ve arter ağacının uyum göstermesi gereken kan miktarı da artar. Böylece, sistol ve diyastol sırasında basınç artışı ve azalması daha fazla olur, buna bağlı olarak daha yüksek bir nabız basıncı ortaya çıkar. Bunun tersine, arter sisteminin kompliyansı azaldıkça belirli bir vuruş hacmiyle arterlere pompalanan kanın basıncı da o oranda artacaktır. Örneğin, Şekil 15-4'de



Şekil 15-3 Çıkan aortadan kaydedilen normal basınç nabız eğrisi (Opdyke'den alınmıştır: Fed. Proc. 11: 734, 1952.)

üst ortadaki basınç eğrisiyle gösterildiği gibi, arterlerin *arteriyoskleroz* ile sertleşmesinden ve buna bağlı olarak kompiyans kaybından dolayı yaşlılıkta nabız basıncı normalin en az iki katına kadar yükselir.

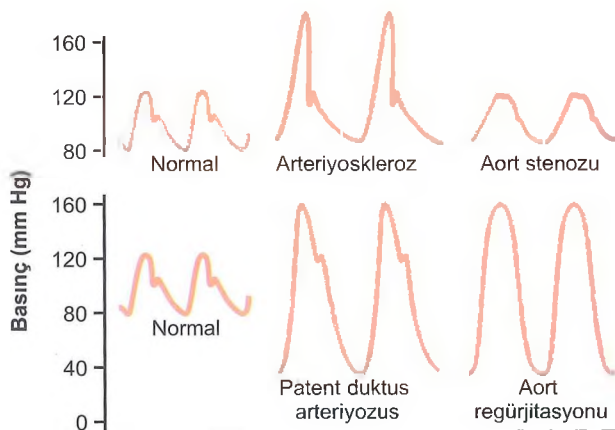
Bu durumda nabız basıncı, atım hacminin arter ağacının kompiyansına oranından yaklaşık olarak belirlenebilir. Dolaşımda bu iki faktörden birini değiştiren herhangi bir durum nabız basıncını da etkiler.

$$\text{Nabız Basıncı} = \text{atım hacmi} / \text{arter kompiyansı}$$

Anormal Basınç Nabız Dalgaları

Dolaşımın bazı koşulları nabız basıncında değişikliğe sebep oldukları gibi *anormal nabız basıncı dalgalarına* da neden olurlar. Bunlar arasında özellikle, Şekil 15-4'te de gösterildiği gibi, aort stenozu, patent duktus arteriyozus ve aort yetmezliği ayrıcalık gösterir.

Aort kapağı stenozunda, aort kapağı ağzının çapında önemli ölçüde azalma vardır, daralan kapaktan dışarı



Şekil 15-4 Arteriyoskleroz, aort stenozu, patent duktus arteriyozus ve aort regürjitasyonunda aort basıncı nabız eğrileri.

doğru akan kanın azalmasına bağlı olarak aortta basınç nabızı önemli ölçüde azalmıştır.

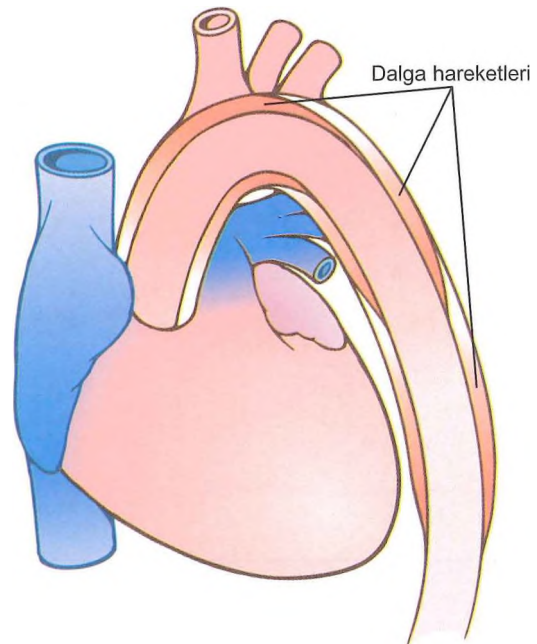
Patent duktus arteriyozusta, sol ventrikül tarafından aorta pompalanan kanın yarısı veya daha fazlası, açık olan duktustan hızla pulmoner artere ve akciğer kan damarlarına geri akmaktadır. Böylece, bir sonraki atımdan önce diyastolik basınç önemli ölçüde azalmaktadır.

Aort regürjitasyonunda, aort kapağı bulunmamaktadır veya kapak tam olarak kapanmamaktadır. Bundan dolayı, her atımdan sonra aorta pompalanmış kan hızla sol ventriküle geri akar. Bunun sonucu olarak, kalp atımları arasında aort basıncı tamamen sıfıra düşebilir. Kapanan bir aort kapağı olmadığından, aort nabız eğrisinde çentik oluşumu da gözlenmez.

Basınç Nabızlarının Perifer Arterlere İletilmesi

Kalp sistol esnasında kanı aorta fırlattığında, kanın eylemsizliği perifer boyunca ani hareketini önler ve buna bağlı olarak başlangıçta aortun sadece proksimal kısmı genişler. Bununla birlikte, aortun proksimal kısmında yükselen basınç bu eylemsizliği yener ve gerilen kısmın önündeki basınç dalgası Şekil 15-5'te görüldüğü gibi aort boyunca daha ileriye yayılır. Bu olaya, *basınç nabzının arterlerde iletilmesi* adı verilir.

Normal aortta basınç nabzının iletilme hızı 3-5 m/sn, büyük arterlerde 7-10 m/sn ve küçük arterlerde 15-35 m/sn kadardır. Genellikle her bir damar bölümünde kompiyans arttıkça hız azalır. Bu durum, aortta iletimin yavaş olmasını ve kompiyansı daha az olan küçük distal arterlerde iletilme hızının daha fazla olmasını izah eder. Aortta basınç nabzının ileti hızı kan akım hızından 15 kat hatta daha fazladır, çünkü basınç nabızı basitçe top-



Şekil 15-5 Nabız basıncının aort boyunca ilerleme evreleri.

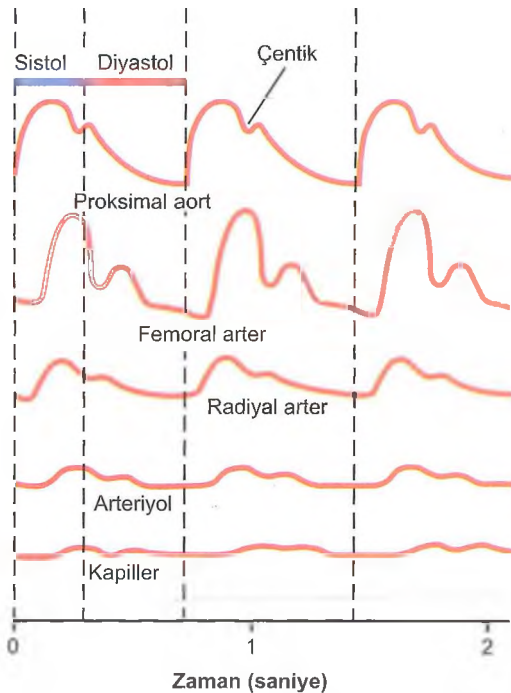
lam kan hacminin küçük ileri doğru hareketine bağlı hareket eden bir *basınç* dalgasından ibarettir.

Küçük Arterler, Arteriyol ve Kapillerde Basınç Nabızlarının Sönmesi. Şekil 15-6 nabızın perifer damarlar da hareketi sırasında ortaya çıkan basınç nabız eğrilerindeki tipik değişiklikleri göstermektedir. Küçük arterlerde, arteriyollerde ve özellikle kapillerlerde pulsasyon şiddetinin giderek azaldığını gösteren aşağıda yer alan üç eğriye dikkat ediniz. Gerçekten de, kapillerlerdeki pulsasyonlar sadece aort pulsasyonları çok büyük olduğunda veya arteriyoller aşırı dilatasyona uğradığı zaman gözlenebilir.

Bu pulsasyonların periferde giderek azalmasına basınç nabızlarının *sönmesi* denir. Bunun iki sebebi vardır: (1) kanın damarlarda hareketine karşı direnç ve (2) damarların kompliyansı. Direnç nabızın sönmesine neden olur, çünkü nabız dalgasının önünde küçük bir kan miktarı ileri doğru akıp damarın sonraki bölümünü genişletmek zorundadır. Direnç ne kadar büyükse bunun gerçekleşmesi o kadar güç olur. Kompliyans nabızın sönmesine neden olur, çünkü bir damarın kompliyansı arttıkça pulsasyon dalgasının önünde bir basınç artışı sağlamak için gereken kanın miktarı da artar. Bundan dolayı, *sönmenin derecesi, direnç ile kompliyansın çarpımıyla neredeyse doğru orantılıdır.*

Sistolik ve Diyastolik Basınçların Ölçümlerinde Klinik Yöntemler

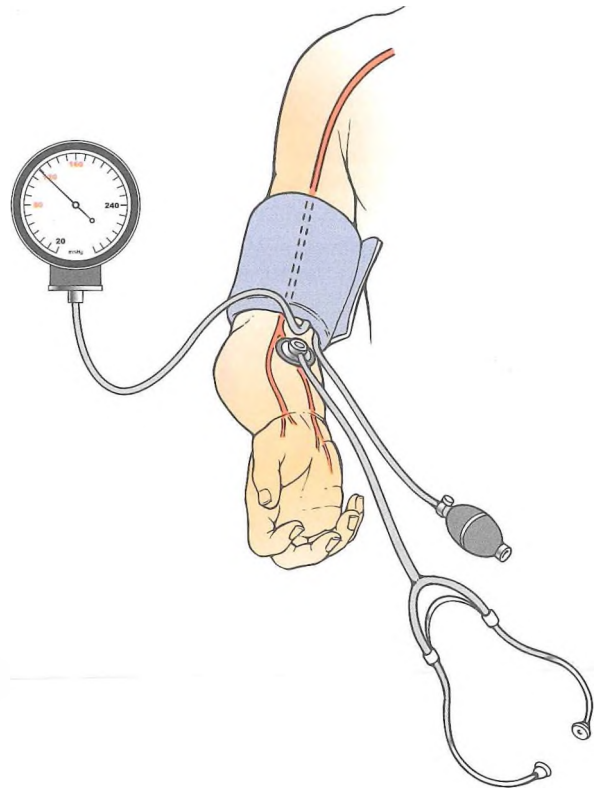
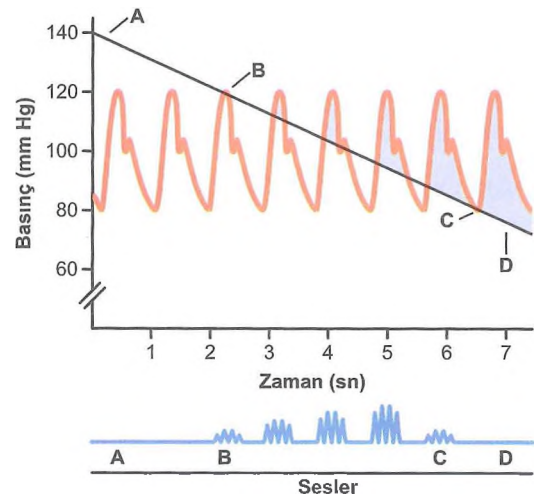
Özel araştırmalar yapılması gerektiğinde kullanılsalar da, rutin basınç ölçme yöntemleri için bir arterin içine iğne uygulanmasını gerektiren yöntemlerle hastalarda



Şekil 15-6 Küçük damarlara doğru ilerleyen nabız dalgasındaki değişikliklere ait nabız basıncı eğrileri.

kan basıncının ölçülmesi hiç uygun değildir. Klinisyenler bunun yerine, sistolik ve diyastolik basınçları genellikle *oskültasyon yöntemini* kullanmak suretiyle dolaylı yoldan ölçerler.

Oskültasyon Yöntemi. Şekil 15-7 sistolik ve diyastolik arter basınçlarını tayin etmek için kullanılan oskültasyon yöntemini göstermektedir. Antekübital arter üzerine bir stetoskop yerleştirilir ve üst kola sarılan kan basıncı manşonu şişirilir. Manşon brakiyal arteri kapatabilecek çok küçük bir basınç ile kolu sıkıştırdığı sürece antekübital arterden stetoskop ile hiçbir ses işitilmez. Ancak, manşondaki basınç arter basıncı döngüsünün bir döneminde arteri kapatmaya yetecek kadar büyük olduğunda



Şekil 15-7 Sistolik ve diyastolik arter basınçlarının oskültasyon yöntemi ile ölçülmesi.

her pulsasyonda bir ses işitilir. Rus hekim *Nikolai Korotkoff* tarafından 1905 yılında tanımlanan bu seslere *Korotkoff sesleri* denir.

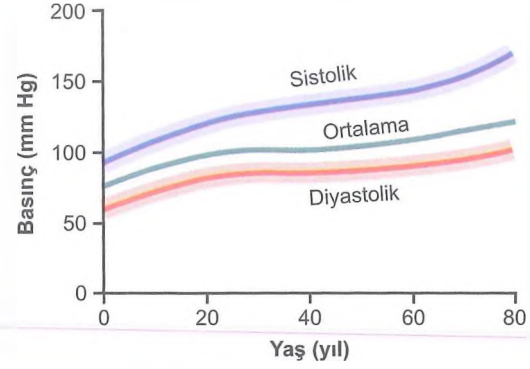
Korotkoff seslerinin kanın başlıca kısmen kapanmış olan damardan hızla fırlatılmasına bağlı olarak ortaya çıktığına inanılmaktadır. Fırlatma manşonun ilerisindeki açık damarda türbülansa neden olur, bu da steteskopta duyulan titreşimleri oluşturur.

Oskültasyon yöntemiyle kan basıncı ölçülürken, önce manşondaki basınç arteriyel sistolik basıncın üzerine çıkarılır. Manşon basıncı sistolik basıncın yüksek olduğu sürece, brakial arter kollabe durumda kalır ve basınç döngüsü boyunca kan arterin alt kısmına akamaz. Bu nedenle, arterin alt bölümünde Korotkoff sesleri de duyulamaz. Daha sonrasında manşonun basıncı kademeli bir şekilde azaltılır. Manşondaki basınç sistolik basıncın altına iner inmez (Şekil 15-7, B noktası) kan sistolik basıncın tepe noktasında manşonun altındaki damardan kaymaya başlar ve antekübital arterden kalp atımı ile eş zamanlı olarak sesler işitilmeye başlanır. Bu sesler işitilir hale gelir gelmez, manşona bağlı manometrenin gösterdiği basınç düzeyi yaklaşık olarak sistolik basınca eşittir.

Manşondaki basınç daha da azaltılırsa, Korotkoff seslerinin kalitesi değişerek hafif vurumlar azalır, sesler daha ritmik ve daha kaba bir hal alır. Son olarak, manşondaki basınç diyastolik basınç düzeyine yakın olarak azaldığında (Şekil 15-7, C noktası) sesler aniden boğuk bir nitelik kazanır. Doğrudan arter içine yerleştirilen kateter ile belirlenen diyastolik basıncın tahminen üzerinde olsa da Korotkoff seslerinin boğuk nitelik aldığı manometre basıncı yaklaşık olarak diyastolik basınca eşittir. Manşon basıncı birkaç mm Hg'nın biraz altına düştüğünde, diyastol sırasında arter artık kapanmaz. Bu da seslerin oluşumdaki temel faktördür (kanın sıkışmış bir arterden akması). Buna bağlı olarak, sesler tamamen kaybolur. Birçok klinisyen, Korotkoff seslerinin tamamen kaybolduğu andaki basıncın diyastolik basınç olarak kullanılması gerektiğine inanır. Bunun istisnası, manşonun tamamen söndüğü anda seslerin kaybolduğunun tespit edilemediği durumlardır; bu durumlarda, manşon havası indirildiği zaman dahi sesler duyulmaya devam etmektedir. Örneğin, hemodiyaliz sebebiyle arteriyovenöz fistülü olan veya aort yetmezliği olan hastalarda Korotkoff sesleri manşonun havası tamamen indirildikten sonra dahi duyulabilir.

Sistolik ve diyastolik basınçların oskültasyon yöntemi ile belirlenmesi tümüyle hassas bir ölçüm değildir, genellikle arterlerin içinden doğrudan kateterle yapılan ölçümlerden yüzde 10 kadar farklı değerler alınabilmektedir.

Oskültasyon Yöntemi ile Ölçülen Normal Arter Basınçları. Şekil 15-8 farklı yaşlardaki yaklaşık olarak normal sistolik ve diyastolik basınç değerlerini göstermektedir. Yaşlanmanın kan basıncı kontrol mekanizmaları üzerine olan etkisine bağlı olarak, yaşlanmayla birlikte kan basıncında giderek bir artış meydana gelmektedir. Arter kan basıncının bu uzun süreli düzenlenmesinde öncelikli olarak böbreklerin sorumlu olduğunu



Şekil 15-8 Sistolik, diyastolik ve ortalama arter basınçlarının yaşla değişimi. Gölgeli alanlar yaklaşık normal sınırları göstermektedir.

Bölüm 19'da göreceğiz. Yaşlanmayla birlikte özellikle 50 yaşından sonra böbreklerin belirgin değişiklikler gösterdiği çok iyi bilinmektedir.

Altmış yaşın üzerindeki kişilerde genellikle *sistolik* basınçta fazladan hafif bir artış görülür. Bu durum *ateroskleroza* bağlı arterlerin gerilebilirliğinde azalma veya "sertleşmelerine" bağlıdır. Nihai etki, daha önce de açıklandığı gibi, nabız basıncında belirgin yükselme ile birlikte sistolik basıncın artmasıdır.

Ortalama Arter Basıncı. Ortalama arter basıncı belirli bir zaman içinde ölçülen arter basınçlarının ortalamasıdır. Bu basınç, sistolik ve diyastolik basınçların ortalamasına eşit değildir; çünkü, kalp hızının normal olduğu durumlarda, kalp döngüsünün büyük bölümü sistole kıyasla diyastol sırasında geçmektedir. Bu yüzden, kalp döngüsünün büyük kısmında ortalama arter basıncı sistolik basınçtan ziyade diyastolik basınca daha yakın bir değerde kalmaktadır. Bu durumda ortalama arter basıncı, diyastolik basıncın yüzde 60'ı ve sistolik basıncın yüzde 40'ı ile belirlenir. Şekil 15-8'de bütün yaşlarda ortalama basıncın (düz yeşil çizgi) sistolik basınçtan ziyade diyastolik basınca daha yakın olduğuna dikkat ediniz. Bununla birlikte, kalp atımının çok hızlı olduğu koşullarda diyastol süresi kalp döngüsünün daha küçük bir kısmını oluşturur ve ortalama arter basıncı yaklaşık olarak sistolik ve diyastolik basınçların ortalamasına daha yakın olur.

Venler ve İşlevleri

Uzun yıllar, venlerin kan akımının kalbe dönüş yollarından başka bir şey olmadığı düşünülmüştür, ancak artık gerektiğinde dolaşımın düzgün işlenmesini sağlayan diğer özel işlevleri olduğu ortaya çıkmıştır. Venlerin kasılma ve genişleme yetenekleriyle az veya çok fazla miktarlarda kanı depo etmeleri ve dolaşımın herhangi bir yerinde gerektiğinde kullanıma hazır durumda tutmaları özellikle önemlidir. Periferdeki venler *venöz pompa* yoluyla kanı ileriye doğru iterek, kalp debisinin düzenlenmesine de yardımcı olurlar. Bu çok önemli işlev Bölüm 20'de ayrıntılı olarak açıklanmaktadır.

Venöz Basınçlar - Sağ Atriyum Basıncı (Santral Venöz Basıncı) ve Periferdeki Venöz Basınçlar

Venlerin farklı işlevlerini anlamak için, öncelikle venlerdeki basıncı ve bu basıncı neyin belirlediğini bilmek gerekir.

Bütün sistemik venlerden gelen kan kalbin sağ atriyumuna akar. Bu nedenle, sağ atriyumdaki basıncı *santral venöz basınç* adı verilir.

Sağ atriyum basıncı, (1) kalbin kanı sağ atriyum ve sağ ventrikülden akciğerlere pompalama yeteneği ve (2) kanın periferdeki venlerden sağ atriyumuna dönme eğilimi arasındaki denge ile düzenlenir. Eğer sağ kalp güçlü bir şekilde pompalarsa sağ atriyum basıncı azalır. Aksine kalbin zayıflaması sağ atriyum basıncını artırır. Ayrıca, venlerden sağ atriyumuna kanın hızlı akmasına neden olan herhangi bir etken de sağ atriyum basıncını yükseltir. Venöz dönüşü (ve aynı zamanda sağ atriyum basıncını) arttırabilen bazı faktörler şunlardır: (1) kan hacminin artması, (2) tüm vücutta büyük damarların tonusunun artmasına bağlı olarak periferik venöz basıncın yükselmesi ve (3) periferdeki direnci düşürerek, arterlerden venlere kanın hızlı akışını sağlayan arteriyollerin dilatasyonu.

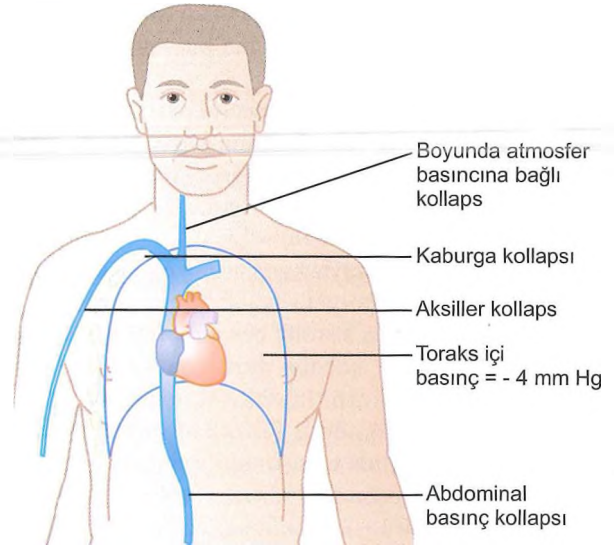
Sağ atriyum basıncını düzenleyen faktörler aynı şekilde kalp debisinin düzenlenmesine de katılırlar. Çünkü, kalp tarafından pompalanan kan miktarı kalbin pompalama yeteneğine ve kanın perifer damarlardan kalbe dönme eğilimine bağlıdır. Bu nedenle, sağ atriyum basıncının düzenlenmesini, kalp debisinin düzenlenmesi ile birlikte Bölüm 20'de daha derinlemesine tartışacağız.

Normal sağ atriyum basıncı, vücudu çevreleyen atmosfer basıncına neredeyse eşit olup yaklaşık 0 mm Hg'dır. Bununla birlikte, (1) ciddi kalp yetmezliği veya (2) toplam kan hacmini büyük ölçüde artıran ve aşırı miktarda kanın perifer damarlardan kalbe akmasında neden olan aşırı kan transfüzyonu gibi çok anormal koşullarda 20-30 mmHg'ya kadar yükselebilir.

Sağ atriyum basıncının alt sınırı genellikle atmosfer basıncının altında yaklaşık olarak -3 ile -5 mm Hg kadardır. Bu basınç, kalbi saran göğüs boşluğundaki basınç kadardır. Kalp kanı olağanüstü güçlü pompaladığında veya ciddi bir kanamadan sonra olduğu gibi, periferdeki damarlardan kalbe doğru kan akımının oldukça azaldığı durumlarda sağ atriyum basıncı bu düşük değerlere ulaşır.

Venöz Direnç ve Periferik Venöz Basıncı

Büyük venler genişledikleri zaman kan akımına karşı dirençleri o kadar azalır ki bu durumda direnç neredeyse sıfırdır ve hemen hemen önemsizdir. Bununla birlikte, Şekil 15-9'da görüldüğü gibi, göğüs boşluğuna giren büyük venlerin çoğu, birçok noktada etraftaki dokular tarafından sıkıştırılır ve böylece kan akımı bu noktalarda engellenir. Örneğin, kollardan gelen venler dik açılı nedeniyle birinci kaburga üzerinde sıkışırlar. Ayrıca, boyun venlerindeki basıncın, boyun dışındaki atmosfer basıncından daha düşük düzeye inmesi bu venlerin kollabe olmalarına yol açar. Son olarak, karın içinde seyreden venler çok defa farklı organlar ve karınıci basıncı tara-



Şekil 15-9 Göğüs boşluğuna giren venleri kollabe etmeye zorlayan sıkıştırma noktaları.

findan sıkıştırılır ve böylece en azından kısmen kollabe hale gelerek oval şekil alırlar. Bu nedenlerle, *büyük venler genellikle kan akımına bir miktar direnç gösterirler*. Bu yüzden, yatan bir kişide daha küçük periferik venlerin basıncı sağ atriyum basıncından genellikle +4 ile +7 mm Hg daha yüksektir.

Sağ Atriyum Basıncı Yüksekliğinin Periferik Venöz Basıncı Üzerine Etkisi. Sağ atriyum basıncı normal değeri olan 0 mm Hg'nın üzerine çıktığında, kan büyük venlere doğru geri itilmeye başlar. Bu etki venleri genişletir ve sağ atriyum basıncı +4 ile +6 mm Hg üzerine yükseldiğinde venlerdeki kollabe noktalar dahi açılır. Daha sonra, sağ atriyum basıncı daha da yükseldikçe basınçtaki ek artış ekstremitelerde ve diğer yerlerdeki periferik venöz basınçta da artışa neden olur. Kalp sağ atriyum basıncında +4 ile +6 mmHg değerine yükselmeye neden olacak kadar zayıflamadıkça, çoğu kez yetmezliğin ilk dönemlerinde dikkate değer bir periferik venöz basınç yüksekliği gözlenmez.

Karınıci Basıncın Bacakların Venöz Basıncına Etkisi. Normal karın boşluğundaki basınç sırt üstü yatan bir kişide ortalama +6 mm Hg kadardır; ancak, gebeliğe, büyük tümörlere, abdominal obeziteye veya karın içinde aşırı sıvı ("assit" denir) birikimine bağlı olarak +15 ile +30 mm Hg'ya kadar yükselebilir. Karınıci basıncı arttıkça zaman, abdominal venler açılması ve kanın bacaklardan kalbe doğru akabilmesi için bacak venlerindeki basıncın abdominal basıncın üzerine çıkması gereklidir. Bu durumda karınıci basınç +20 mm Hg olduğunda, femoral venlerde basıncın da olabileceği en az değer de yaklaşık +20 mm Hg'dır.

Yerçekimine Bağlı Basıncın Venöz Basıncı Etkisi

Hava ile temas halindeki herhangi bir su kütleğinde, su yüzeyindeki basınç atmosfer basıncına eşittir, fakat yüzeyden aşağıya doğru her 13,6 mm mesafede basınç 1

mm Hg yükselir. Suyun ağırlığından kaynaklanan bu basınca *yerçekimine bağlı basınç* veya *hidrostatik basınç* adı verilir.

Yerçekimine bağlı basınç, Şekil 15-10'da görüldüğü gibi, damarlardaki kanın ağırlığı nedeniyle insanların damar sisteminde de ortaya çıkar. Kişi ayakta dururken, sağ atriyumdaki basınç yaklaşık 0 mm Hg düzeyinde kalır; çünkü, kalp bu noktada birikmeye çalışan herhangi fazla miktardaki kanı arterlere pompalar. Oysa *hiç hareket etmeden ayakta duran* bir kişide ayak venlerindeki basınç, kalple ayaklar arasındaki mesafede bulunan kanın yerçekimine bağlı ağırlığı nedeniyle yaklaşık +90 mm Hg kadardır. Vücudun diğer seviyelerindeki basınç da orantılı olarak 0 ile 90 mm Hg arasında değişir.

Kol venlerinde, üst kaburga düzeyinde, subklavyen venin bu kaburga üzerinden geçerken sıkışması nedeniyle basınç genellikle +6 mm Hg kadardır. Kol boyunca aşağıya doğru yerçekimine bağlı basınç, bu kaburga düzeyinin altındaki mesafe ile belirlenir. Eğer el ile kaburga düzeyi arasındaki yerçekimi farkı +29 mm Hg ise, bu basınç venin kaburgayı geçerken sıkışmasından kaynaklanan +6 mmHg değerindeki basınca eklenir ve böylece el venindeki toplam basınç +35 mm Hg olur.

Ayakta dik duran bir kişinin boyun venleri, boynun

dışındaki atmosfer basıncının etkisiyle kafatasına giden bütün yollarda hemen tamamen kollabe durumdadırlar. Bu kollaps durumu, venlerin uzunluğunca basıncın sıfır olarak kalmasına yol açar. Bunun nedeni, basıncın bu düzeyin üzerine çıkması ile ilgili herhangi bir eğilimin venleri açması ve bu yolla kan akımına bağlı olarak basıncın tekrar sıfıra inmesidir. Bunun aksine, boyun venlerindeki basıncın sıfırın altına inme eğilimi venleri daha da kollabe eder, bu da dirençlerini artırır ve basınç tekrar geriye sıfır değerine döner.

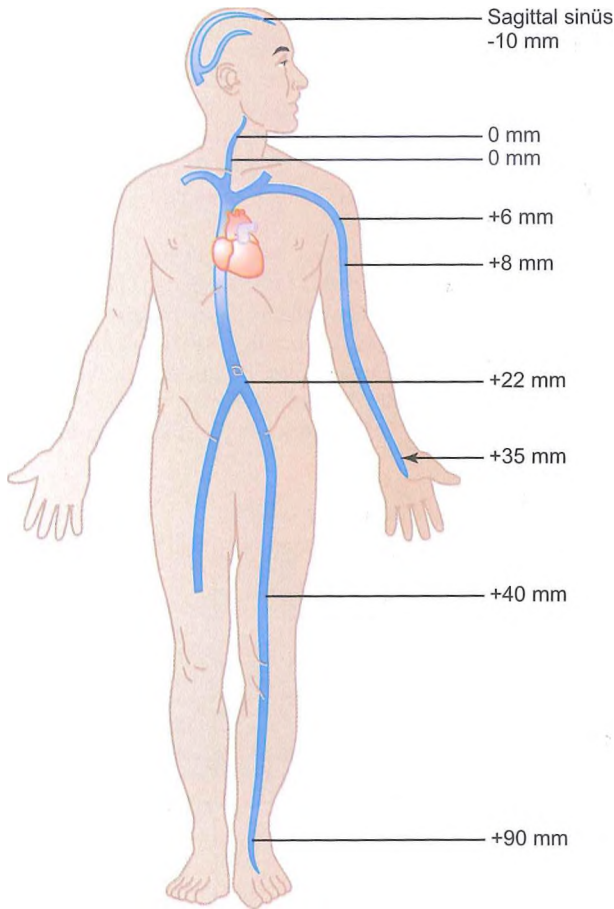
Diğer taraftan, kafatası içindeki venler sıkıştırılmayan bir odacıkta (kafa içi boşluk) bulunduklarından kollabe olmazlar. Bunun sonucu olarak, *başın dural sinüslerinde negatif basınç mevcut olabilir*; ayakta durma pozisyonunda, kafanın üst noktası ile tabanı arasındaki hidrostatik "emme"den dolayı sagittal sinüsteki venöz basınç yaklaşık -10 mm Hg'dır. Bu nedenle, cerrahi girişim sırasında sagittal sinüs açılırsa, hava aniden venöz sistem içine emilir; hatta aşağıya doğru geçerek kalpte hava embolisi yapabilir ve bunu takiben ölüm olabilir.

Yerçekimi Faktörünün Arter Basıncı ve Diğer Basınçlar Üzerine Etkisi. Yerçekimi faktörü venler üzerine etkilerine ek olarak periferdeki arter ve kapillerlerdeki basınçları da etkiler. Örneğin, ayakta duran bir kişinin kalp düzeyindeki ortalama arter basıncı 100 mm Hg iken, ayaklarındaki arter basıncı yaklaşık 190 mm Hg'dır. Bu nedenle, arter basıncı 100 mm Hg denildiğinde, bu değer genel olarak kalbin yerçekimi düzeyindeki basıncına karşılık gelir, fakat başka seviyelerdeki arter basınçları ile pek ilgili değildir.

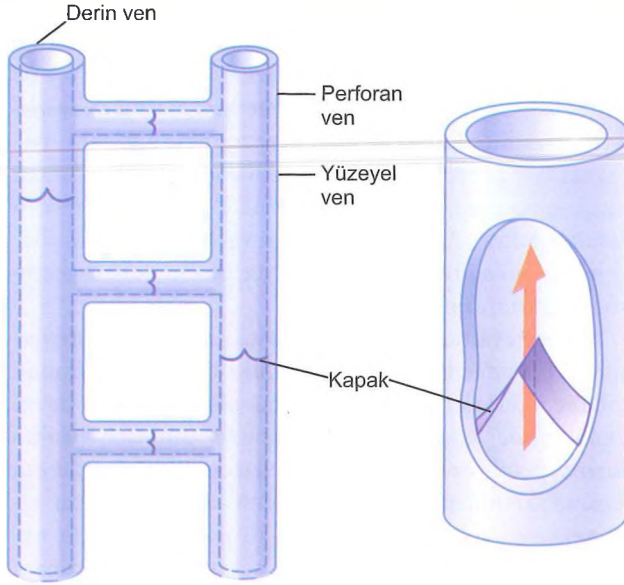
Ven Kapakları, "Venöz Pompa": Venöz Basınç Üzerine Etkileri

Venlerin kapakları olmasaydı, ayakta duran bir erişkinde yerçekimine bağlı basınç nedeniyle ayaklardaki venöz basınç daima +90 mm Hg kadar olurdu. Ancak, bacaklar hareket ettirildiğinde kasların kasılması kaslardaki veya onlara komşu yapılarıdaki venleri sıkıştırır ve içlerindeki kanı iter. Fakat, Şekil 15-11'de gösterildiği gibi, venlerdeki kapaklar o şekilde yerleşmişlerdir ki, kanın akış yönü sadece kalbe doğru olabilir. Bu nedenle, kişi bacaklarını hareket ettirdiği veya bacak kaslarını gerdiği zaman belirli bir miktarda kan kalbe doğru gönderilir. Bu pompa sistemi "venöz pompa" ya da "kas pompası" olarak bilinir. Bu pompa, olağan koşullarda yürüyen bir erişkinin ayaklarındaki ven basıncını +20 mm Hg'dan daha düşük bir düzeyde tutmaya yeterlidir.

Eğer kişi ayakta tamamen hareketsiz olarak durursa, venöz pompa çalışmadığı için bacakların alt kısımlarında venöz basınç yaklaşık 30 saniye içinde yerçekimi değeri olan 90 mm Hg'lık basınç değerine yükselir. Bu durumlarda, kapillerlerdeki basınç da hızla yükseldiği için dolaşım sisteminden doku aralıklarına sıvı sızar. Sonuçta, bacaklar şişer ve kan hacmi azalır. Gerçekten de, bir asker hazırol vaziyetinde durdurulduğunda sıklıkla



Şekil 15-10 Ayakta duran bir kişide yerçekimi basıncının vücuttaki venöz basınçlara etkisi.



Şekil 15-11 Bacaktaki ven kapakları.

olduğu gibi, ayakta tam hareketsizken, dolaşım sisteminin 15 ile 30 dakika içinde kan hacminin yüzde 10-20 kadarı kaybedilebilir.

Ven Kapaklarının Yetersizliği “Variköz” Venlere Sebep Olur. Venöz sistemdeki kapaklar sıklıkla “yetersiz” hale gelebilir veya bazen harap bile olabilir. Bu durum, özellikle gebelikte veya zamanının çoğunluğunu ayakta geçirenlerde olduğu gibi, venlerin haftalara veya aylara varan uzun bir sürede aşırı basınç altında ileri derecede gerilmesi sonucu ortaya çıkar. Venlerin gerilmesi enine kesit alanlarını artırır, fakat kapakların yapraklarının büyüklüğü artmaz. Buna bağlı olarak kapakçıklar artık tam olarak kapanmaz. Bu durum ortaya çıktığında, venöz pompanın yetmezliğine bağlı olarak bacak venlerindeki basınç çok fazla artar. Bu durum venlerin boyutlarını daha da artırır ve sonunda kapakların işlevini tamamen bozar. Böylece kişide, tüm bacakta, özellikle bacağın alt kısmında deri altında büyük, balon gibi çıkıntılarla karakterize “variköz venler” gelişir.

Variköz venleri olan kişiler birkaç dakikadan fazla ayakta durduklarında, venöz ve kapiller basınçları çok yükselir; kapillerlerden dokuya sızan sıvı bacaklarda sabit ödeme neden olur. Ödem besin maddelerinin kapillerlerden kas ve deri hücrelerine yeterli difüzyonunu engellediği için, kaslar ağrılı ve zayıf duruma gelir; deri sıklıkla kangrenli ve ülserli hale gelir. Bu durumda en iyi tedavi, bacakların en az kalp yüksekliğinde bir düzeye yükseltilmesidir. Bacaklara uygulanan sıkı bandajlar da ödem ve sonuçlarından korunmada önemli ölçüde yardımcı olabilir.

Venöz Basıncın Klinik Tahmini. Ven basıncı çoğu zaman, periferdeki venlerin, özellikle boyun venlerinin dolgunluklarının derecesi basitçe gözlenerek tahmin edilebilir. Örneğin, oturma pozisyonundayken, istirahat halindeki normal

bir kişide boyun venleri hiçbir zaman dolgun değildir. Ancak, sağ atriyum basıncı +10 mm Hg’ya kadar yükseldiğinde, boyunun alt venleri oturur durumda bile belirginleşmeye başlar; sağ atriyum basıncı +15 mm Hg olduğu zaman boyundaki venlerin tümü dolgun duruma gelir.

Venöz Basıncın ve Sağ Atriyum Basıncının Doğrudan Ölçülmesi

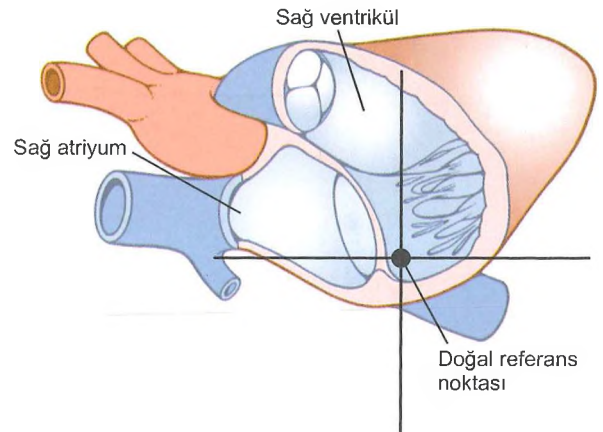
Venöz basınç, bir iğnenin doğrudan ven içine uygulanması ve bunun bir kaydediciye bağlanması suretiyle de kolayca ölçülebilir. *Sağ atriyum basıncının* ancak doğru bir şekilde ölçülebilmesi, bir kateterin periferik bir venden sağ atriyuma kadar sevk edilmesiyle mümkündür. *Santral venöz kateterle* basınçların bu şekilde ölçülmesi, hastaneye yatırılan bazı kalp hastalarında kalbin pompalama kabiliyetini sürekli olarak değerlendirmek için, neredeyse rutin olarak kullanılmaktadır.

Venöz Basıncın ve Diğer Dolaşım Basınçlarının Ölçülmesinde Basıncın Referans Düzeyi

Buraya kadar yaptığımız tartışmalarda, sağ atriyum basıncının 0 mm Hg ve arter basıncının 100 mm Hg olduğundan söz edildi, fakat dolaşım sistemindeki bu basınç için referans düzeyi olarak kabul edilebilecek yerçekimine bağlı bir basınç düzeyi belirtilmedi. Sağlıklı bir kişide, dolaşım sisteminde yerçekimi basıncının vücut durumundaki değişikliklere bağlı olarak basınç ölçümünü 1-2 mm Hg’dan fazla etkilemediği yalnızca bir nokta vardır. Bu nokta, Şekil 15-12 gösterildiği gibi, triküspit kapağın üzerinde veya yakınındaki bir seviyededir. Bundan dolayı, bu bölümde tartışılan bütün basınç ölçümleri, *basınç ölçülmesinde referans düzeyi* denilen bu seviyeye göre değerlendirilir.

Triküspit kapakta yerçekimi etkilerinin bulunmaması, bu noktadaki ciddi yerçekimi basıncı değişmelerini kalbin otomatik olarak engellemesine bağlıdır. Bu durum şöyle gerçekleşir:

Eğer triküspit kapaktaki basınç normalin hafifçe üzerine çıkarsa, sağ ventrikül normalden daha fazla dolar. Bu durum, kalbin kanı daha hızlı pompalamasına ve böylece triküspit kapaktaki basıncın ortalama normal değerine dönmesine neden olur. Bunun aksine, basınç düşerse sağ ventrikül yeterince dolamaz, pompa gücü azalır ve triküspit düzeyindeki basınç tekrar normal



Şekil 15-12 Dolaşım basıncı ölçümü için referans noktası (triküspit kapağına yakın yerleşimlidir).

değere yükselinceye kadar kan venöz sistemde göllenir. Diğer bir deyişle, *kalp triküspit kapakta basıncın bir geribildirim düzenleyicisi* olarak görev yapar.

Bir kişi sırt üstü uzandığında, triküspit kapak göğüs kalınlığının hemen hemen tam olarak yüzde 60 kadar ön kısmında yer alır. Bu seviye yatan bir kişi için *sıfır basınç referans düzeyidir*.

Venlerin Kan Depolama İşlevi

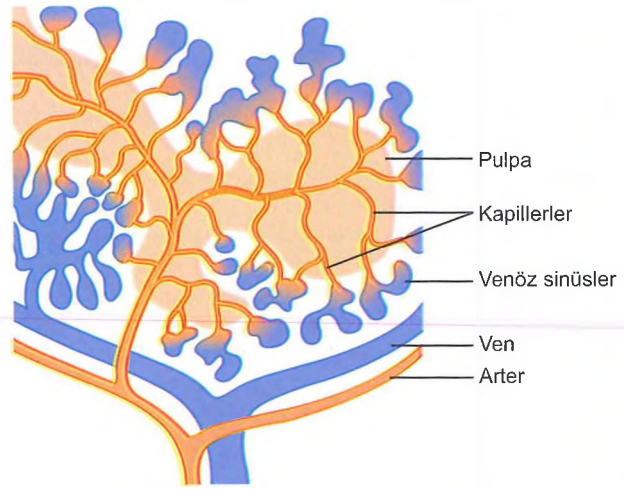
Bölüm 14'de işaret edildiği gibi, dolaşım sistemindeki bütün kanın yüzde 60'tan fazlası genellikle sistemik venlerde bulunur. Bu nedenle ve aynı zamanda venlerin kompliyansının çok fazla olmasına bağlı olarak, venöz sistemin dolaşımın *kan depoları* görevini yaptığı söylenir.

Vücuttan kan kaybı olduğu ve arter basıncı düşmeye başladığı zaman, Bölüm 18'de tartışıldığı gibi, karotis sinüslerden ve dolaşımın diğer basınca duyarlı bölgelelerinden sinirsel sinyaller doğar. Bu sinyaller beyinden ve medulla spinalisten sinirsel sinyallerin doğmasına ve bu uyarıların başlıca sempatik sinirlerle, kasılmalarına neden olacak şekilde venlere gitmelerine yol açar. Bu durum dolaşım sisteminde kan kaybının neden olduğu azalmanın çoğunu telafi eder. Gerçekten de, toplam kan hacminin yüzde 20 kadarı kaybedilse bile, venlerin bu değişken depo fonksiyonları sayesinde dolaşım sistemi neredeyse normal bir şekilde görevini sürdürür.

Özgül Kan Depoları. Dolaşım sisteminin belirli bölgeleleri o kadar geniştir ve/veya o denli kompliyansa sahiptir ki, bunlara "özgül kan depoları" adı verilir. Bu yapılar arasında (1) bazen boyutunu yeterince azaltarak dolaşımın diğer bölgelerine 100 ml kadar kan serbestleyebilen *dalak*, (2) sinüslerinden dolaşımın geri kalan kısımlarına bir kaç yüz mililitre kan serbestleyebilen *karaciğer*, (3) 300 ml kadar katkıda bulunabilen geniş *abdominal venler* ve (4) birkaç yüz mililitre katkı sağlayabilen *deri altındaki venöz pleksüsler* yer alır. *Kalp* ve *akciğerler* sistemik ven depo sisteminin kısımlarından olmamalarına rağmen kan deposu olarak düşünülmelidirler. Örneğin, kalp sempatik uyarılma sırasında büzüşerek 50-100 ml kanla katkıda bulunur; pulmoner basınçlar düşük değerlere indiğinde 100-200 ml kan ile akciğerler de ilaveten katkıda bulunur.

Alyuvarlar İçin Bir Depo Olarak Dalak. Şekil 15- 13 dalakta kanın depolandığı iki ayrı bölgeyi göstermektedir: *venöz sinüsler* ve *pulpa*. Sinüsler venöz sistemin herhangi bir yerindeki venlerde olduğu gibi aynı şekilde genişleyebilirler ve tüm kanı depolayabilirler.

Dalak pulpasında kapillerler o kadar geçirgendir ki; alyuvarlar dahil tüm kan *kırmızı pulpayı* oluşturmak üzere kapillerin duvarlarından trabekül ağına geçiş gösterir. Alyuvarlar trabeküller tarafından yakalanırken plazma venöz sinüslere ve oradan da tekrar genel dolaşıma geri döner. Sonuç olarak, dalagın kırmızı pulpası *büyük miktarlarda konsantre alyuvar içeren özel bir depodur*.



Şekil 15-13 Dalagın işlevsel yapıları. (Dr. Don W. Fawcett'in izniyle, Montana.)

Sempatik sinir sistemi uyarıldığında, dalak veya dalagın damarlarında kasılmaya neden olduğunda bu kan genel dolaşıma gönderilebilir. Hematokrit değerini yüzde 1-2 oranında yükselten 50 ml kadar konsantre alyuvar hücresi dolaşıma verilebilir.

Dalak pulpasının alyuvarların birikerek toplandığı adacıkların oluşturduğu diğer bölgelerine *beyaz pulpa* adı verilir. Burada lenf düğümlerinde üretilen hücrelere benzerlik gösteren lenfoid hücreler üretilmektedir. Bunlar Bölüm 34'de anlatılan immün sistemin kısımlarıdır.

Dalagın Kan Temizleme İşlevi - Yaşlı Hücrelerin Uzaklaştırılması

Sinüslere girmeden önce dalak pulpasından geçen kan hücreleri sıkışmaya uğrarlar. Bu durumda, kırılan alyuvarların bu travmaya dayanamayacakları beklenir. Bu nedenle, vücutta yok edilen alyuvarların çoğunun ölüm yeri dalaktır. Hücreler parçalandıktan sonra serbestlenen hemoglobin ve hücre stroması dalagın retiküloendotelial hücreleri tarafından sindirilir ve sindirim ürünleri yeni kan hücrelerinin üretiminde kullanılmak üzere besin maddeleri olarak tekrar vücut tarafından kullanılır.

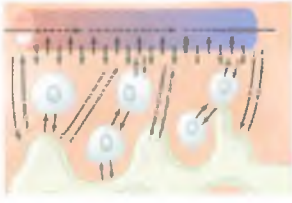
Dalagın Retiküloendotelial Hücreleri

Dalagın pulpası çok sayıda iri fagositik retiküloendotelial hücreler içerir ve venöz sinüsler de benzer hücrelerle kaplıdır. Bu hücreler karaciğerin venöz sinüslerindeki retiküloendotelial sistem hücrelerine benzer şekilde hareket ederler ve böylece kanın temizleme sisteminin bir bölümünü oluşturacak şekilde işlev görürler. Kan enfeksiyon ajanlarıyla istila edildiğinde, dalagın retiküloendotelial hücreleri yıkım ürünlerini, bakteri, parazit vb. etkenleri hızla uzaklaştırır. Ayrıca, birçok kronik enfeksiyon durumunda dalak, aynen lenf düğümleri gibi genişler ve böylece temizleme işlevini daha da etkin bir şekilde gerçekleştirir.

Kaynaklar

- Badeer HS: Hemodynamics for medical students, *Am J Physiol (Adv Physiol Educ)* 25:44, 2001.
- Guyton AC: *Arterial pressure and hypertension*, Philadelphia, 1980, WB Saunders.
- Guyton AC, Jones CE: Central venous pressure: physiological significance and clinical implications, *Am Heart J* 86:431, 1973.
- Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: *Circulatory physiology: cardiac output and its regulation*, Philadelphia, 1973, WB Saunders.
- Hall JE: Integration and regulation of cardiovascular function, *Am J Physiol (Adv Physiol Educ)* 22:S174, 1999.
- Hicks JW, Badeer HS: Gravity and the circulation: "open" vs. "closed" systems, *Am J Physiol* 262:R725–R732, 1992.
- Jones DW, Appel LJ, Sheps SG, et al: Measuring blood pressure accurately: New and persistent challenges, *JAMA* 289:1027, 2003.
- Kass DA: Ventricular arterial stiffening: integrating the pathophysiology, *Hypertension* 46:185, 2005.
- Kurtz TW, Griffin KA, Bidani AK, et al: Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 2: Blood pressure measurement in experimental animals: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research, *Hypertension* 45:299, 2005.
- O'Rourke MF, Nichols WW: Aortic diameter, aortic stiffness, and wave reflection increase with age and isolated systolic hypertension, *Hypertension* 45:652, 2005.
- Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P: Structural and genetic bases of arterial stiffness, *Hypertension* 45:1050, 2005.
- Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al: Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research, *Hypertension* 45:142, 2005.
- Wilkinson IB, Franklin SS, Cockcroft JR: Nitric oxide and the regulation of large artery stiffness: from physiology to pharmacology, *Hypertension* 44:112, 2004.

Mikrodolaşım ve Lenfatik Sistem: Kapiller Sıvı Değişimi, İnterstisyel Sıvı ve Lenf Akımı



Dolaşımın en önemli işlevi mikrodolaşımda gerçekleşir. Bu da besin *maddelerinin dokulara taşınması ve hücrel atıkların uzaklaştırılmasıdır*. Küçük arteriyoller her bir dokuya giden kan

akımını kontrol ederken, dokulardaki yerel koşullar arteriyollerin çapını kontrol eder. Bu nedenle, genellikle her doku kendi ihtiyaçlarına göre kan akımını kontrol etmektedir. Bu konu detayları ile Bölüm 17'de tartışılmıştır.

Kapillerlerin duvarları oldukça ince, tek tabakadan oluşan ileri derecede geçirgen endotel hücrelerinden oluşmuştur. Böylece, dokular ve dolaşım kanı arasında su, hücrel besinler ve hücre atıkları kolayca değişime uğrar.

Toplam yüzey alanı 500-700 metre kare (yaklaşık bir futbol sahasının sekizde biri kadar) olduğu tahmin edilen yaklaşık 10 milyar kapiller damar vücudun tümünde bu işlevi yerine getirmektedir. Gerçekte herhangi bir işlevsel hücrenin bir kapillerden 20-30 mikrometreden daha uzak olması enderdir.

Mikrodolaşım ve Kapiller Sistemin Yapısı

Her organın mikrodolaşımı bu organın özel gereksinimlerini karşılamak üzere organize olmuştur. Genelde organa giren her besleyici arter altı ile sekiz kez dallanma gösterdikten sonra *arteriyol* olarak adlandırılacak kadar küçülür ve genellikle iç çapları 10-15 mikrometredir. Daha sonra, arteriyoller iki ile beş kez dallanıp kanı kapillerlere ulaştırdıkları uç noktalarda 5-9 mikrometre çapına ulaşırlar.

Arteriyoller gelişmiş kas yapısı içerdikleri için çaplarını büyük oranda değiştirebilirler. Metarteriyoller (terminal arteriyoller) ise süreklilik gösteren bir kas tabakası ile çevrili değildirler; ancak Şekil 16-1'de büyük siyah noktalar olarak gösterilen ara noktalarda düz kas lifleri tarafından çevrilmişlerdir.

Gerçek kapillerlerin metarteriyollerden çıktığı noktalarda kapillerin genellikle düz kas lifi tarafından çevrelendiği

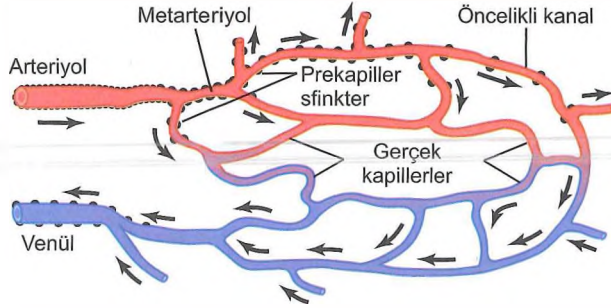
görüldür. Bu yapıya *prekapiller sfinkter* adı verilmektedir. Sfinkter, kapillerlerin girişini kapayıp açabilir.

Venüller, arteriyollerden daha büyük damarlardır ve kas tabakaları da arteriyollere göre daha incedir. Ancak burada hatırlanması gereken nokta venüllerin içindeki basıncın arteriyollere göre daha az olduğudur. Böylece venüller zayıf kas yapılarına karşın önemli miktarda kasılma gösterebilirler.

Kapiller yataktaki bu tipik düzenleme vücudun bütün kısımlarında görülmeyebilir. Ancak benzer yapılanmanın amaçları aynıdır. En önemlisi metarteriyollerin ve prekapiller sfinkterlerin bulundukları doku ile çok yakın bir ilişkide olmalarıdır. Bu sayede dokulardaki yerel değişiklikler (besin maddelerinin konsantrasyonu, metabolik son ürünler, hidrojen iyonları, v.s) metarteriyoller üzerinde doğrudan etki göstererek her küçük doku alanındaki yerel kan akımını kontrol edebilir.

Kapiller Duvarın Yapısı. Şekil 16-2, özellikle kas ve bağ dokusu olmak üzere vücudun birçok organında bulunan tipik bir kapiller duvarın ultramikroskopik yapısını göstermektedir. Görüldüğü gibi, damar duvarı dışardan ince bir bazal zar ile çevrelenmiş tek sıra endotel hücrelerinden oluşmaktadır. Kapiller duvarın toplam kalınlığı yalnızca 0,5 mikrometredir. İç çapı 4-9 mikrometre olan kapiller ancak kırmızı kan hücrelerinin veya diğer kan hücrelerinin sıkışarak geçebilmesi için yeterlidir.

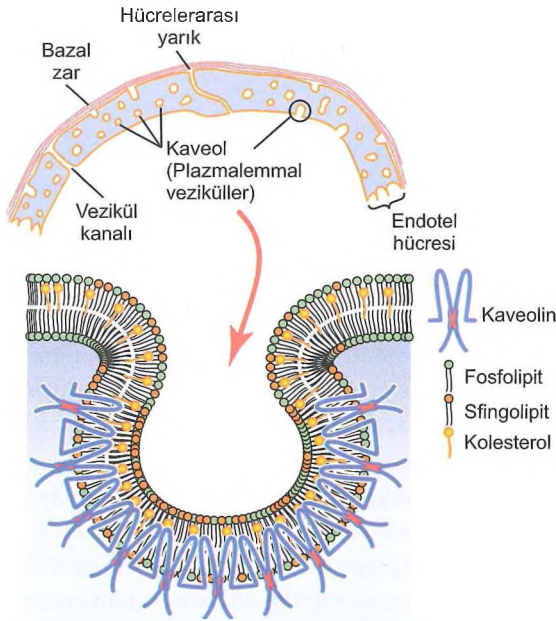
Kapiller Zardaki "Porlar". Şekil 16-2 kapillerin iç kısmı ile dışını birbirine bağlayan iki küçük geçidi göstermektedir. Bunlardan bir tanesi, komşu endotel hücreleri arasında bulunan ve şeklin altında uzanan ince-yarıklı şeklindeki dalgali kanal olarak görülen *hücrelerarası yarıktır*. Bu yarıklardan her biri endotel hücrelerini birarada tutan kısa protein uzantıları tarafından belirli aralıklarla *kesintiye uğramaktadır*. Böylece kesintiye uğrayan protein uzantıların arasından sıvı geçişi gerçekleşebilir. Yarıklar normalde açıklığı yaklaşık olarak 6-7 nanometre (60-70 angstrom) olan sabit bir yapı gösterirler. Bu açıklık bir protein molekülü olan albuminin çapından biraz daha küçüktür.



Şekil 16-1 Mezenterik kapiller yatağın yapısı (Zweifach: Factors Regulating Blood Pressure. New York, Josiah Macy, Jr., Foundation, 1950).

Endotel hücreleri arasındaki yarıklar sadece hücre kenarlarında bulunduğu için kapillerlerin toplam yüzey alanının 1/1000'inden daha fazlasını oluşturmaz. Ancak su moleküllerinin, suda eriyen birçok diğer iyonların ve maddelerin termal hareketi çok hızlı olduğu için, bu maddeler "yarık porlar" vasıtasıyla kapillerlerin içi ve dışı arasından kolaylıkla difüze olabilirler.

Endotel hücrelerindeki diğer bir oluşum da çok sayıda bulunan küçük plazmalemmal veziküllerdir. Bunlara *kaveol* da denilir. Kolesterol ve sfingomiyelin



Şekil 16-2 Kapiller duvarın yapısı. Komşu endotel hücreleri arasındaki *hücrelerarası yarığa* dikkat ediniz; birçok suda eriyebilen maddenin kapiller zarlardan bu yarıklar aracılığı ile difüze olduğuna inanılmaktadır. Zardaki küçük girintiler *kaveol* olarak adlandırılmaktadır. Kaveollerin makromoleküllerin hücre zarı boyunca taşınmasını sağladığı düşünülmektedir. Kaveolde kolesterolü polimerize eden kaveolin adlı proteinler bulunmaktadır.

moleküllerinden oluşan ve *kaveolin* denilen protein oligomerlerinden oluşmuş yapılardır. Kaveollerin işlevleri tam olarak açık olmamakla birlikte makromoleküllerin endotel hücreleri boyunca *endositoz* (hücre dışındaki bir materyalin yutulması) ve *transitozuna* yol açtıkları düşünülmektedir. Hücre yüzeyindeki kaveol küçük miktarlardaki plazma veya içinde plazma proteinleri bulunan hücre dışı sıvıyı içine çekmektedir. Bazı veziküllerin Şekil 16-2'de gösterildiği gibi endotel hücresi boyunca dizilip *vezikül kanalları* oluşturdukları da düşünülmektedir.

Bazı Organ Kapillerlerinde Görülen Özel Por Tipleri.

Organların kapillerlerinde bulunan "porlar" organın özgün gereksinimlerini karşılamak üzere farklılıklar gösterebilmektedir. Bunlardan bazıları:

1. *Beyinde* endotel hücreleri arasındaki "sıkı" bağlantılar su, oksijen ve karbondioksit gibi sadece çok küçük moleküllerin beyin dokusuna geçişine izin verir.
2. *Karaciğerde* tamamen tersi bir durum söz konusudur. Kapiller endotel hücreleri arasındaki yarıklar geniş bir açıklık gösterdiği için plazmada erimiş halde bulunan bütün maddeler (plazma proteinleri de dahil olmak üzere) kandan rahatlıkla karaciğer dokularına geçebilir.
3. *Gastrointestinal kapiller zarların porları* kaslardaki ve karaciğerdeki kapiller porlarının arasında bir yerde bulunur.
4. *Böbreğin glomerüler kapillerlerinde* bulunan *fenestra* adı verilen çok sayıda küçük oval pencereler endotel hücrelerini ortadan penetre ederek büyük miktarda maddenin endotel hücreleri arasındaki yarıklardan geçmeden glomerüllerden filtre olmasını sağlar.

Kapillerde Kan Akımı-Vazomosyon

Kan, kapillerlerden genellikle sürekli bir şekilde akmaz. Bunun yerine her saniye veya dakikada bir, aralıklı olarak akar. Bu aralıklı olaya metarteriyollerin ve prekapiller sfinkterlerin (bazen çok küçük arteriyollerin de) aralıklı kasılması anlamına gelen *vazomosyon* adı verilir.

Vazomosyonun Düzenlenmesi. Bugüne kadar yapılan çalışmaların sonuçları metarteriyollerin ve prekapiller sfinkterlerin açılıp kapanma derecesini etkileyen en önemli faktörün, dokudaki *oksijen* konsantrasyonu olduğunu göstermiştir. Doku tarafından oksijen kullanımı fazlaştığında doku oksijen konsantrasyonu normalin altına iner, kan akımına izin veren aralıklı dönemler daha sık görülür ve her bir dönemin süresi uzar. Bu olay dokuya daha fazla miktarda oksijen (aynı zamanda besin

maddeleri) taşınmasını sağlar. Yerel doku kan akımını kontrol eden bu etki ve bunun gibi diğer çok sayıda faktörler Bölüm 17'de tartışılmıştır.

Kapiller Sistemin Ortalama İşlevi

Kapiller sistemdeki kan akımının aralıklı olmasına karşın, dokularda çok sayıda kapiller olduğu için ortalama bir işlevden bahsedilebilir. Bu nedenle, her dokunun kapiller yatağında *ortalama kan akım hızı*, *ortalama kapiller basıncı* ve maddelerin kapillerlerdeki kandan çevre interstisyel sıvıya ortalama geçiş hızından söz edilir. Bu bölümün kalan kısmında bu ortalama değerler dikkate alınacaktır. Ancak ortalama değerlerin gerçekte milyarlarca bağımsız kapillerin işlevi olduğu, herbirinin dokulardaki yerel değişikliklere bağlı olarak aralıklı olarak çalıştığı unutulmamalıdır.

Kan ve İnterstisyel Sıvı Arasında Besinlerin ve Diğer Maddelerin Değişimi

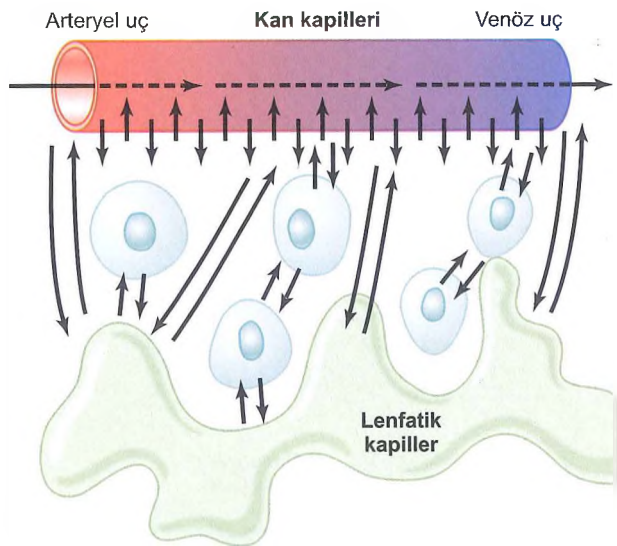
Kapiller Zardan Difüzyon

Maddelerin plazma ile interstisyel sıvı arasındaki geçişini sağlayan en önemli yol *difüzyondur*. Şekil 16-3, kanın kapiller boyunca geçişi sırasında çok sayıda su molekülünün ve çözünmüş maddenin kapiller duvar boyunca ileri-geri difüze olduğunu ve bu sırada interstisyel sıvı ile plazmanın sürekli bir şekilde karıştığını göstermektedir. *Difüzyon su moleküllerinin ve çözünmüş maddelerin termal hareketinden meydana gelmektedir*. Farklı moleküller ve iyonlar önce bir yönde hareket etmekte, daha

sonra farklı yöne hareket etmeye başlayarak rastlantısal bir şekilde her yönde ilerlemektedirler.

Yağda Çözünebilen Maddeler Doğrudan Kapiller Endotel Hücre Zarlarından Difüze Olabilir. Eğer bir madde yağda çözünebilir özellikte ise porlardan geçmek zorunda kalmadan doğrudan kapiller hücre zarından geçebilir. Bu tür maddeler arasında özellikle *oksijen* ve *karbondioksit* sayılabilir. Bu maddeler kapiller zarın bütün alanlarından geçebildiği için kapiller zarında taşınma hızları sodyum iyonları ve glikoz gibi yağda çözünmeyen birçok maddeye göre çok daha fazladır.

Suda Çözünen, Yağda Çözünmeyen Maddeler Sadece Kapiller Zardaki Hücrelerarası Porlardan Difüze Olabilir. Dokunun ihtiyacı olan birçok madde suda çözünebilir özellik gösterdiği için endotel hücrelerinin lipit özellikteki zarlarından geçemez. Bu tür maddeler arasında *su moleküllerinin* kendisi, *sodyum iyonları*, *klor iyonları* ve *glikoz* sayılabilir. Endotel hücreleri arasındaki yarıkların kapiller yüzey alanının 1/1000'inden daha fazla yer tutmamasına karşın, yarıklardaki moleküllerin termal hareketi çok fazla olduğu için bu çok küçük alan bile su ve suda çözünebilir maddelerin önemli oranda yarık-porlardan difüze olabilmesine olanak verir. *Su moleküllerinin kapiller zardan difüzyonunun, kapillerden doğrusal bir şekilde akan plazmanın akış hızından 80 kat fazla olması bu maddelerin difüzyon hızı hakkında fikir verebilir*. Yani plazmanın tüm kapiller boyunca ilerlemeden önce plazmanın su kısmının interstisyel sıvının suyu ile 80 kez değişmektedir.



Şekil 16-3 Sıvı moleküllerinin ve çözünmüş maddelerin kapiller ve interstisyel sıvı boşlukları arasındaki difüzyonu.

Porlardan Geçişte Molekül Büyüklüğünün Etkisi. Kapillerlerdeki hücrelerarası yarık-porların genişliği 6-7 nanometredir. Bu genişlik, kapiller porlardan geçen en küçük molekül olan su molekülünden 20 kat daha büyüktür. Diğer taraftan, plazma proteinlerinin çapı porların genişliğinden biraz daha büyüktür. Sodyum iyonları, klor iyonları, glikoz ve üre gibi diğer moleküllerin çapı bu iki örneğin ortasında yer almaktadır. Bu nedenle değişik maddelerin kapiller por geçirgenlikleri molekül çaplarına göre değişmektedir.

Tablo 16-1, kapiller zardan en fazla geçiş yapan maddeler için iskelet kasındaki kapiller porların göreceli geçirgenliklerini göstermektedir. Tabloda glikoz molekülünün geçirgenliği su molekülüne göre 0,6 kat olarak görülürken, albumin molekülünün geçirgenliği çok az, suya geçirgenliğin 1000 de 1'i kadar gözükmektedir.

Bu konuda dikkat edilmesi gereken nokta, değişik doku kapillerlerinin geçirgenlik özelliklerinin de çok farklı olabileceğidir. Örneğin, karaciğer kapiller sinüzoidlerinin geçirgenliği çok fazla olduğundan plazma

Tablo 16-1 Farklı Büyüklükteki Moleküllerin Kas Kapiller Porlarındaki Göreceli Geçirgenlikleri

Madde	Molekül Ağırlığı	Geçirgenlik
Su	18	1,00
NaCl	58,5	0,96
Üre	60	0,8
Glikoz	180	0,6
Sukroz	342	0,4
İnülin	5.000	0,2
Miyoglobin	17.600	0,03
Hemoglobin	68.000	0,01
Albumin	69.000	0,001

Veriler Pappenheimer JR: Passage of molecules through capillary walls. Physiol Rev 33:387, 1953'den alınmıştır.

proteinleri bile, su ve diğer maddeler gibi kapiller duvarı kolaylıkla geçebilmektedir. Ayrıca böbrek glomerüler kapillerlerinin su ve elektrolitlere geçirgenliği, kas kapillerleri ile karşılaştırıldığında 500 kat daha fazla olmakla beraber glomerül ve kas kapillerlerinin proteine geçirgenliği yaklaşık aynıdır. Bazı dokuların geçirgenliğinin diğerlerinden neden daha fazla olduğu bu bölümün ilerleyen kısımlarında daha net bir şekilde anlaşılabilecektir. Buna örnek olarak karaciğerde, kan ve karaciğer parenkim hücreleri arasında büyük miktarda görülen madde alışverişi veya böbreğin idrar oluşumu için bol sıvı filtrasyonuna ihtiyacı gösterilebilir.

Konsantrasyon Farkının Kapiller Zar Boyunca Görülen Net Difüzyona Etkisi. Bir maddenin herhangi bir zar boyunca "net" difüzyon hızı zarın iki tarafındaki konsantrasyon farkları ile doğru orantılıdır. Bu olay, kapiller zarın iki tarafındaki konsantrasyon farkı ne kadar büyükse zarın bir tarafına doğru net madde hareketinin de o kadar büyük olacağını gösterir. Normalde kandaki oksijen konsantrasyonu interstisyel sıvıdan daha büyüktür. Bu nedenle büyük miktarda oksijen kandan interstisyel sıvıya geçebilir. Bunun aksine, karbondioksitin dokularda kana göre daha yüksek konsantrasyonda olması karbondioksitin dokulardan uzaklaştırılarak kana geçmesini sağlar.

Dokuların beslenmesi için önemli olan birçok maddenin kapiller zar boyunca difüzyon hızı çok fazla olduğu için küçük bir konsantrasyon farkı bile plazma ve interstisyel sıvı arasında normalden fazla madde geçişi için yeterli olur. Örneğin, kapillerlerin hemen dışındaki interstisyel sıvının oksijen konsantrasyonu olasılıkla kan plazmasındaki konsantrasyonundan çok az oranda azdır. Ancak bu fark bile doku metabolizması için gerekli olan bütün oksijenin kandan interstisyel aralığa geçmesi için

yeterlidir. Bu oran vücut aktifken dakikada birkaç litre oksijen geçişine neden olabilir.

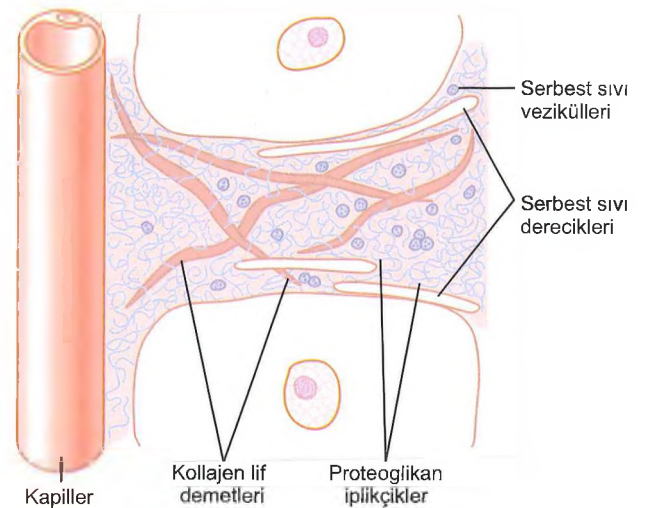
İnterstisyum ve İnterstisyel Sıvı

Vücudun toplam hacminin yaklaşık altıda birini *interstisyum* olarak adlandırılan hücrelerarası boşluk oluşturmaktadır. Bu boşluklardaki sıvıya *interstisyel sıvı* adı verilir.

İnterstisyumun yapısı Şekil 16-4'te gösterilmiştir. İnterstisyum iki temel tip katı yapı içermektedir. (1) *kollajen lif demetleri* ve (2) *proteoglikan iplikçikler*. Kollajen lif demetleri interstisyum içinde uzun mesafeler boyunca uzanır. Bunlar çok sağlamdır ve bu nedenle dokuların sıkılığını yani gerilme kuvvetinin büyük bir kısmını sağlayan yapılardır. Diğer taraftan proteoglikan iplikçikler yüzde 98'i *hyalüronik asit*, yüzde 2'si proteinden oluşan, çok ince kıvrık moleküllerdir. Bu moleküller o kadar incedir ki ışık mikroskobu ile görülemezler hatta elektron mikroskobu ile bile gösterilmeleri zordur. Bunlar çok ince retiküler iplikçiklerden oluşan ve "fırça-kılı" olarak adlandırılan bir yapı oluştururlar.

İnterstisyel "Jel". İnterstisyumdaki sıvı, filtrasyon veya difüzyon yolu ile kapillerlerden gelmektedir. Proteinler kapiller porlardan kolaylıkla dışarı çıkamadığı için interstisyel sıvının içeriği, proteinleri çok daha az miktarda içermesi dışında plazma ile aynıdır. İnterstisyel sıvı proteoglikan iplikçiklerin arasındaki çok küçük boşluklar içinde hapis olmuş durumdadır. Proteoglikan iplikçikler ve onların içinde hapis olmuş sıvı, *jel* özelliği gösterdiği için *doku jeli* olarak adlandırılmaktadır.

Proteoglikan iplikçiklerin fazla sayıda olması nedeniyle *sıvının doku jeli içinden akması* zordur. Bunun



Şekil 16-4 İnterstisyumun yapısı. Proteoglikan iplikçikler kollajen lif demetlerinin arasını doldurmaktadır. Serbest sıvı vezikülleri ve küçük miktarda serbest sıvı birikintileri görülmektedir.

yerine sıvı başlıca jelden difüzyona uğrar. Yani, büyük sayıdaki moleküllerin beraberce hareket etmesinden çok moleküllerin kinetik hareketliliği nedeniyle bir yerden diğer yere doğru hareket eder.

Jeldaki difüzyon serbest sıvıdaki difüzyonun yaklaşık yüzde 95-99'u hızdadır. Kapillerler ile hücreler arasındaki kısa mesafede görülen bu difüzyon sadece su moleküllerinin değil elektrolitler, hücresel atıklar, oksijen, karbondioksit gibi çeşitli maddelerin de interstisyumdan hızlı bir şekilde geçişini sağlar.

İnterstisyumdaki "Serbest" Sıvı. Her ne kadar normalde interstisyumdaki sıvının tamamına yakını doku jeli içinde hapis olmuş durumda ise de, proteoglikan iplikçiklerden bağımsız, bu nedenle de *serbest olarak akabilen küçük sıvı vezikülleri* ve *sıvı dereciklerine* rastlanabilir. Dolaşıma bir boya enjekte edildiğinde bu boyanın interstisyum boyunca ilerleyerek hücrelerin yüzleri ve kollajen lifler boyunca uzanan küçük sıvı birikintilerine ulaştığı görülür.

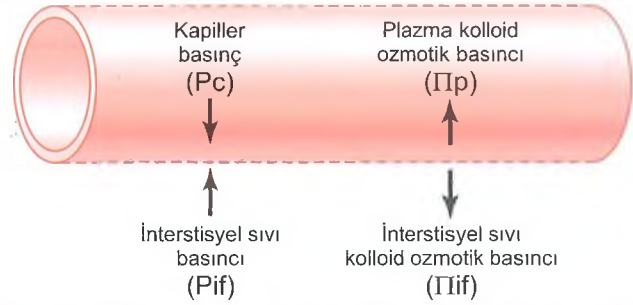
Normal dokulardaki "serbest" sıvı miktarı azdır ve genellikle yüzde 1'i geçmez. Ancak dokuda *ödem* gelişirse bu *serbest sıvı derecikleri* ve *veziküller anormal bir şekilde genişleyerek*, sıvının yarısı veya yarıdan fazlası proteoglikan iplikçiklerden bağımsız olarak akan sıvı haline gelebilir.

Kapillerden Sıvı Filtrasyonu Hidrostatik ve Kolloid Ozmotik Basınçlar ile Kapiller Filtrasyon Sabiti Tarafından Belirlenir

Kapillerler içindeki basınç, sıvı ve içinde çözünen maddelerin kapiller porlardan geçerek interstisyel aralığa geçmesini sağlar. Bu olaya zıt olarak, plazma proteinleri tarafından meydana getirilen ozmotik basınç (*kolloid ozmotik basınç* olarak da adlandırılır) sıvıların interstisyel alanlardan kana ozmoz yolu ile geçişini sağlar. Bu ozmotik basınç, önemli miktarda sıvı hacminin kandan interstisyel alana kaybını engeller.

Aynı şekilde önemli olan bir diğer sistem de interstisyel alanlara sızan küçük miktarlardaki proteinlerin dolaşıma geri döndürülmesini sağlayan *lenfatik sistem*dir. Bu bölümün kalan kısımlarında bu etkilerin plazma ve interstisyel sıvı hacimlerini nasıl kontrol ettiği tartışılacaktır.

Kapiller Zardan Sıvı Geçişini Hidrostatik ve Kolloid Ozmotik Güçler Belirler. Şekil 16-5 sıvının kandan interstisyel sıvıya doğru mu yoksa ters yönde mi akacağını belirleyen dört ana gücü göstermektedir. Bu güçlere ilk defa bu dört ana etkenin önemini gösteren fizyoloğun anısına "Starling güçleri" adı verilir. Bu güçler:



Şekil 16-5 Zardaki porlar yoluyla sıvının kapiller zardan dışarı veya içeri itilmesine etkili olan sıvı basıncı ve kolloid ozmotik basınç güçleri.

1. *Kapiller basınç (Pc)*, sıvıyı kapiller zardan dışarıya doğru iten güç.
2. *İnterstisyel sıvı basıncı (Pif)*, pozitif olduğu zaman sıvıyı interstisyumdan kapiller zardın içine iten, negatif olduğu zaman ise ters yönde hareketlendiren güç.
3. *Plazma kolloid ozmotik basıncı (Πp)*, kapiller zardan içeriye doğru sıvı ozmozuna neden olan güç.
4. *İnterstisyel sıvı kolloid ozmotik basıncı (Πif)*, sıvının kapiller zardan dışarı ozmozunu sağlayan güç.

Eğer bu güçlerin toplamı yani net *filtrasyon basıncı* pozitif ise kapillerlerden net sıvı *filtrasyonu* olacaktır. Eğer Starling güçlerinin toplamı negatif ise interstisyel alandan doku içine net sıvı *emilimi* meydana gelecektir. Net filtrasyon basıncı (NFP) aşağıdaki gibi hesaplanır:

$$NFP = Pc - Pif - \Pi p + \Pi if$$

Daha sonra tartışılacağı gibi, NFP normal durumlarda az da olsa pozitif bir değere sahiptir. Bu nedenle, birçok organda kapillerlerden interstisyel alana net sıvı filtrasyonu görülür. Bir dokudaki net sıvı filtrasyon oranını belirleyen faktörlerden biri de kapillerlerin sayısı ile birlikte bu kapillerlerin porlarının çapı ve sayısıdır. Bu faktörlerin tümü genel olarak *kapiller filtrasyon sabiti* (K_f) olarak adlandırılırlar. Bu nedenle K_f belirli bir NFP altında kapillerlerin suyu filtre etme kapasitesi olarak düşünülebilir ve genellikle ml/dakika/mm Hg net filtrasyon basıncı olarak ifade edilir.

Bu nedenle kapiller sıvı filtrasyon hızı şu şekilde belirlenir:

$$\text{Filtrasyon} = K_f \times NFP$$

Bundan sonraki paragraflarda her bir gücün kapiller sıvı filtrasyonu üzerindeki etkisi detaylı olarak tartışılacaktır.

Kapiller Hidrostatik Basınç

Kapiller hidrostatik basıncı ölçmek için çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Bunlar: (1) *kapillerin doğrudan mikropipetle kanüle edilerek*, ortalama kapiller basıncın iskelet

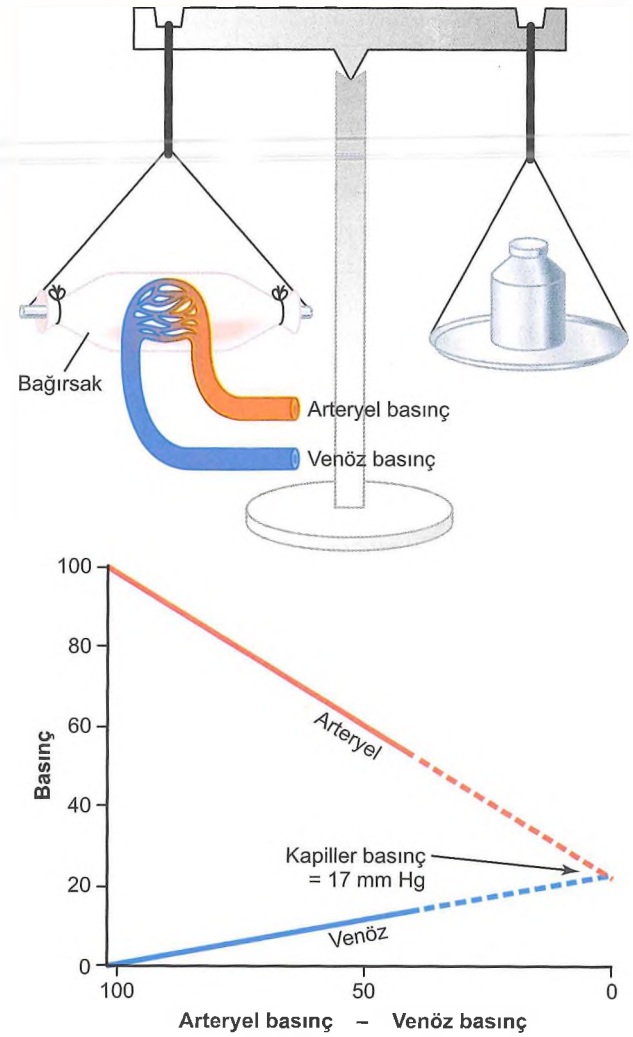
kası ve bağırsak gibi dokularda yaklaşık olarak 25 mm Hg olarak ölçüldüğü ve (2) *kapiller basıncının fonksiyonel olarak dolaylı yolla ölçülüp* bu dokularda yaklaşık 17 mm Hg olarak saptandığı yöntemlerdir.

Kapiller Basıncın Mikropipet Yöntemi ile Ölçümü. Kapiller basıncı kanülasyon yöntemi ile ölçmek için mikroskopik bir cam pipet doğrudan kapillerin içine sokulur ve basınç uygun bir mikromanometre sistemi ile kaydedilir. Bu yöntem kullanılarak hayvan dokularında ve insan tırnak dibindeki büyük kapillerlerde ölçümler yapılmıştır. Bu ölçümler ile kapillerlerin arteryel uçlarında 30-40 mm Hg, venöz uçlarında 10-15 mm Hg, orta kısımlarında ise yaklaşık 25 mm Hg basınç değerleri elde edilmiştir. Böbreklerin *glomerül kapillerleri* gibi bazı kapillerde mikropipet yöntemi ile ölçülen basınçlar çok daha yüksektir. Buralarda ortalama 60 mm Hg basınç değerleri ölçülebilmektedir. Diğer taraftan, böbreklerin *peritübül kapillerinde* ortalama hidrostatik basınç sadece 13 mm Hg'dır. Bu bulgular kapiller hidrostatik basıncın dokulara ve fizyolojik koşullara göre oldukça farklı olabileceğini göstermektedir.

Kapiller Basıncın İzogravimetrik Yöntem ile Dolaylı Yolla "İşlevsel" Ölçümü. Şekil 16-6, kapiller basıncın dolaylı olarak, *izogravimetrik* yöntem ile ölçümünü göstermektedir. Şekil, gravimetrik bir teraziye yerleştirilen bağırsak bölümünü göstermektedir. Bağırsak duvarındaki kan damarları yoluyla perfüze edilmiştir. Arteryel basınç azaltıldığında buna bağlı olarak kapiller basınçta da azalma meydana gelmekte ve bu olay plazma proteinlerinin ozmotik basıncı nedeniyle bağırsak duvarından sıvı emilimine izin vererek bağırsak ağırlığını azaltmaktadır. Sonuçta terazinin ibresinde ani bir değişme görülmektedir. Bağırsak ağırlığında meydana gelen bu azalmayı engellemek için arter basıncında azalma ile meydana gelen değişikliği kompanse edecek oranda venöz basınç artırılmaktadır. Diğer bir deyişle, arter basıncı azaltılıp venöz basınç artırılırken kapiller basınç sabit kalmaktadır (organ ağırlığında değişim olmadığı için).

Şeklin aşağı bölümünde bağırsak ağırlığındaki değişimleri tamamen etkisiz hale getiren arteryel ve venöz basınç değişiklikleri gösterilmiştir. Arteryel ve venöz çizgiler birbirini 17 mm Hg değerinde kesmektedir. Bu nedenle, kapiller basıncın 17 mm Hg düzeyinde olması gerekir. Aksi takdirde kapiller duvar boyunca sıvı filtrasyonu veya emilimi görülecektir. Sonuç olarak, bu dokuda "işlevsel" kapiller basınç değeri ortalama 17 mm Hg olarak ölçülmektedir.

Kapillerlerden içeri veya dışarı sıvı geçişine neden olan tüm güçlerin ortalama dengesini gösteren izogravimetrik yöntemin kapiller basıncın mikropipet ile doğrudan ölçülmesi yöntemine göre daha düşük değerler verdiği açıktır. Bunun başlıca nedeni birçok dokuda kapiller sıvı filtrasyonunun, sıvı geriemiimi tarafından tam olarak dengelenmemiş olmasıdır. Birçok dokuda geriemiilen



Şekil 16-6 Kapiller basıncın ölçümünde izogravimetrik yöntem.

miktara göre daha fazla filtre edilen sıvı, lenf damarları tarafından ortamdaki uzaklaştırılmaktadır. Böbreklerin glomerül kapillerlerinde sürekli olarak çok yüksek miktarlarda, yaklaşık 125 ml/dakika, sıvı filtre edilmektedir.

İnterstiyel Sıvı Hidrostatik Basıncı

İnterstiyel sıvı hidrostatik basıncını ölçen çeşitli yöntemler dokuya ve kullanılan ölçüm yöntemine bağlı olarak hafifçe farklı sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Gevşek bir doku olan ciltaltı dokusunda farklı yöntemlerle yapılan ölçümlerde genellikle interstiyel sıvı basıncı atmosfer basıncından birkaç mmHg daha düşük bulunmuştur. Bu değerler *negatif interstiyel sıvı basıncı* olarak adlandırılmıştır. Böbrekler gibi kapsül ile çevrili diğer organlarda ise interstiyel basınç *pozitif* (atmosfer basıncından daha yüksek) bulunmaktadır. En sık kullanılan yöntemler arasında (1) mikropipet kullanılarak dokuların doğrudan kanülasyonu, (2) delikli kapsüllerin dokuya implante edilmesi yöntemi ile basıncın ölçümü, ve (3) doku içine yerleştirilmiş pamuk fitiller aracılığı ile basıncın ölçülmesi sayılabilir.

Mikropipet Kullanılarak İnterstisyel Sıvı Basıncının Ölçülmesi. Kapiller basıncı ölçmek için kullanılan mikropipetin benzeri, interstisyel sıvı basıncının ölçümünde de kullanılabilir. Mikropipetin ucu yaklaşık 1 mikrometre çapında olmakla birlikte bu çap interstisyumdaki proteoglikan iplikçiklerin arasındaki boşluklardan en az 20 kat daha büyüktür. Bu nedenle, ölçülen basınç olasılıkla serbest sıvı topluluklarının basıncıdır.

Mikropipet yöntemi kullanılması ile elde edilen ilk ölçümler -1 ile +2 mm Hg arasında değişmiş ancak genellikle hafifçe pozitif değerler bulunmuştur. Bu ölçüm yöntemi ile deneyim kazanıldıkça ortalama değerlerin -2 mm Hg düzeyinde olduğu, deri gibi *gevşek* dokularda ise atmosfer basıncından biraz daha düşük değerler bulunduğu ortaya çıkmıştır.

Implante Edilmiş Perfore Kapsüllerde İnterstisyel Serbest Sıvı Basıncının Ölçümü. Bu yöntemde çapı 2 cm olan kapsüller ile yapılan ölçümler normal *gevşek* derialtı dokularda -6 mm Hg gibi bir değerin bulunmasını sağlamıştır. Ancak daha küçük kapsüller ile yapılan ölçümler mikropipet yöntemi ile yapılan ölçümlere benzer şekilde -2 mm Hg değerine yakın değerlerin bulunmasına yol açmıştır.

Sıkıca Sarılıp Kapıtılmış Dokulardaki İnterstisyel Sıvı Basıncı

Beynin etrafındaki kafatası, böbrekleri saran fibröz kapsül, kasların çevresindeki fibröz kılıf, gözdeki sklera örneklerinde olduğu gibi vücuttaki bazı dokular sıkı bir kılıf ile kaplanmıştır. Bu organların çoğunda ölçüm yöntemi ne olursa olsun interstisyel sıvı basıncı genellikle pozitif olarak bulunmaktadır. Ancak bu interstisyel sıvı basınçları çoğu kez çevrelerindeki dokuların basınçlarından daha az olarak bulunmaktadır. Örneğin, bir hayvanda beyni saran beyin-omurilik sıvısının basıncı yaklaşık +10 mm Hg değerinde iken *beyin interstisyel sıvı basıncı* +4 ile +6 mm Hg arasında değişmektedir. Böbreklerde, böbrekleri çevreleyen kapsül basıncı ortalama +13 mm Hg düzeyinde iken bulunan *interstisyel sıvı basınçları* +6 mm Hg civarındadır. Eğer deri üzerindeki basıncın atmosfer basıncına eşit olduğu yani "sıfır basınç" olduğu düşünülürse genel bir kural olarak, normal interstisyel basıncın dokunun çevresindeki basınca göre birkaç milimetre civa daha negatif olduğu söylenebilir.

Gevşek Derialtı Dokusundaki Gerçek İnterstisyel Sıvı Basıncı Atmosfer Basıncından Düşük Mü?

İnterstisyel sıvı basıncının birçok dokuda atmosfer basıncından düşük olduğu kavramı, klinik gözlemler nedeniyle başlamıştır; çünkü bu gözlemler interstisyel sıvı basıncının her zaman pozitif olduğu şeklindeki daha önceki kavramla açıklanamamıştır. Bu gözlemlerden bazıları şöyledir:

1. Eğer bir deri grefti vücudun içbükey bir yüzeyine yerleştirilecek olursa (örneğin gözün çıkarılmasından sonra göz çukuruna) deri yerleştirilen yere yapışmadan

önce greftin altına sıvı birikmesi görülür. Buna ilave olarak deri kısılma gösterir ve konkav durumdan uzaklaşmaya çalışır. Ancak, derinin altında gelişen negatif güç içeriye doğru sıvı emilimine neden olurken deriyi tekrar konkav hale getirir.

2. Skrotum, aksiller boşluk, gözkapağının alt kısmı gibi gevşek derialtı dokuya büyük miktarlarda sıvı enjekte etmek için 1 mm Hg pozitif basınçtan daha azı yeterlidir. Bu alanlara enjeksiyon yapıldığında normalde interstisyel boşlukta bulunan sıvı miktarından 100 kat daha fazla miktarda sıvı girebildiği halde pozitif basınç artışı yaklaşık 2 mm Hg düzeyini aşmamaktadır. Bu gözlemlerin önemi, sağlam interstisyel lifler içermeyen dokuların sıvı birikimini engelleyemediğini göstermesidir. Bu nedenle, böyle bir sıvı birikimini engelleyen kompiyans sisteminin düşüklüğü gibi başka mekanizmalar bulunmalıdır.
3. Çevresindeki interstisyel sıvılar ile dinamik bir denge halinde bulunan birçok doğal vücut boşluğundaki serbest sıvının basıncı negatif olarak ölçülmüştür. Bunlardan bazıları:
İntraplevral boşlukları: -8 mm Hg
Eklem sinovyal boşluğu: -4 ile -6 mm Hg
Epidural boşluk: -4 ile -6 mm Hg.
4. İnterstisyel sıvı basıncının ölçümünde kullanılan implante kapsül yöntemi bu basınçta meydana gelen dinamik değişiklikleri kaydetmek için kullanılabilir. Tahmin edilebileceği gibi bu değişiklikler (1) arter basıncının artması veya azalması, (2) çevre doku boşluklarına sıvı enjeksiyonu veya (3) konsantre kolloid ozmotik bir maddenin doku boşluklarından sıvı absorbe etmesi için kana enjekte edilmesi gibi durumlarda ortaya çıkabilir. Bu dinamik değişiklikler kapsül basıncı gerçek interstisyel basınç ile dengelenmeden bu kadar hassas bir şekilde ölçülemez.

Özet-Gevşek Derialtı Dokusundaki Ortalama Negatif İnterstisyel Sıvı Basıncı. Yukarıda değinilen farklı yöntemler birbirine yakın değerler vermekle birlikte birçok fizyolog arasındaki genel düşünce, *gevşek* ciltaltı dokusundaki gerçek interstisyel sıvı basıncının atmosfer basıncından biraz daha düşük olduğudur. Ortalama basınç olarak kabul edilen değer yaklaşık -3 mm Hg'dır.

Negatif İnterstisyel Sıvı Basıncının Temel Nedeni Lenfatik Sistemin Pompalama Yeteneğidir

Lenfatik sistem bu bölümün daha sonraki kısımlarında tartışılacak olmakla beraber bu sistemin interstisyel sıvı basıncının belirlenmesindeki temel rolünü anlamak zorundayız. Lenfatik sistem fazla sıvıyı, protein moleküllerini, yıkım ürünlerini ve doku aralığındaki diğer maddeleri ortadan kaldırarak "temizleyici" bir sistem olarak

işlev görmektedir. Normalde sıvı terminal lenf kapillerlerine girdiğinde lenf damarı duvarı birkaç saniye süreyle otomatik olarak kasılmakta ve sıvıyı kan dolaşımına pompalamaktadır. Bu işlemlerin sonucunda interstisyel sıvıda negatif basınç oluşmaktadır.

Plazma Kolloid Ozmotik Basıncı

Plazmadaki Proteinler Kolloid Ozmotik Basınca Neden Olur. Bölüm 4'deki temel tartışmada sadece yarı geçirgen bir zarın porlarından geçemeyen molekül veya iyonların ozmotik basınç oluşturabileceği belirtilmişti. Proteinler kapiller zarın porlarını rahatlıkla geçemeyen çözünmüş maddeler oldukları için, kapiller zarın iki tarafındaki ozmotik basınçlardan sorumlu olan maddelerdir. Bu ozmotik basıncı, hücre zarında görülen ozmotik basınçtan ayırmak için *kolloid ozmotik basınç* veya *onkotik basınç* olarak adlandırırız. "Kolloid" terimi bir protein çözeltisinin gerçek moleküler çözelti olmasına karşın kolloid çözeltiye benzetilmesinden kaynaklanmaktadır.

Plazma Kolloid Ozmotik Basıncın Normal Değerleri.

Normal bir insanın plazmasındaki kolloid ozmotik basınç değeri yaklaşık 28 mm Hg düzeyindedir. Bunun 19 mm Hg'sı çözünmüş haldeki proteinlerden, 9 mm Hg'sı ise proteinlerin *Donnan etkisi* ile tutmuş olduğu sodyum, potasyum ve diğer katyonlardan kaynaklanmaktadır.

Farklı Plazma Proteinlerinin Kolloid Ozmotik Basınca Etkisi.

Plazma proteinleri, ortalama molekül ağırlığı 69.000 olan albümin, 140.000 olan globulin ve 400.000 olan fibrinojen proteinlerinin bir karışımıdır. Yani 1 gram globulindeki molekül sayısı, 1 gram albüminin molekül sayısının yaklaşık yarısı kadardır. Öte yandan 1 gram fibrinojen, 1 gram albüminin molekül sayısının altıda birini içerir. Bölüm 4'de bahsedilen ozmotik basınç konusunda da tartışıldığı gibi ozmotik basınç erimiş haldeki moleküllerin kütlesi tarafından değil *moleküllerin sayısı* tarafından belirlenmektedir. Moleküller, kütleleri değil sayıları bakımından değerlendirildiğinde, aşağıdaki tablo normal plazmada farklı tiplerdeki proteinlerin göreceli kütesel konsantrasyonları ile buna bağlı olarak toplam plazma kolloid ozmotik basınca yaptıkları katkıyı göstermektedir.

	g/dl	ITp (mm Hg)
Albümin	4,5	21,8
Globulinler	2,5	6,0
Fibrinojen	0,3	0,2
Toplam	7,3	28,0

Yani, plazma toplam kolloid ozmotik basıncının yaklaşık yüzde 80'i albümin fraksiyonundan, yüzde 20'si globulinlerden kaynaklanırken fibrinojenin katkısı önemsizdir. Dolayısıyla, kapiller ve doku sıvı dinamikleri açısından özellikle önemli olan albümindir.

İnterstisyel Sıvının Kolloid Ozmotik Basıncı

Her ne kadar ortalama kapiller bir porun büyüklüğü plazma proteinlerinin büyüklüğünden daha küçük ise de, bu bütün porlar için geçerli değildir. Bu nedenle, küçük miktarda da olsa, plazma proteinleri porlardan interstisyel aralığa porlar ve transitoz ile küçük veziküllere geçerler.

İnterstisyel sıvının tümündeki (ortalama 12 litre) toplam protein miktarı plazmanın içindeki toplam miktardan daha büyüktür. Bunun nedeni interstisyel sıvı hacminin plazmaya göre 4 kat daha fazla olmasıdır. Bu durumda interstisyel sıvıdaki ortalama protein *konsantrasyonu* genellikle plazmadakinin yüzde 40'ı veya 3 gr/dl kadardır. Bu miktardaki proteinin meydana getirdiği ortalama interstisyel sıvı kolloid ozmotik basınç değeri yaklaşık olarak 8 mm Hg'dır.

Kapiller Zardan Sıvı Hacmi Değişimi

Kapiller zarda görülen sıvı hareketini etkileyen çeşitli faktörler bilindiğine göre bunları birarada düşünerek normal kapillerlerin plazma ile interstisyel sıvı arasındaki normal sıvı değişimini nasıl devam ettirdiğini görebiliriz.

Kapillerlerin arter uçlarındaki ortalama basınç venöz uca göre yaklaşık 15-25 mm Hg daha büyüktür. Bu fark nedeni ile sıvı kapillerlerin arter uçlarından "filtre" olurken venöz uçlardan kapiller içine geri emilmektedir. Böylece, küçük bir miktar sıvı, kapillerlerin arter uçlarından venöz uçlarına doğru doku içinde "akmaktadır". Bu akımın dinamiği aşağıdaki şekildedir.

Kapillerin Arteriyel Ucunda Filtrasyona Neden Olan Güçlerin Analizi. Kapiller zarın *arteriyel ucunda* etkili olarak kapiller zarda harekete neden olan ortalama güçler aşağıda belirtilmiştir.

	mm Hg
Sıvıyı dışarıya doğru iten güçler:	
Kapiller basınç (kapillerin arteriyel ucu)	30
Negatif interstisyel serbest sıvı basıncı	3
İnterstisyel sıvı kolloid ozmotik basıncı	8
DIŞARIYA DOĞRU OLAN GÜÇLERİN TOPLAMI	41
Sıvıyı içeriye doğru iten güçler:	
Plazma kolloid ozmotik basıncı	28
İÇERİYE DOĞRU OLAN GÜÇLERİN TOPLAMI	28
Güçlerin toplamı:	
Dışarı	41
İçeri	28
NET DIŞARIYA DOĞRU GÜÇ (ARTERYEL UÇTA)	13

Kapillerin arteriyel ucundaki güçlerin toplamı 13 mm Hg'lık *net filtrasyon basıncı* ile sıvıyı kapiller porlarından damar dışına doğru hareket ettirmektedir.

Bu 13 mm Hg'lık filtrasyon basıncı kanın kapillerlerden her geçişinde akan kan plazmasının yaklaşık 1/200'ünün kapillerlerin arteryel ucundan çıkarak interstiyel aralığa filtre olmasına neden olur.

Kapillerin Venöz Ucunda Görülen Geriemilimin Analizi. Kapillerlerin venöz ucundaki basıncın düşük olması güç dengesinin aşağıda gösterildiği gibi emilim tarafına doğru kaymasına neden olur.

	mm Hg
Sıvıyı içeriye doğru iten güçler:	
Plazma kolloid ozmotik basıncı	28
İÇERİYE DOĞRU OLAN GÜÇLERİN TOPLAMI	28
Sıvıyı dışarıya doğru iten güçler:	
Kapiller basınç (kapillerin venöz ucunda)	10
Negatif interstiyel serbest sıvı basıncı	3
İnterstiyel sıvı kolloid ozmotik basıncı	8
DIŞARIYA DOĞRU OLAN GÜÇLERİN TOPLAMI	21
Güçlerin toplamı:	
İçeri	28
Dışarı	21
NET İÇERİYE DOĞRU GÜÇ	7

Yani sıvıyı kapiller içine iten güç (28 mm Hg) interstiyel geri emilim gücünden (21 mm Hg) daha büyüktür. 7 mm Hg'lık fark kapillerlerin venöz uçlarındaki geriemi- lim basıncıdır. Bahsedilen geriemi- lim basıncıdır. Filtrasyon basıncına göre oldukça düşüktür. Ancak venöz kapiller- lerin arteryel kapillerlere göre sayıca daha fazla ve daha geçirgen olduğu hatırlanmalıdır. Bu nedenle, sıvının içe- riye hareketini sağlamak için daha az basınca ihtiyaç vardır.

Geriemi- lim basıncı kapillerlerin arteryel uçlarından filtre olan sıvının yaklaşık onda dokuzunun venöz uçları- dan geriemi- limi sağlar, geriye kalan sıvı lenf damarları içine akar ve dolaşım kanına döner.

Kapiller Değişimde Starling Dengesi

Ernest H. Starling'in yüzyıl önce belirttiği gibi normal koşullar altında, kapillerlerin arteryel ucundan dışarı filtre edilen sıvı miktarı ile emilim yoluyla dolaşıma geri dönen sıvı arasında eşite yakın bir denge vardır. Az mik- tarda da olsa eşitsizliğe neden olan sıvı ise lenfatikler yolu ile dolaşıma geri döner.

Aşağıdaki tablo Starling dengesinin prensiplerini gös- termektedir. Bu tabloda kapillerlerin arteryel ve venöz uçları arasındaki basınçlar ortalama bir değer olan işlevsel kapiller basınç olarak kabul edilmiştir. Bu değer 17,3 mm Hg olarak hesaplanmıştır.

	mm Hg
Sıvıyı dışarıya doğru iten ortalama güçler:	
Ortalama kapiller basınç	17,3
Negatif interstiyel serbest sıvı basıncı	3,0
İnterstiyel sıvı kolloid ozmotik basıncı	8,0
DIŞARIYA DOĞRU GÜÇLERİN TOPLAMI	28,3
Sıvıyı içeriye doğru iten ortalama güçler:	
Plazma kolloid ozmotik basıncı	28,0
İÇERİYE DOĞRU GÜÇLERİN TOPLAMI	28,0
Güçlerin toplamı:	
Dışarı	28,3
İçeri	28,0
NET DIŞARIYA DOĞRU GÜÇ	0,3

Toplam kapiller dolaşım için toplam dışarı iten güçler ile (28,3 mm Hg) toplam içeri iten güçler (28,0 mm Hg) arasında dengeye yakın bir duruma ulaşmış olduk. Güçler arasında görülen küçük miktardaki eşitsizlik (0,3 mm Hg) interstiyel alana filtrasyon ile geriemi- len miktara göre daha fazla sıvı girmesine neden olur. Filtrasyondaki bu faz- lılığa *net filtrasyon* adı verilir ve sıvının lenfatikler yoluyla dolaşıma geri dönmesini sağlar. Böbrekler hariç *bütün vücuttaki* normal filtrasyon hızı sadece 2 ml/dak'dır.

Filtrasyon Katsayısı. Önceki örnekte kapiller zarda 0,3 mm Hg düzeyinde görülen güçler arasındaki net den- gesizlik bütün vücutta dakikada 2 ml net sıvı filtrasyo- nuna neden olmaktadır. Bu değer her bir milimetre civa dengesizlik için düşünülürse tüm vücut için net filtras- yonun bir milimetre civa basınç farkı için dakikada, 6,67 mililitre olduğu hesaplanabilir. Bu değer tüm vücut kapil- ler *filtrasyon katsayısı* olarak adlandırılmaktadır.

Filtrasyon katsayısı vücudun değişik kısımları için daki- kada, her bir milimetre civa için, 100 gram doku başına filtrasyon hızı olarak da ifade edilebilir. Bu durumda filt- rasyon katsayısının ortalama bir dokuda yaklaşık olarak 0,01 ml/dak/mm Hg/100 gr doku olduğu görülür. Dokular arasında kapiller sistemlerdeki büyük farklılıklar nedeni ile filtrasyon katsayısı farklı dokularda yüz kata kadar deği- şiklikler gösterebilir. Beyin ve kas dokusunda bu değerler çok küçük iken derialtı dokusunda ortalama bir değerde, bağırsakta fazla, porların sayıca fazla ve geniş olduğu karaciğer ve böbrek glomerüllerinde ise çok yüksektir. Bu nedenle, proteinlerin kapiller zarından geçirgenlikleri de çok fazla değişiklik göstermektedir. Kas dokusu interstis- yumundaki protein konsantrasyonu yaklaşık 1,5 gr/dl iken derialtı dokuda 2 gr/dl, ince bağırsakta 4 gr/dl, karaciğerde ise 6 gr/dl düzeyindedir.

Güçlerdeki Anormal Dengesizliklerin Kapiller Zar Üzerine Etkisi

Eğer ortalama kapiller basınç 17 mm Hg'nın üzerine çıkarsa sıvıların doku içine filtrasyonuna neden olan net güç de

artar. Böylece, ortalama kapiller basınçta 20 mm Hg'lık bir artış net filtrasyon basıncının 0,3 mm Hg değerinden 20,3 mm Hg'ya yükselmesine neden olur. Bu durumda normalde interstisyel aralığa filtre olan net sıvının miktarında da 68 katlık bir artış görülür. Fazla miktarda sıvının bu boşluklarda birikimini engellemek için lenfatik sistemdeki normal sıvı akışının 68 kat artması gerekecektir. Bu değer genelde lenfatik sistemin taşıyabileceği miktardan 2 ile 5 kat daha fazladır. Sonuçta, sıvı interstisyel alanda birikmeye başlar ve ödem gelişir.

Bunun aksine, eğer kapiller basınç çok düşük bir değere inerse, net filtrasyon yerine sıvının kapiller içine net geri-emilimi görülür ve interstisyel sıvı hacminde azalma pahasına kan hacminde artma meydana gelir. Kapiller zarda görülen dengesizlikler ve bunların değişik ödem tiplerindeki rolleri Bölüm 25'te tartışılmıştır.

Lenfatik Sistem

Lenfatik sistem sıvının interstisyel alandan kana akmasını sağlayan alternatif bir yol oluşturmaktadır. En önemlisi ise, lenfatiklerin proteinler ve büyük partiküller gibi, kapiller kana doğrudan emilimi mümkün olmayan maddeleri doku

aralıklarından uzaklaştırabilmesidir. Proteinlerin interstisyel alanlardan uzaklaştırılması yaşamsal bir olaydır ve aksadığında yaklaşık 24 saat içinde ölüm görülür.

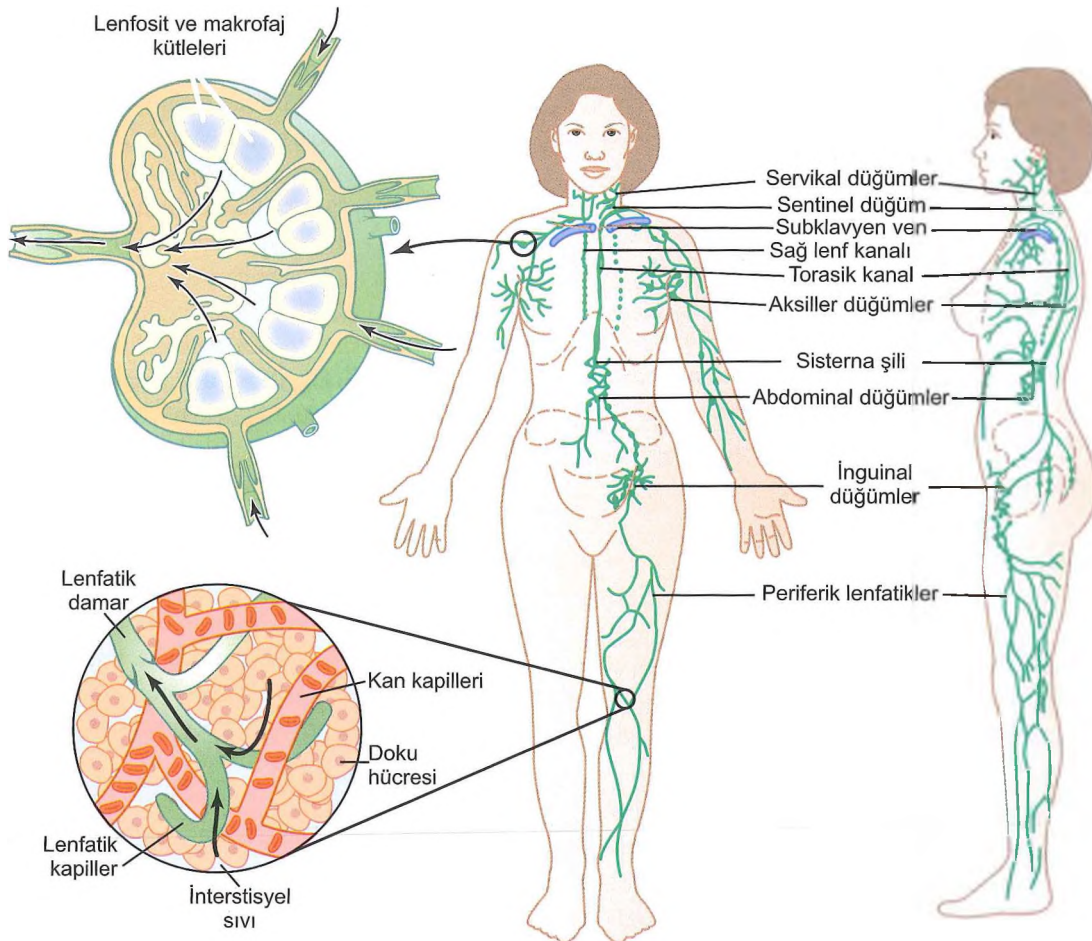
Vücudun Lenf Kanalları

Vücuttaki hemen hemen bütün dokular fazla miktardaki sıvıyı interstisyel alandan uzaklaştırabilecek lenf sistemine sahiptir. İstisnalar arasında derinin yüzeysel kısımları, merkezi sinir sistemi, kasların endomysyum tabakası ve kemikler sayılabilir. Bu dokular bile *prelenfatikler* olarak adlandırılan ve interstisyel sıvının akabildiği küçük interstisyel kanallar içermektedir. Bu sıvı sonuç olarak lenfatik damarlara veya beyinde olduğu gibi serebrospinal sıvıya karışarak doğrudan kana geri döner.

Vücudun aşağı kısımlarından gelen lenf sonunda *torasik kanal* ile akarak Şekil 16-7'de gösterildiği gibi *sol* internal jugular ven ile subklavyen venin birleşim noktasında venöz sisteme boşalır.

Başın sol kısmı, sol kol ve göğüs bölgesinin çeşitli kısımlarından gelen lenf de venlere dökülmeden önce torasik kanala girer.

Boyun ve başın sağ kısmından, sağ kol ve sağ toraks bölümlerinden toplanan lenf ise *sağ lenf kanalı*na karışır ve daha sonra sağ subklavyen ven ile internal jugular venin birleşim noktasında venöz sisteme boşalır.



Şekil 16-7 Lenfatik sistem.

Terminal Lenfatik Kapillerler ve Geçirgenlik. *Kapillerlerin arteriyel uçlarından* filtre olan sıvının büyük bir kısmı hücrelerarasından akarak *kapillerlerin venöz uçlarından* geri emilirler. Ancak bu sıvının yaklaşık olarak onda biri venöz kapillerlerden geri emilmek yerine *lenfatik kapillerlere* girerek kana geri döner. Normalde bu lenfin toplam miktarı günde sadece 2-3 litredir.

Lenfatikler ile kana geri dönen sıvı miktarının az olmasına karşın, proteinler gibi kana geri dönmesi için başka bir yolu olmayan molekül ağırlığı büyük maddelerin maddelerin geri emiliminin sağlanması açısından lenfatiklerin önemi büyüktür. Bu maddeler önemli bir engel ile karşılaşmadan kolayca lenfatik kapillerlere girerler. Bunun nedeni Şekil 16-8'de gösterilen lenfatik kapillerlerin özel yapısıdır. Bu şekilde lenfatik kapiller endotel hücrelerinin çevredeki bağ dokusuna *bağlayıcı iplikçikler* ile tutunduğu gösterilmektedir. Komşu endotel hücrelerinin birleşim yerlerinde bir endotel hücresinin kenarı serbest bir şekilde hareket eden içeriye dönük bir kapak oluşturacak şekilde komşu hücrenin kenarı ile üst üste gelmektedir. Böylelikle kapillerin içine doğru açılan küçük bir kapak sistemi oluşmaktadır. İnterstiyel sıvı, içindeki partiküllerle birlikte kapağı itip açabilir ve doğrudan lenfatik kapillerin içine akabilir. Ancak bu sıvı bir kez içeri girdikten sonra lenfatik kapilleri kolaylıkla terk edemez. Bunun nedeni geri akımın kapağı kapamasıdır. Lenfatikler terminal lenfatik kapillerin en uç kısımlarından başlayıp kan dolaşımına katıldıkları noktalardaki büyük damarlara kadar kapaklar içerir.

Lenf Yapımı

Lenf, interstiyel sıvıdan oluşarak lenfatikler içinde akar. Bu nedenle lenf içerik olarak kaynaklandığı dokudaki interstiyel sıvı ile aynı bileşimdedir.

Birçok dokudaki interstiyel sıvı protein konsantrasyonu 2 gr/dl değerinde iken bu dokulardan akan lenfteki protein konsantrasyonu da bu değere yakındır. Diğer taraftan kara-

ciğerde meydana gelen lenfin protein konsantrasyonu 6 gr/dl, bağırsaklardan akan lenfin protein konsantrasyonu ise 3-4 gr/dl düzeyine kadar çıkar. Vücuttaki bütün lenfin yaklaşık üçte ikisi karaciğer ve bağırsaklar tarafından oluşturulduğu için vücudun bütün alanlarından gelen lenfin karışımı olan torasik lenfteki protein konsantrasyonu 3-5 gr/dl arasında değişmektedir.

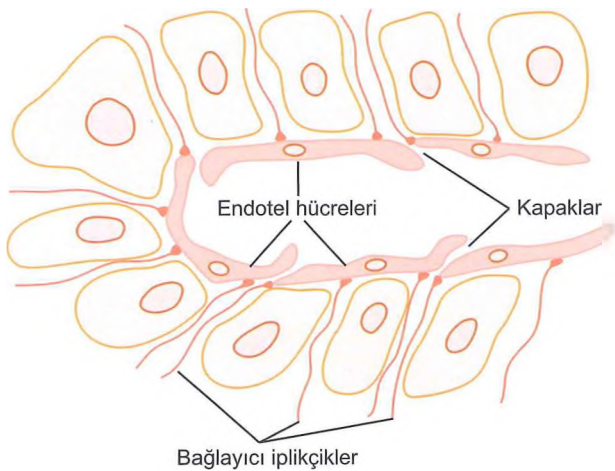
Lenfatik sistem aynı zamanda gastrointestinal sistemden besin maddelerinin emilimini sağlayan ana yollardan birini oluşturmaktadır. Bölüm 65'te tartışıldığı gibi özellikle yağların emiliminde büyük önem taşır. Gerçekten de, yağlı besin alınmasından sonra torasik lenf kanalı yüzde 1-2 oranında yağ içerebilir.

Ayrıca, bakteri gibi büyük partiküller lenfatik kapillerlerin endotel hücreleri arasından ilerleyerek lenf içine girebilirler. Lenf düğümlerinden geçtikçe bu partiküller Bölüm 33'te anlatıldığı gibi hemen hemen tümüyle parçalanarak etkisizleştirilirler.

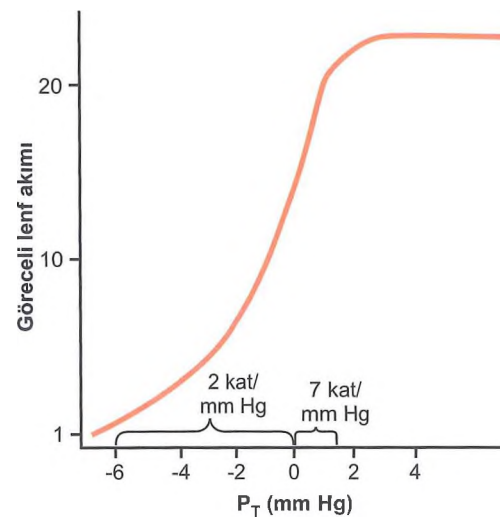
Lenf Akım Hızı

Dinlenme halindeki bir insanda torasik kanaldan geçen saatte 100 mililitre, diğer kanallardan da 20 mililitre olmak üzere, toplam saatte 120 ml ve günde 2-3 litre lenf akımı vardır.

İnterstiyel Sıvı Basıncının Lenf Akımı Üzerine Etkisi. Şekil 16-9'da köpek bacağına, değişik düzeylerdeki interstiyel sıvı basıncının lenf akımı üzerindeki etkisi gösterilmiştir. Görüldüğü gibi, interstiyel sıvı basıncı -6 mm Hg'dan daha negatif olduğunda lenf akımı yavaştır. Basınç 0 mm Hg'nın (atmosfer basıncı) biraz üzerine doğru yükseldikçe akımın 20 kat veya daha fazla arttığı görülür. Bu nedenle, interstiyel sıvı basıncını artıran



Şekil 16-8 Lenfatik kapillerlerin büyük molekül ağırlıklı maddelerin lenfe geçişine olanak veren özel yapısı.



Şekil 16-9 Bir köpeğin bacağına lenf akımı ile interstiyel sıvı basıncı arasındaki ilişki. İnterstiyel basıncın atmosfer basıncının (0 mm Hg) biraz üzerine çıkması halinde lenf akımının en yüksek düzeye (P_T) eriştiğine dikkat ediniz. (Dr. Harry Gibson ve Dr. Aubrey Taylor'un izleniyle).

herhangi bir faktör normalde lenf akımını da artırır. Bu faktörler arasında:

- Kapiller hidrostatik basıncının yükselmesi
- Plazma kolloid ozmotik basıncının düşmesi
- İnterstisyel sıvı kolloid ozmotik basıncının artması
- Kapiller geçirgenliğin artması, sayılabilir.

Bu faktörlerin hepsi kapiller zardaki sıvı değişiminin interstisyuma geçişin desteklenmesine yol açarak, interstisyel sıvı hacmini, interstisyel sıvı basıncını ve lenf akımını aynı anda artırır.

Ancak Şekil 16-9'da da görüldüğü gibi, interstisyel sıvı basıncı atmosfer basıncından (0 mm Hg) 1 veya 2 mm Hg daha yüksek olduğunda lenf akımındaki artış durur. Bunun olası nedeni, doku basıncındaki artmanın sadece lenfatik kapillerlere giren sıvı miktarını artırmakla kalmayıp aynı zamanda büyük lenfatiklerin dış yüzlerine de basınç yaparak lenf akımını azaltmasıdır. Yüksek basınç değerlerinde bahsedilen bu iki faktör birbirini tamamen dengelemektedir. Böylece lenf akımı "en yüksek lenf akım hızı" denilen bir hıza ulaşır. Bu, Şekil 16-9'da üstteki plato ile gösterilmiştir.

Lenfatik Pompa Lenf Akımını Artırır. Bütün lenfatik kanallarda kapaklar vardır. Tipik olanları Şekil 16-10'da lenfatik kapillerlerin içine boşaldığı toplayıcı lenfatikler de gösterilmiştir.

İnsanda ve hayvanda hareket halindeki lenfatiklerin görüntülenmesi, toplayıcı lenfatiklerin veya daha büyük lenf damarlarının duvarlarındaki düz kasın sıvı ile gerilmesi sonucunda otomatik olarak kasıldığını göstermiştir. Ayrıca kapaklar arasındaki her bir lenfatik bölüm kendi başına işlev gören otomatik bir pompa gibi çalışabilir. Bu olay, lenf bölümünün dolduğu zaman kasılması ve sıvıyı kapaktan geçirerek bir sonraki lenfatik bölüme pompalaması anlamına gelmektedir. Yeni bölümün hafifçe dolması ve birkaç saniye sonra kasılması ile olay, sıvı tam anlamıyla boşaltılıncaya kadar bütün lenfatik damarlar boyunca devam eder. Torasik lenf kanalı gibi çok büyük

bir lenf damarında lenfatik pompa 50-100 mm Hg'ya kadar çıkabilen basınçlara neden olabilir.

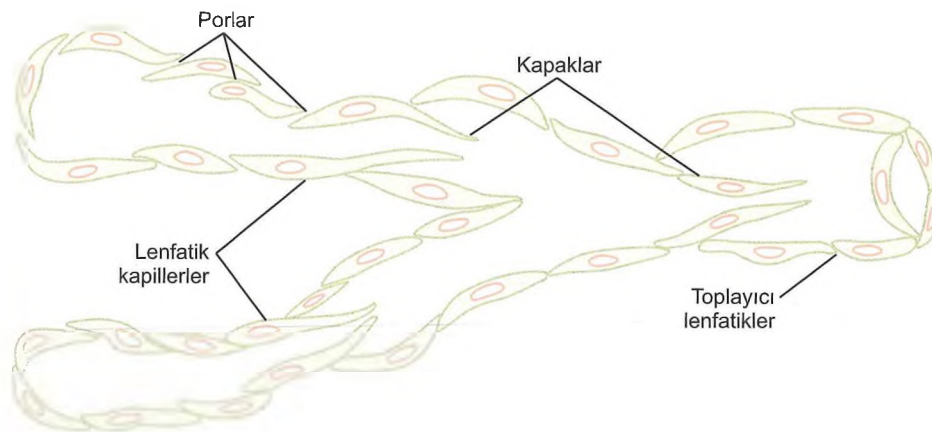
Lenfatiklerin Dıştan, Aralıklı Sıkıştırılmasına Bağlı Pompalama. Lenf damarlarının intrinsek aralıklı kasılmaları ile meydana gelen pompalamaya ek olarak aralıklı bir şekilde lenf damarını sıkıştıran herhangi bir dış faktör pompalamaya neden olabilir. Önem sırasına göre bu faktörler aşağıda belirtilmiştir:

- Çevreleyen vücut kaslarının kasılması
- Vücudun çeşitli kısımlarının hareketi
- Lenfatiklere komşu arterlerin pulsasyonları
- Dokular üzerine vücut dışı objeler tarafından bası yapılması.

Lenfatik pompa egzersiz sırasında çok aktif bir rol oynayarak lenf akımını 10-30 kez artırabilmektedir. Diğer taraftan, dinlenme durumunda lenf akımı hemen hemen sıfıra iner.

Lenfatik Kapiller Pompa. Büyük lenf damarlarındaki lenfatik pompaya ek olarak terminal lenfatik kapillerler de özel bir şekilde lenfi pompalayabilmektedir. Daha önce açıklandığı gibi, lenfatik kapillerlerin duvarları bağlayıcı iplikçikler ile çevre dokunun hücrelerine sıkıca tutunmaktadır. Fazla miktardaki sıvı dokuya girip dokunun şişmesine yol açtığında bağlayıcı iplikçikler lenfatik kapillerlerin açılmasına neden olarak endotel hücreleri arasındaki birleşme yerlerinden sıvının lenfatik kapiller içine akmasına neden olmaktadır. Doku sıkıştığında ise kapiller içindeki basınç artmakta ve endotel hücrelerinin birbiri üzerine gelen serbest uçlarının bir kapak gibi kapanmasına neden olmaktadır. Bu nedenle, basınç, lenfi hücrel bileşkelere doğru itmek yerine, toplayıcı lenfatiklere doğru yönlendirmektedir.

Lenfatik kapillerlerin endotel hücreleri ayrıca az sayıda kasılabilen aktomiyozin iplikçikleri içermektedir. Bazı hayvan dokularında yapılan çalışmalar (örneğin yarasa kanadı) bu iplikçiklerin birçok küçük kan ve lenfatik damarda görüldüğü gibi ritmik kasılmalara yol açtığını göstermiştir. Bu nedenle büyük müsküler lenfatiklerde



Şekil 16-10 Lenfatik kapillerlerin, toplayıcı kapillerlerin ve lenfatik kapakların yapısı.

görülen kasılmalara ek olarak lenfatik pompanın en azından bir kısmı lenfatik kapiller endotel hücre kasılmalarından meydana gelebilir.

Lenf Akımını Belirleyen Faktörlerin Özeti. Önceki anlatılanların ışığı altında lenf akımını belirleyen iki temel faktör olduğu görülebilir. (1) interstisyel sıvı basıncı ve (2) lenfatik pompanın aktivitesi. Kabaca denilebilir ki, *lenf akım hızı interstisyel sıvı basıncı ile lenfatik pompa aktivitesinin çarpımı ile belirlenmektedir.*

İnterstisyel Sıvı Protein Konsantrasyonu, İnterstisyel Sıvı Hacmi ve İnterstisyel Sıvı Basıncının Kontrolünde Lenfatik Sistemin Rolü

Lenfatik sistemin doku aralıklarındaki fazla sıvıyı ve proteini dolaşıma geri döndüren bir "taşma mekanizması" olduğu açıktır. Bu nedenle lenfatik sistem (1) interstisyel sıvıdaki protein konsantrasyonunun, (2) interstisyel sıvı hacminin ve (3) interstisyel sıvı basıncının kontrolünde temel bir rol oynamaktadır. Şimdi bu faktörler arasındaki etkileşimi açıklayalım.

Öncelikle küçük miktarlarda proteinin kan kapillerlerinden sürekli bir şekilde interstisyel aralığa sızdığını hatırlayalım. Ancak çok küçük miktarda interstisyel protein kan kapillerlerinin venöz uçlarından dolaşıma geri dönebilir. Bu nedenle, proteinler interstisyel sıvıda birikme eğilimi gösterirler ve bu da interstisyel sıvıların kolloid ozmotik basıncını artırır.

İkinci olarak, interstisyel sıvıda artan kolloid ozmotik basınç kapiller zardaki güçler dengesini interstisyuma sıvı filtrasyonu lehine değiştirir. Dolayısıyla, sıvı proteinlerle birlikte kapiller duvardan interstisyuma doğru ozmotik şekilde hareket eder. Bu da hem interstisyel sıvı hacmini hem de interstisyel sıvı basıncını artırır.

Üçüncü olarak, interstisyel sıvı basıncındaki artış daha önce açıklandığı gibi, lenf akım hızını büyük ölçüde artırır. Bu durum interstisyel alanda biriken fazla miktardaki sıvının ve proteinin uzaklaştırılmasını sağlar.

İnterstisyel sıvı protein konsantrasyonunun belirli bir düzeye ulaşması interstisyel sıvı hacminde ve interstisyel sıvı basıncında buna uyan bir yükselmeye neden olur ve lenfatik sistem ile dolaşıma geri dönen protein ve sıvı miktarının artarak kan kapillerlerinden sızan miktar ile dengede kalmasını sağlar. Bu nedenle, bu faktörlerin tümü belirli bir değerde denge durumuna ulaşır. Denge

durumu kan kapillerlerinden sıvı ve protein sızma oranı değişmedikçe sabit kalır.

Vücut Dokularını Bir Arada Tutma Anlamında Negatif İnterstisyel Sıvı Basıncının Önemi

Geleneksel olarak, vücuttaki farklı dokuların tamamen bağ dokusu lifleri tarafından birarada tutulduğu düşünülür. Ancak vücuttaki birçok dokuda bağ dokusu lifleri bulunmamaktadır. Bu özellikle dokuların birbiri üzerinde yerleşip kayabildiği durumlarda görülür (örneğin derinin, elin arka kısmı üzerinde veya yüzde rahatça kayabilmesi gibi). Ancak bu alanlarda bile dokular bir arada tutulur ve kısmi bir vakum etkisi yaratan negatif interstisyel sıvı basıncının bu olayda rolü vardır. Bu dokular negatif basınçlarını kaybettikleri zaman bu alanlara sıvı birikimi görülür ve Bölüm 25'de tartışılacağı gibi *ödem* gelişir.

Kaynaklar

- Dejana E: Endothelial cell-cell junctions: happy together, *Nat Rev Mol Cell Biol* 5:261, 2004.
- Gashev AA: Physiologic aspects of lymphatic contractile function: current perspectives, *Ann N Y Acad Sci* 979:178, 2002.
- Gratton JP, Bernatchez P, Sessa WC: Caveolae and caveolins in the cardiovascular system, *Circ Res* 94:1408, 2004.
- Guyton AC: Concept of negative interstitial pressure based on pressures in implanted perforated capsules, *Circ Res* 12:399, 1963.
- Guyton AC: Interstitial fluid pressure: II. Pressure-volume curves of interstitial space, *Circ Res* 16:452, 1965.
- Guyton AC, Granger HJ, Taylor AE: Interstitial fluid pressure, *Physiol Rev* 51:527, 1971.
- Michel CC, Curry FE: Microvascular permeability, *Physiol Rev* 79:703, 1999.
- Mehta D, Malik AB: Signaling mechanisms regulating endothelial permeability, *Physiol Rev* 86:279, 2006.
- Miyasaka M, Tanaka T: Lymphocyte trafficking across high endothelial venules: dogmas and enigmas, *Nat Rev Immunol* 4:360, 2004.
- Parker JC: Hydraulic conductance of lung endothelial phenotypes and Starling safety factors against edema, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 292:L378, 2007.
- Parker JC, Townsley MI: Physiological determinants of the pulmonary filtration coefficient, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 295:L235, 2008.
- Predescu SA, Predescu DN, Malik AB: Molecular determinants of endothelial transcytosis and their role in endothelial permeability, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 293:L823, 2007.
- Oliver G: Lymphatic vasculature development, *Nat Rev Immunol* 4:35, 2004.
- Taylor AE, Granger DN: Exchange of macromolecules across the microcirculation. In Renkin EM, Michel CC, editors: *Handbook of Physiology*, Sec 2, vol IV, Bethesda, MD, 1984, American Physiological Society, pp 467.

Doku Kan Akımının Yerel ve Humoral Kontrolü



Dokunun Gereksinimine Göre Kan Akımının Yerel Kontrolü

Dolaşımın en temel kurallarından biri her dokunun kendi kan akımını metabolik ihtiyaçlarına göre kendisinin belirlemesidir.

Dokuların kan akımına neden ihtiyacı vardır? Bu soruya cevap olarak aşağıdaki faktörleri sıralayabiliriz.

1. Oksijenin dokulara taşınması.
2. Glikoz, amino asitler, yağ asitleri gibi besin maddelerinin dokulara taşınması.
3. Karbondioksidin dokulardan uzaklaştırılması
4. Hidrojen iyonlarının dokulardan uzaklaştırılması.
5. Dokulardaki diğer iyonların uygun konsantrasyonlarda sürdürülmesi.
6. Çeşitli hormonların ve diğer moleküllerin farklı dokulara taşınması.

Belirli organlar kan akımına özel gereksinim gösterirler. Örneğin, derinin kan akımı vücuttan ısı kaybını belirleyerek vücut sıcaklığının kontrolünü sağlar. Ayrıca yeterli miktarda plazmanın böbreklere taşınması sayesinde vücuttaki atık maddelerin böbreklerden atılması, vücut sıvı hacminin ve elektrolitlerin seviyelerinin düzenlenmesi sağlanır.

Daha sonra da görüleceği gibi, bu faktörlerin birçoğu yerel kan akımını önemli ölçüde kontrol ederler ve farklı dokular bu faktörler üzerinde farklı düzeyde öneme sahiptirler.

Farklı Doku ve Organların Kan Akımındaki Değişkenlikler. 17-1'de görüldüğü üzere, bazı organların kan akımı oldukça fazladır. Örneğin, tiroid veya adrenal bezlerin 100 gramı başına düşen kan akımı miktarı birkaç yüz mililitre civarında iken, dakikada toplam 1350 ml kan alan karaciğerdeki kan akımı değeri ise 95 ml/dak/100 g olarak bilinmektedir.

Ayrıca böbreklerdeki kan akımının ileri derecede fazla olduğuna da dikkat ediniz (1100 ml/dak). Bunun nedeni

böbreklerin vücuttaki atık ürünleri temizleme işlevi için fazla miktarda kana ihtiyacı olmasıdır.

Diğer taraftan, iskelet kaslarının toplam vücut ağırlığının yüzde 30-40'ını oluşturmalarına rağmen *etkin olmadıkları* durumda kan akımı değerlerinin sadece toplam 750 ml/dak olması şaşırtıcıdır. Dinlenme halindeki kasların metabolik aktivitesi çok az olduğu için kan akımı da düşüktür (sadece 4 ml/dak/100 g). Ancak ağır egzersiz sırasında kasın metabolik aktivitesi 60 kattan fazla arttığı için, kan akımı da yaklaşık 20 kat artarak toplam kas damar yatağında 16.000 ml/dak'ya veya 100 gram kas başına 80 ml/dak değerine kadar çıkabilir.

Kan Akımı Kontrolünün Yerel Dokular Tarafından Yapılmasının Önemi. Basit bir soru sorulabilir: Tüm dokulara, dokunun aktivitesinin az ya da çok olmasına bakılmaksızın dokunun gereksinimlerini her zaman karşılayacak kadar çok kan akımı neden sağlanmıyor? Bu sorunun yanıtı da aynı derecede basittir: Bunu sağlamak için gereken kan miktarı, kalbin pompalayabileceğinden çok daha yüksektir.

Yapılan deneysel çalışmalar her organa giden kan akımının ne eksik ne fazla, çoğunlukla o organın en düşük düzeyde ihtiyaçlarını karşılayacak oranda düzenlendiğini göstermiştir. Örneğin, en önemli ihtiyacı oksijen olan dokulara giden kan akımı, tüm doku oksijenlenmesini sağlayacak düzeyin biraz daha fazlasını karşılayacak seviyede (bundan daha fazla değil) tutulmaktadır. Yerel kan akımının bu şekilde kontrol edilmesi sayesinde dokuların beslenme bozukluğu ile karşılaşması engellenirken, kalbin iş yükü de en düşük düzeyde tutulmaktadır.

Kan Akımının Kontrol Mekanizmaları

Yerel kan akımı iki kısımda incelenebilir: 1- akut kontrol ve 2- uzun süreli kontrol.

Akut kontrol arteriyoller, metarteriyoller ve prekapiller sfinkterlerin yerel vazodilatasyon ve vazokonstriksiyonundaki hızlı değişikliklerle gerçekleşir ve yerel doku için gerekli kan akımını seri bir şekilde sağlamak üzere dakikalar veya saniyeler içinde gerçekleşir.

Uzun süreli kontrol ise, günler, haftalar hatta aylar içerisinde akımda meydana gelen yavaş değişiklikler

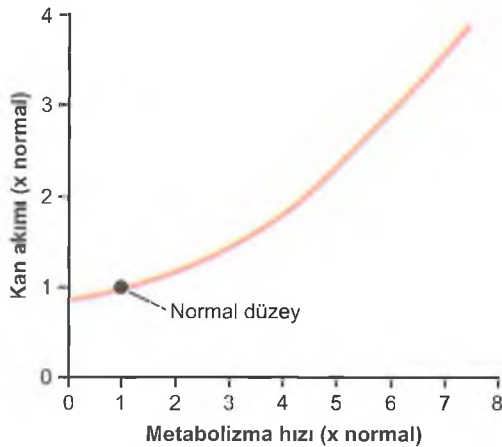
Tablo 17-1 Bazal Koşullarda Farklı Doku ve Organlardaki Kan Akımı.

	Kalp debisinin yüzdesi	ml/dak	ml/dak/100 g doku ağırlığı
Beyin	14	700	50
Kalp	4	200	70
Bronşlar	2	100	25
Böbrekler	22	1100	360
Karaciğer	27	1350	95
Portal	(21)	(1050)	
Arteriyel	(6)	(300)	
Kas (inaktif)	15	750	4
Kemik	5	250	3
Deri (soğuk havada)	6	300	3
Tiroid bezi	1	50	160
Adrenal bezler	0,5	25	300
Diğer dokular	3,5	175	1,3
Toplam	100,0	5000	-

anlamına gelir. Genel olarak, uzun sürede meydana gelen bu değişiklikler dokuların ihtiyacı olan kan akımının kontrolünde daha iyi sonuçlar verir. Bu değişiklikler dokuya kanı getiren damarların sayısında veya fiziksel boyutlarında artma veya azalma şeklinde kendini gösterir.

Yerel Kan Akımının Akut Kontrolü

Doku Metabolizmasının Yerel Kan Akımı Üzerine Etkisi. Şekil 17-1, iskelet kası gibi bir yerel dokuda artan metabolizma hızının kan akımı üzerindeki akut etkisini göstermektedir. Görüldüğü gibi, metabolizmada normalin sekiz katı bir artış meydana gelirse kan akımı akut bir şekilde dört kat artmaktadır.

**Şekil 17-1** Artan metabolizma hızının doku kan akımına etkisi.

Oksijen Miktarı Değiştiğinde Yerel Kan Akımının Akut Düzenlenmesi. Dokunun beslenmesi için gerekli olan en önemli maddelerden bir tanesi oksijendir. (1) Yüksek irtifada, (2) pnömonide, (3) karbonmonoksit zehirlenmesinde (hemoglobinin oksijen taşıma kapasitesini engeller) veya siyanür zehirlenmesinde (zehir dokuların oksijen kullanmasını engeller) olduğu gibi, dokulardaki oksijen miktarı düştüğü anda dokuya giden kan akımında belirgin bir artma meydana gelir. Şekil 17-2'de, arteriyel oksijen saturasyonunun normalin yüzde 25'ine düşmesi halinde izole bacak preparatına giden kan akımının yaklaşık üç kat arttığı görülmektedir. Bu olay, kan akımının kanda azalan oksijen miktarını karşılamak için hemen hemen yeterli olabilecek oranda artarak otomatik olarak dokulara sabit bir oksijen sunumu sağladığını göstermektedir.

Dokunun siyanür ile zehirlenmesi halinde yerel kan akımı yedi katlık bir artış gösterebilmektedir. Bu olay, oksijen yetersizliğinin doku kan akımını artırmadaki önemli etkisini göstermektedir.

Doku metabolizma hızı veya oksijen ihtiyacı değiştiğinde yerel kan akımında meydana gelen değişiklikleri açıklayan iki temel teori öne sürülmüştür. Bunlar (1) *vazodilatör teori*, (2) *oksijen yokluğu teorisidir*.

Akut Yerel Kan Akımının Düzenlenmesinde Vazodilatör Teori - Adenozinin Olası Özel Rolü. Bu teoriye göre, metabolizma hızı ne kadar fazla ise veya dokuda oksijen (veya diğer besin maddeleri) düzeyi ne kadar az ise doku hücrelerinde *vazodilatör maddelerin* oluşumu da o kadar fazla olacaktır. Daha sonra vazodilatör maddelerinin prekapiller sfinkterlere, metarteriyollere ve arteriyollere difüze olarak dilatasyona neden olduğuna inanılmaktadır. Öne sürülen vazodilatör maddelerden bazıları *adenozin*,

**Şekil 17-2** İzole köpek bacağındaki arter kanındaki oksijen doygunluğunun kan akımına etkisi.

karbondioksit, laktik asit, adenozin fosfat bileşikleri, histamin, potasyum iyonları ve hidrojen iyonlarıdır.

Vazodilatör maddeler doku oksijenasyonu azaldığında dokudan serbestlenirler. Örneğin, deneysel çalışmalar oksijen düzeyinin azaldığı hallerde dokulardan adenozin ve laktik asit (hidrojen iyonları içerir) açığa çıktığını ve doku hücreleri arasına serbestlendiğini göstermiştir. Bu maddeler güçlü vazodilatasyona neden olabilir ve yerel kan akımının düzenlenmesinde rol oynayabilir. Karbondioksit, laktik asit ve potasyum iyonları gibi vazodilatör maddeler hücre metabolizması devam ederken kan akımının azaldığı durumlarda veya hücre metabolizmasının aniden arttığı durumlarda dokuda birikme eğilimindedir. Bu vazodilatör ürünlerin düzeylerinin artışı, arteriyollerde vazodilatasyona neden olup doku kan akımını artırır ve bu ürünlerin düzeylerini normal seviyelere indirir.

Çoğu fizyolog, adenozinin yerel kan akımının düzenlenmesinde rol oynayan önemli bir yerel vazodilatör olduğuna inanmaktadır. Örneğin, koroner kan akımı yetersiz olduğunda küçük miktarlarda adenozinin kalp kas hücrelerinden açığa çıktığına ve kalpte yerel vazodilatasyona neden olarak kan akımını normale doğru düzelttiğine inanılmaktadır. Ayrıca, kalp normalin üstünde aktif hale geldiğinde ve metabolizması arttığında fazlalaşan oksijen kullanımı nedeniyle (1) kalp kası oksijen konsantrasyonunda düşme meydana gelmektedir ve (2) buna bağlı adenozin tirifosfatın (ATP) harcanması ve (3) adenozin oluşumunda artma görülmektedir. Oluşan bu adenozinin çoğu hücre dışına sızarak koroner vazodilatasyona ve aktif kalbin ihtiyacını karşılayacak kan akımı artışına neden olduğuna inanılmaktadır.

Bu alandaki araştırma kanıtları daha az olmakla beraber, çoğu fizyolog aynı adenozin mekanizmasının iskelet kasında ve daha birçok dokuda da kan akımının kontrolünde önemli bir rol oynadığına inanmaktadır. Ancak, doku oksijeni azaldığında veya metabolik ihtiyaç arttığında meydana gelen kan akımı artışlarının adenozinin de dahil olduğu, tek bir vazodilatör maddedeki yeterli miktarlarda artışlara bağlı olduğunu kanıtlamak güç olmuştur. Kan akımının düzenlenmesinde dokudan serbestlenen çok sayıda farklı vazodilatörlerin birlikte etkisinin katkısının olması daha olasıdır.

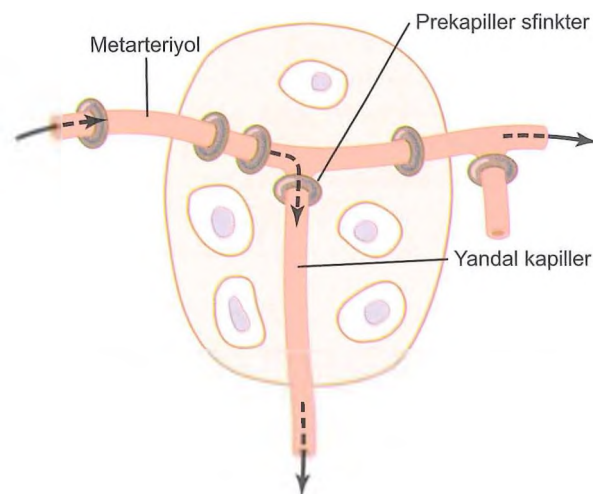
Kan Akımının Yerel Kontrolünde Oksijen Yokluğu Teorisi. Vazodilatör teori birçok fizyolog tarafından kabul edilmekle birlikte, birkaç nedenden dolayı bazı fizyologlar başka bir teori üzerinde de durmuşlardır. Bu teoriye *oksijen yokluğu teorisi* veya daha doğru olarak *besin maddeleri yokluğu teorisi* denilmektedir (çünkü oksijen dışında diğer besin maddeleri de yer alır). Oksijen (ve diğer besinler) damar kasının kasılabilmesi için gereklidir. Bu nedenle, oksijen yokluğu durumunda kan damarlarının gevşeyeceğini ve doğal olarak dilate olacağını düşünmek mantıklıdır. Ayrıca artan metabolizma sonucu dokularda artan oksijen kullanımı teorik olarak yerel

kan damarlarının düz kas liflerindeki oksijen miktarını azaltacak, bunun sonucunda yerel vazodilatasyon meydana gelecektir.

Şekil 17-3'de oksijen yokluğu teorisinin çalışma şekli gösterilmiştir. Şekildeki doku birimi, metarteriyol, tek bir kapiller damar ve çevre dokudan oluşmaktadır. Kapillerin başlangıç noktasında *prekapiller sfinkter* ve metarteriyolün etrafında da diğer düz kas lifleri bulunmaktadır. Böyle bir dokunun (yarasa kanadı gibi) ışık mikroskobu altında incelenmesi sırasında normalde prekapiller sfinkterlerin tam olarak kapalı veya tamamen açık oldukları görülür. Herhangi bir anda açık bulunan prekapiller sfinkterlerin sayısı kabaca dokunun beslenme ihtiyacı ile orantılıdır. Prekapiller sfinkterler ve metarteriyoller döngüsel olarak dakikada birkaç kez açılıp kapanmakta, açık oldukları süre dokuların oksijene olan metabolik ihtiyacına göre değişiklik göstermektedir. Bu döngüsel açılıp kapanma olayına *vazomasyon* adı verilir.

Dokudaki oksijen konsantrasyonunun kan akımını nasıl düzenlediğini şöyle açıklayabiliriz. Düz kas kasılı olarak kalabilmek için oksijene ihtiyaç duyduğundan, oksijen konsantrasyonu arttıkça sfinkterlerin kasılma gücü artacaktır. Bu nedenle, dokudaki oksijen miktarı belirli bir düzeyi aştığında prekapiller ve metarteriyol sfinkterleri muhtemelen kapanacak ve doku fazla oksijeni kullanıncaya kadar da kapalı kalacaktır. Oksijen konsantrasyonu yeterince düştüğünde ise, sfinkterler tekrar açılacak ve bu döngü devam edecektir.

Sonuç olarak, eldeki veriler dokuların metabolik ihtiyaçlarına göre akut yerel kan akımının düzenlenmesi olayını *vazodilatör madde teorisi* veya *oksijen yokluğu teorisi* ile açıklayabilmektedir. Belki de her iki mekanizma birlikte çalışmaktadır.



Şekil 17-3 Kan akımının akut yerel geribildirim kontrolünü açıklayan bir doku birim alanının görünümü. Dokudan geçen metarteriyol ve kapiller kan akımının kontrolünü sağlamak üzere yandal kapilleri ve prekapiller sfinkteri görülmektedir.

Yerel Kan Akımının Kontrolünde Oksijenin Yanısıra Diğer Besinlerin Olası Rolü. Özel durumlarda, perfüze olan doku kanındaki glikoz miktarının düşük olmasının dokuda yerel vazodilatasyona yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca, aynı etki amino asitler veya yağ asitleri gibi diğer besin maddelerinin eksikliğinde de ortaya çıkabilir. Ancak bu konu üzerinde henüz yeterince çalışılmamıştır. Vazodilatasyon vitamin eksikliği ile görülen bir hastalık olan *beriberide* de görülmektedir (bu hastalıkta *tiyamin*, *niyasin* ve *riboflavin* gibi B vitaminlerinde eksiklik söz konusudur). Beriberi hastalığında perifer damarlardaki kan akımı neredeyse tüm vücutta iki üç kat artmış olabilir. Bu vitaminler ATP sentezinde kullanılan oksidatif fosforilasyon mekanizmalarının işleyişinde gerekli olduğu için eksikliklerinde düz kas kasılma yeteneğinden azalma ve buna bağlı yerel vazodilatasyon görülebilir.

Yerel Kan Akımının Akut “Metabolik” Kontrolüne Özel Örnekler

Yerel kan akımının kontrolü ile ilgili şimdiye kadar anlatılan mekanizmalar “metabolik mekanizmalar” olarak adlandırılabilir, çünkü hepsi dokuların metabolik gereksinimlerine cevap vermektedir. Yerel kan akımının metabolik kontrolünde iki özel durum daha vardır. Bunlar, *reaktif hiperemi* ve *aktif hiperemidir*.

Reaktif Hiperemi. Bir dokunun kan akımı birkaç saniye, dakika veya bir saate kadar kesildikten sonra tekrar kanlanması sağlanırsa dokuya giden kan akımı normale göre dört-yedi kat artar; eğer kansız bırakılan süre birkaç saniye ise kan akımında meydana gelen artış da birkaç saniye süreyle olur. Ancak kan akımı bir saat veya daha fazla süreyle engellenirse bunu takip eden tekrar kanlanma döneminde kan akımında görülen artış da bir saat veya daha fazla sürebilir. Bu olaya *reaktif hiperemi* adı verilmektedir.

Reaktif hiperemi yerel kan akımının “metabolik” kontrolünün bir başka boyutu olarak karşımıza çıkar. Bunun nedeni kan akımı engellendiğinde vazodilatasyona neden olan bütün faktörlerin harekete geçmesidir. Kısa süreli vasküler tıkanmayı takip eden reaktif hiperemi döneminde kan akımında görülen artış tıkanma sırasında meydana gelen oksijen azlığını geri ödemeye yetecek kadardır. Bu mekanizma dokuya giden oksijen ve diğer besin maddeleri ile yerel kan akımının düzenlenmesi arasındaki ilişkiyi net bir şekilde göstermektedir.

Aktif Hiperemi. Egzersiz halindeki kas, hipersekresyon periyodundaki gastrointestinal bez veya ani mental aktivite gösteren beyin örneklerinde olduğu gibi eğer bir doku ileri derecede aktif hale gelirse bu dokuya giden kan miktarı da artar. Yerel kan akımı kontrolündeki temel mekanizmalar hatırlanırsa buradaki *aktif hiperemi* kolaylıkla açıklanabilir. Yerel metabolizma hızındaki artış hücrelerin doku sıvılarındaki besin maddelerini harcayarak büyük miktarlarda vazodilatatör maddelerin serbestlenmesine yol açacaktır. Sonuç olarak, yerel kan

damarlarında gevşeme ve kan akımında artma olacaktır. Bu şekilde, aktif doku yeni işlev düzeyini devam ettirebilmek için gerekli besin maddelerini daha fazla alır. Daha önce belirtildiği gibi, yoğun egzersiz sırasında iskelet kasında meydana gelen aktif hiperemi, yerel kan akımını 20 kat artırabilir.

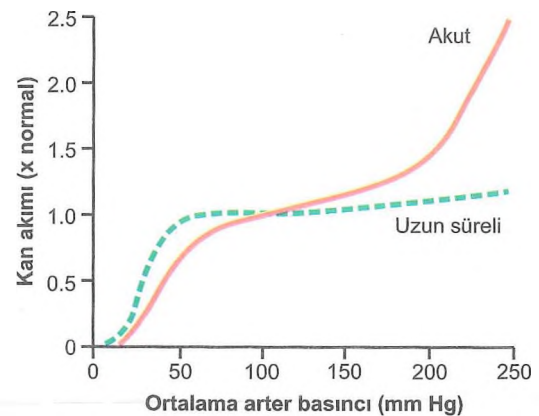
Arter Basıncının Normale Göre Değişmesi Halinde Kan Akımının “Otoregülasyonu” - “Metabolik” ve “Miyojenik” Mekanizmalar

Arter basıncında meydana gelen ani bir artış vücudun herhangi bir dokusuna giden kan akımını artırır. Bir dakikadan daha kısa sürede, birçok dokudaki kan akımı normal düzeyine geri döner. Kan akımının normale dönüşüne kan akımının “*otoregülasyonu*” adı verilir. Otoregülasyon oluştuğundan sonra birçok dokudaki kan akımı Şekil 17-4’te koyu renkli “akut” eğrisindeki arter basıncı değerleriyle uygunluk gösterecektir. Arter basıncının yaklaşık 70 mm Hg ile 175 mm Hg değerleri arasında olması halinde arter basıncı yüzde 150 artsa bile, kan akımının sadece yüzde 20-30’luk bir artış göstermesi dikkat çekicidir.

Yaklaşık yüz yıl önce, oturegülasyonu açıklayan iki mekanizma ileri sürülmüştür. (1) Metabolik teori ve (2) miyojenik teori.

Metabolik teori kan akımı kontrolü ile ilgili şimdiye kadar anlatılanlar düşünüldüğünde kolaylıkla anlaşılacaktır. Arter basıncı arttığında fazla miktardaki akım dokulara fazla miktarda oksijen ve besin maddelerinin gitmesine neden olacak ve dokulardan serbestlenen vazodilatörleri uzaklaştıracaktır. Bu besinlerin (özellikle oksijen) varlığı ve dokudaki vazodilatörlerin azalması kan damarlarının kasılmasını sağlayarak artmış basınca rağmen akımı normal düzeylerine geri döndüreceklerdir.

Miyojenik teori ise, oturegülasyonun doku metabolizması ile ilgisi olmayan başka bir bileşenini oluşturur. Bu teori küçük kan damarlarının ani gerilmesi halinde



Şekil 17-4 Farklı kan basıncı düzeylerinin bir kastan geçen kan akımı üzerine etkisi. *Düz kırmızı eğri*, arter basıncının birkaç dakika süreyle artırılması halindeki etkiyi göstermektedir. *Çizgili yeşil eğri*, arter basıncının yavaş bir şekilde haftalar boyunca artırılması durumundaki etkiyi göstermektedir.

damar duvarındaki düz kasın kasılması ilkesine dayanmaktadır. Bu nedenle artan kan basıncının damarı germesi durumunda damar kasılması ile kan akımının normale yakın düzeylere geri döndüğü düşünülmektedir. Bunun aksine, düşük basınç düzeylerinde damar duvarındaki gerilme de az olur ve düz kasın gevşemesine bağlı damar direnci azalır ve akım normale döner.

Miyojenik yanıt damar düz kasının doğal bir özelliğidir ve nöral veya hormonal mekanizmalardan bağımsız olarak gerçekleşir. En belirgin olarak arteriyollerde görülmekle beraber arterler, venüller, venler ve hatta lenfatik damarlarda bile görülebilir. Miyojenik kasılma gerilmeye bağlı vasküler depolarizasyon ile başlatılır ve ardından hücre dışı sıvıdan hücre içine hızlı kalsiyum girişine bağlı olarak kasılmaya neden olur. Damar basıncında meydana gelen değişiklikler diğer iyon kanallarının açılmasına veya kapanmasına yol açarak damar kasılmasına sebep olabilir. Damar basıncında meydana gelen değişikliklerin iyon kanallarında açılma veya kapanmaya neden olduğu mekanizmalar bilinmemekle beraber, bu olayda basıncın hücre dışı proteinler üzerinde etkili olarak hücre iskeleti yapılarında veya iyon kanallarında değişikliğe yol açması olasıdır.

Miyojenik mekanizma kan basıncı arttığı zaman kan damarlarının aşırı gerilmesini önlemede önemli rol oynayabilir. Ancak miyojenik mekanizmanın kan akımının düzenlenmesindeki rolü net değildir, bunun nedeni basınca hassas olan bu mekanizmanın doku kan akımındaki değişiklikleri doğrudan algılayamamasıdır. Gerçekten de, ağır egzersiz sırasında olduğu gibi dokunun metabolik ihtiyaçları arttığı zaman metabolik faktörlerin miyojenik mekanizmalardan üstün olduğu bilinmektedir.

Bazı Özgül Dokularda Kan Akımının Özel Kontrolü

Yerel kan akımının kontrolünde önemli olan genel mekanizmalar vücuttaki tüm dokularda geçerli olmakla beraber bazı özel alanlarda tamamen farklı mekanizmalar işlev görmektedir. Bu konular metin içinde ilgili organlar söz konusu olduğu zaman tartışılacaktır, fakat iki belirgin farklılığa değinmek yerinde olacaktır.

1. *Böbreklerde* kan akımının kontrolü *tübüloglomerüler geribildirim* adı verilen bir mekanizma ile olmaktadır. Buna göre, distal tübülün başlangıç kısımlarındaki sıvının içeriği, *makula densa* adı verilen bir tübül epitel yapısı tarafından saptanmaktadır. Makula densa, nefronda *jukstaglomerüler aygıt* hizasında distal tübülün aferent ve eferent arteriyollere komşu olduğu bölgede yerleşmiştir. Glomerüllerde, fazla miktarda sıvı kandan tübül sistemi içine filtre olduğunda makula densada oluşan geribildirim sinyalleri aferent arteriyollerde kasılmaya neden olur. Bu şekilde böbrek kan akımı ve glomerüler filtrasyon oranı normal düzeyine doğru geri döner. Bu mekanizmanın detayları Bölüm 26'da tartışılmıştır.

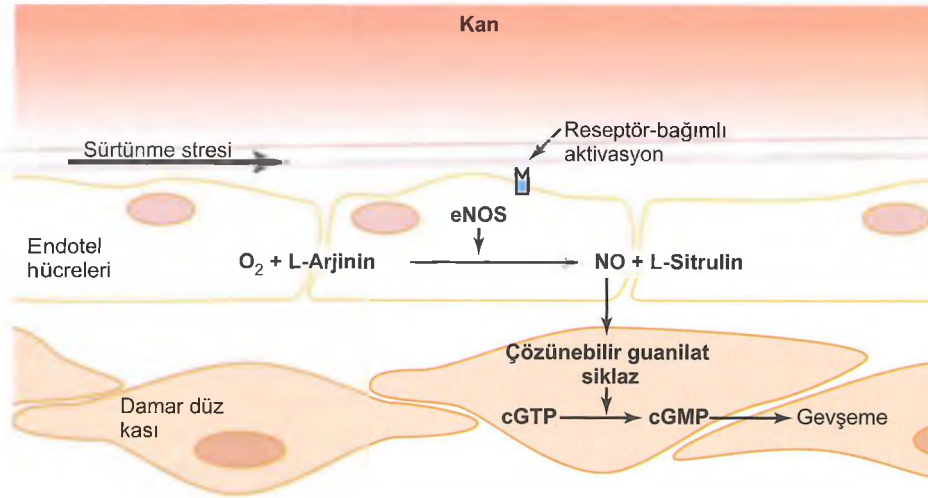
2. *Beyinde* kan akımının doku oksijenasyonuna göre ayarlanmasının yanı sıra karbondioksit ve hidrojen iyon konsantrasyonları da önemli bir rol oynamaktadır. Bunların herhangi birinde veya her ikisinde meydana gelen artış serebral damarları genişleterek biriken karbondioksit ve hidrojen iyonlarının ortamdaki uzaklaştırılmasını sağlar. Bu, *beynin uyarılabilme düzeyinin karbondioksit ve hidrojen iyon konsantrasyonlarının hassas kontrolüne bağlı olması nedeniyle önemlidir*. Serebral kan akımı özel kontrol mekanizmaları Bölüm 61'de tartışılmıştır.
3. *Deride*, kan akımı kontrolü vücut sıcaklığının düzenlenmesi ile yakın ilişkilidir. Kutanoz ve subkutanoz akım, merkezden vücut yüzeyine (sıcaklığın uzaklaştırıldığı yer) olan sıcaklık akımını ölçerek vücuttan sıcaklık kaybını düzenler. Deri kan akımı Bölüm 73'de tartışıldığı gibi santral sinir sisteminin sempatik sinirleri ile kontrol edilir. Serin havada deri kan akımı 100 g doku başına sadece 3 ml/dak iken, gerekli durumlarda büyük değişiklikler gerçekleşebilir. Vücut sıcaklığı arttığında, deri kan akımı pek çok kat artabilir. Tüm vücuttaki kan akımı 7-8 L/dak'a ulaşabilir. Vücut sıcaklığı düştüğünde, deri kan akımı azalır ve çok düşük sıcaklıklarda sıfırın biraz üzerindedir. Ciddi damar daralması durumunda bile deri kan akımı genellikle bazal metabolik ihtiyaçları karşılamaya yeterlidir.

Doku Kan Akımının Endotel Kaynaklı Gevşetici ve Kasıcı Faktörlerle Kontrolü

Kan damarlarındaki endotel hücreleri serbestlendiklerinde arter duvarında kasılma ve gevşemenin derecesini etkileyen çeşitli maddeler sentezlerler. Endotel kaynaklı kasıcı ve gevşetici faktörlerin çoğunun fizyolojik rolü yeni anlaşılmaya başlanmıştır ve çoğunun klinik uygulamaları henüz yoktur.

Nitrik Oksit - Sağlıklı Endotel Hücrelerinden Serbestlenen Bir Vazodilatör. Endotel kaynaklı gevşetici faktörlerin en önemlisi olan *nitrik oksit (NO)*, çeşitli kimyasal ve fiziksel uyarılara cevaben endotel hücrelerinden serbestlenen lipofilik bir gazdır. Endotel hücrelerinde *nitrik oksit sentaz (NOS) enzimi* arjinin ve oksijenden, inorganik nitratin indirgenmesi ile NO sentezler. Endotel hücrelerinin dışına difüze olduktan sonra NO kanda sadece 6 saniyelik yarı ömre sahiptir ve asıl olarak serbestlendiği dokuda etki göstermektedir. NO vasküler düz kas hücrelerinde *çözünabilir guanilat siklazı* aktiveleştirerek (Şekil 17-5) siklik guanozin trifosfatın (cGTP) siklik guanozin monofosfata (cGMP) dönüştürülmesini sağlamakta ve kan damarlarının gevşemesinde etkileri olan *cGMP-bağımlı protein kinazı (PKG)* aktiveleştirmektedir.

Kan arterler ve arteriyollerde akarken kanın damar duvarına vizküz sürtünmesi ile endotel hücrelerinde *sürtünme stresi* adı verilen olaya neden olur. Meydana gelen stres en-



Şekil 17-5 Endotel hücrelerinde arjinin ve oksijenden nitrik oksit sentaz (eNOS) enzimi ile nitrik oksit (NO) sentezi. NO damar düz kas hücrelerinde çözünebilir guanilat siklazı aktive eder ve siklik guanozin trifosfat (cGTP)'i kan damarlarının gevşemesine neden olan siklik guanozin monofosfat (cGMP)'a dönüştürür.

dotel hücrelerine akım yönünde bası uygulayarak nitrik oksit serbestlenmesini önemli miktarda artırır. Nitrik oksit arter duvarını gevşeterek dilatasyona neden olur. Doku kan akımını kontrol eden yerel metabolik mekanizmalar her dokuda başlıca çok küçük arterler ve arteriyollerini gevşetmektedir. Mikrovasküler kan akımı arttığı zaman, artmış kan akımı ve sürtünme stresine bağlı olarak büyük damarlardan NO serbestlenmesi uyarılır. Mikrovasküler kan akımı, aşağı-akımı her artırdığında serbestlenen NO üst-akımdaki daha geniş damarların çapını artırır. Böyle bir etkinin olmadığı düşünülürse, yerel kan akımı kontrol mekanizmalarının etkinliğinin azaldığı veya tamamen ortadan kalktığı görülecektir. Çünkü kan akımına karşı oluşan direncin büyük bir bölümü üst-akımın küçük arterleri tarafından meydana getirilmektedir.

Endotel hücrelerinde NO sentezi ve serbestlenmesi *anjiyotensin II* gibi bazı vazokonstriktörler ile de uyarılmaktadır. NO'nun artan serbestlenmesi aşırı vazokonstriksiyona karşı koruyucudur.

Kronik hipertansiyon ve ateroskleroza bağlı olarak endotel hücrelerinin hasarlanmasında NO sentezinde bozulma aşırı vazokonstriksiyona ve hipertansiyonun ve endotel hasarının daha da kötüleşmesine katkıda bulunabilir. Tedavi edilmediği takdirde kalp, böbrek ve beyin gibi hassas dokularda vasküler hasara neden olabilir.

Nitrik oksitin keşfinden önce, klinisyenler *anjina pektoris* (kalp kasının iskemisine bağlı olarak ortaya çıkan ciddi göğüs ağrısı) hastalarında tedavide nitrogliserin, amilnitratlar ve diğer nitrat bileşiklerini kullanmışlardır. Bu ilaçlar kimyasal olarak parçalandığında, NO serbestlerler ve koroner damarlar dahil olmak üzere tüm vücut kan damarlarında dilatasyona neden olurlar.

Nitrik oksitin diğer önemli kullanım alanı cGMP'yi indirgeyen bir enzim olan *cGMP spesifik fosfodiesteraz-5* (PDE-5)'i inhibe eden ilaçların (örneğin, sildenafil) geliştirilmesi ve klinik kullanımıdır. PDE-5 inhibitörleri

cGMP'nin indirgenmesini engelleyerek NO'nun vazodilatör etkisini uzatmaktadır. PDE-5 inhibitörlerinin birincil klinik kullanım alanı erektil işlev bozukluğunun tedavisidir. Penis ereksiyonu pelvik sinirlerin penise gönderdiği parasempatik sinir uyarılarıyla gerçekleşmektedir. Burada nörotransmitter olarak asetilkolin ve NO serbestlenmektedir. PDE-5 inhibitörleri NO'nun indirgenmesini inhibe ederek penisteki kan damarlarının gevşemesini artırmakta ve Bölüm 80'de açıklanacağı gibi ereksiyona yardımcı olmaktadır.

Endotelin—Hasarlı Endotelden Serbestlenen Güçlü Vazokonstriktör. Endotel hücreleri ayrıca vazokonstriktör maddeler serbestlerler. Bunların en önemlisi 21 amino asitli büyük bir peptid olan ve kuvvetli vazokonstriksiyon oluşturmak için nanogram düzeyleri yeterli olan *endotelin*dir. Bu madde hemen hemen tüm kan damarlarının endotel hücrelerinde bulunmakta ve damar hasarlandığında miktarı oldukça artmaktadır. Endotelin serbestlenmesinin doğal uyararı dokularda meydana gelen ezilme veya hasar yapıcı kimyasal bir maddenin damara enjeksiyonu ile oluşan endotel hücre hasarıdır. Kan damarında meydana gelen ciddi bir hasarı takiben yerel olarak serbestlenen endotelin vazokonstriksiyona neden olarak çapı 5 milimetreye kadar olan arterlerde yırtılma veya ezilme sonucu meydana gelebilen aşırı kanamayı engeller.

Hipertansiyona bağlı olarak damar endotelinin hasarlandığı durumlarda, artan endotelin serbestlenmesinin vazokonstriksiyona katkıda bulunduğuna inanılmaktadır. Endotelin reseptörlerini bloke eden ilaçlar *pulmoner hipertansiyon* tedavisinde kullanılmışken, sistemik arter hipertansiyonu olan hastalarda kan basıncını düşürmek amacıyla kullanılmamıştır.

Kan Akımının Uzun Süreli Kontrolü

Buraya kadar tartışılan yerel kan akımı kontrol mekanizmalarının çoğu yerel doku koşulları değiştikten birkaç

saniye veya dakika içinde etkili olmaktadır. Ancak akut mekanizmaların tam anlamıyla etkili olması halinde bile, kan akımı kontrolü açısından dokunun gerçek gereksinmelerini karşılama yolunda dörtte üçlük bir mesafe alınmış olmaktadır. Örneğin, arter basıncı aniden 100 mmHg değerinden 150 mmHg değerine yükseldiğinde kan akımı da aniden yüzde 100 oranında artar. Bunu izleyen 30 saniye ile 2 dakika içinde kan akımı düşerek orijinal kontrol değerinin ancak yüzde 10-15 fazlası olacak düzeye iner. Bu olay akut tip yerel düzenlenmenin hızını göstermektedir. Aynı zamanda kan akımındaki yüzde 10-15'lik fazlalık nedeniyle düzenlenmenin tam olamadığını da göstermektedir.

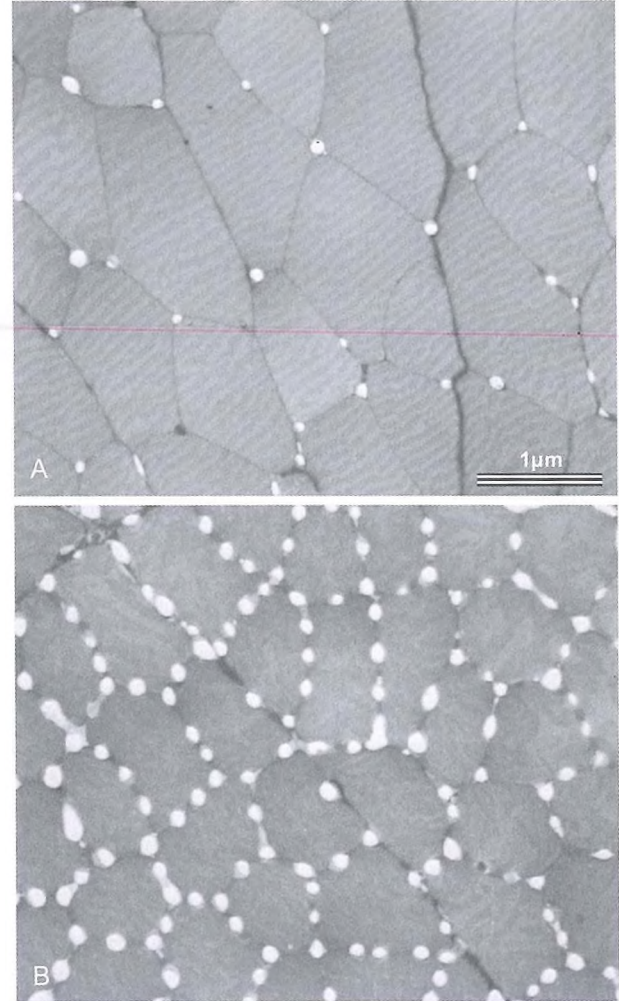
Akut düzenlemeye ilave olarak, saatler, günler ve haftalar içerisinde uzun süreli yerel kan akımı kontrol mekanizmaları gelişmektedir. Uzun süreli kontrol, akut mekanizmalara göre tama çok daha yakın bir düzenleme sağlar. Örneğin, yukarıdaki örnekteki arter basıncı değeri sürekli bir şekilde 150 mm Hg değerinde kalırsa birkaç hafta içinde dokulara giden kan akımının tamamen normal düzeyine doğru geri döndüğü görülecektir. Şekil 17-4'deki kesikli yeşil eğri yerel kan akımı kontrolünde uzun süreli düzenlemenin yüksek düzeyde etkin olduğunu göstermektedir. Buradan, uzun süreli düzenlemenin ortaya çıkması için gerekli zaman geçtiği takdirde arter basıncının 50 ile 250 mm Hg değerleri arasında uzun süreli değişmesinin, yerel kan akımı üzerinde çok az etkili olduğu anlaşılmaktadır.

Kan akımının uzun süreli düzenlenmesi özellikle bir dokunun metabolik ihtiyaçları değiştiği zaman önem kazanır. Yani, bir dokunun aktivitesi kronik olarak arttığında ihtiyaç duyduğu oksijen ve besin maddesi miktarı da artar. Bu durumda eğer dolaşım sisteminde bir patoloji yoksa ya da yanıt veremeyecek kadar yaşlı değilse arteriyol ve kapiller damarları genellikle birkaç hafta içinde dokunun gereksinimini karşılayacak şekilde artar.

Uzun Süreli Düzenlenmenin Mekanizmaların - "Doku Damarlanması"ndaki Değişiklikler

Uzun süreli kan akımı düzenlenmesinin mekanizması temel olarak doku damarlanmasının miktarını değiştirmektir. Örneğin, eğer doku metabolizması uzun süreli artarsa, damarlanma artar ve bu olay *anjiyogenez* olarak adlandırılır. Doku metabolizması azalırsa damarlanma azalır. Şekil 17-6'da, sıçanda 30 gün boyunca hergün kısa süreli elektriksel uyarı ile kasılması sağlanan anterior tibialis kasının kapiller sayısındaki artış hayvanın diğer bacağındaki uyarılmamış kasa karşılaştırılarak gösterilmektedir.

Sonuç olarak, dokunun ihtiyaçlarına göre, damarlanmasında fiziksel yapılanma meydana gelir. Bu yeniden yapılanma çok genç olan hayvanlarda hızla görülür (günler içinde). Nedbe dokusu ve kanserli dokularda olduğu gibi yeni büyüyen dokuda da bu olay hızlıdır, fakat yerleşik dokularda çok daha yavaştır. Uzun süreli düzenlenmenin yerleşmesi için gerekli olan zaman yenidoğanda



Şekil 17-6 Sıçanda 30 gün boyunca hergün (A) kısa süreli elektriksel uyarı ile kasılması sağlanan anterior tibialis kasının kapiller sayısındaki artışın (*beyaz noktalar*) (B) hayvanın diğer bacağındaki uyarılmamış kasa karşılaştırılması. Otuz gün aralıklı elektriksel uyarılma, hızlı kasılan glikolitik anterior tibialis kasını, yavaş kasılan kapiller sayısı artmış, lif çapı azalmış oksidatif kasa dönüştürür (Fotoğraf: Dr. Thomas Adair'in izniyle).

birkaç gün iken, yaşlı bir insanda aylar hatta yıllar sürebilir. Ayrıca sonuçta gelişen cevap genç dokularda yaşlı olanlara göre çok daha fazladır. Bu nedenle, yeni doğandaki damarlanma dokunun kan akımı için olan ihtiyaçlarını tamamen karşılayabilirken, yaşlı dokularda damarlanma sıklıkla doku kan akımı ihtiyacının altında kalır.

Uzun Süreli Düzenlemede Oksijenin Rolü. Oksijen sadece kan akımının akut kontrolünde değil uzun süreli kontrolünde de önemli bir rol oynamaktadır. Bu etkinin bir türü, atmosfer oksijeninin az olduğu yüksek irtifada yaşayan hayvanların dokularında görülen artmış damarlanma şeklinde ortaya çıkar. Ayrıca fetal hayatta düşük oksijene maruz bırakılan tavukların doku kan damarlarında iletimin normale göre iki kat fazla olduğu görülmüştür. Bu etki tedavi amacıyla oksijen çadırına konan prematür bebeklerde de dramatik bir şekilde ortaya çıkmıştır. Fazla oksijen gözün retina tabakasında

yeni damar oluşumunun büyük ölçüde durmasına hatta mevcut kapillerlerin dejenerasyonuna neden olmuştur. Bebekler oksijen çadırından çıkarıldıklarında gelişen oksijen azlığını kompanse etmek için yeni damar oluşumunda anormal bir artış gösterir. Damarlanmada meydana gelen anormal artış gözün vitröz hüme kısmına da ulaşmış körlüğe kadar gidebilecek işlev kaybına neden olabilmektedir (Bu olay *retrolental fibroplazi* olarak adlandırılır).

Yeni Damarların Oluşumunda Vasküler Endotel Büyüme Faktörünün Önemi

Hemen hemen hepsi peptit yapısında olan bir düzineden fazla anjiyojenik faktör bilinmektedir. Bunlar arasında tanımlanan üç tanesi olan *vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF)*, *fibroblast büyüme faktörü* ve *anjiyojenin*, kanlanmayı yetersiz olan dokulardan izole edilmişlerdir. Olasılıkla, vasküler büyüme faktörlerinin ("anjiyojenik faktörler" de denir) oluşumuna yol açan doku oksijeni ya da diğer besin maddeleri veya her ikisinin yetersiz olmasıdır.

Anjiyojenik faktörlerin hepsi yeni damar oluşumuna aynı mekanizma ile neden olmaktadır. Yeni oluşan damarlar diğer küçük damarlardan filizlenmektedir. İlk basamak, filizlenme noktasında endotel hücre bazal zarının erimesidir. Bu olayı, yeni endotel hücrelerinin hızla çoğalıp damar duvarından bir kordon şeklinde yayılarak anjiyojenik faktöre doğru hızla ilerlemesi takip eder. Her bir kordondaki endotel hücreleri bölünmeye devam eder ve tüp şeklini almaya başlar. Sonuçta, meydana gelen tüp diğer tüp ile birleşir ve meydana gelen yeni kapiller yataktan kan akmaya başlar. Eğer akım yeterince fazlaysa düz kas hücreleri damar duvarını istila etmeye başlar ve meydana gelen yeni damarlardan bazıları yeni arteriyoller veya venüller ya da hatta daha büyük damarlar haline gelmeye başlar. Dolayısıyla, anjiyojenik yerel dokudaki metabolik faktörler sayesinde yeni damarların oluşum mekanizmasını açıklamaktadır.

Steroid hormonlar gibi diğer bazı maddeler, küçük kan damarları üzerine tamamen zıt etki yaparak hatta bazen damar hücrelerinin ayrışmasına ve damarların ortadan kalkmasına neden olurlar. Böylece gereksinim olmadığında kan damarlarının ortadan kalkması sağlanabilir. Ayrıca dokularda üretilen peptitler yeni kan damarlarının büyümesini engelleyebilir. Örneğin protein plazminojen'in bir parçası olan *anjiyostatin* anjiyojenin doğal bir inhibitörüdür. Kollajen tip XVII'nin yıkımı sırasında oluşan *endostatin* bir diğer antianjiyojenik peptittir. Antianjiyojenik maddelerin fizyolojik işlevleri halen bilinmemesine rağmen, bu maddelerin kanseröz tümörlerin kan damarlarının büyümesini engellemek amacıyla kullanılması potansiyellerinin bulunması çok ilgi çekmektedir. Böylece hızla büyüyen tümörlerin besin ihtiyacını sağlamak için gerekli kan akımı sağlanamamış olacaktır.

Damarlanma Ortalama Kan Akımı İhtiyacına Göre Değil, Maksimum İhtiyaca Göre Belirlenir. Uzun süreli damar-

lanmadaki önemli bir özellik, damarlanmanın ortalama kan akımı gereksiniminden çok *maksimum* gereksinim tarafından belirlenmesidir. Örneğin, ağır egzersiz sırasında kan akımı gereksinimi dinlenme durumunun 6-8 katı kadar artar. Akımdaki bu büyük artış, hergün en fazla birkaç dakika dışında gerekli olmayabilir. Ancak bu kısa süreli gereksinim, kaslara gereken kan artışını sağlayacak damarları oluşturmaya yetecek VEGF'nin yapımı için yeterlidir. Bu kapasite gelişmemiş olsaydı, kişinin ağır egzersiz yaptığı her durumda kaslar gerekli besin özellikle oksijen desteğini alamadığı için kasılma gücü azalacaktı.

Ancak fazladan damar yapısı geliştikten sonra bu damarlar normalde kapalı durumda kalır, oksijen eksikliği, sinirsel vazodilatör uyarılar ya da fazladan akımı sağlayacak diğer yerel uyarılar olmadıkça açılmazlar.

Kollateral Dolaşımın Gelişimi - Uzun Süreli Yerel Kan Akımı Kontrol Mekanizması

Bir arter veya ven tıkanığında, tıkalı olan yerin çevresinde yeni vasküler kanallar oluşmaya başlar ve etkilenen dokuya kısmen de olsa kanın tekrar gitmesini sağlar. Bu olaydaki ilk basamak tıkalı yerin altında ve üstünde kalan alanlar arasında bağlantıyı sağlayan çevre vasküler yatakta genişleme meydana gelmesidir. Bu dilatasyon ilk 1-2 dakika içerisinde görülür ve ilgili küçük damarların düz kaslarının metabolik nedenlerle gevşemesinden kaynaklanır. Kollateral damarların başlangıçta görülen bu genişlemesini takiben kan akımı, dokunun ihtiyaçları için gerekli olan akımın genellikle dörtte birinden daha azdır. Daha sonraki ilk saatlerde damarlarda daha fazla açılma meydana gelir ve 1 gün içinde doku ihtiyaçlarının yarısı, bunu takip eden birkaç gün içinde de tamamı karşılanabilir.

Kollateral damar büyümesi olaydan aylar sonra devam eder ve çoğu zaman tek ve büyük bir damar oluşturmak yerine birçok küçük kollateral damar oluşumu şeklinde kendini gösterir. Dinlenme halinde kan akımı genellikle normal iken doku aktivitesi arttığında yeni oluşan kanallar maksimum kan akımı sağlamakta ender olarak yeterlidir. Sonuç olarak, kollateral damarların gelişimi akut ve uzun süreli yerel kan akımı kontrol mekanizmalarının genel ilkelerini izler. Akut kontrol hızlı bir metabolik dilatasyona neden olurken, olay haftalar ve aylar içerisinde damarların büyümesi ve yeni damarlar oluşması ile devam eder.

Kollateral kan damarlarının oluşumuna en önemli örnek koroner damarlardan birinin trombüs sonucunda tıkanmasından sonra görülmektedir. Altmış yaşına gelen hemen hemen bütün insanların en az bir küçük koroner damarı kısmen veya tamamen tıkanmıştır. Yine birçok insan bu olayın farkında değildir; çünkü kollateral damarlar hızla gelişerek miyokard hasarı oluşmasını engellemektedir. Ciddi bir kalp krizi durumunda ise, meydana gelen trombüs kollateral gelişimine olanak vermeyecek şekilde hızla oluşmaktadır.

Dolaşımın Humoral Kontrolü

Dolaşımın humoral düzenlenmesi, vücut sıvılarına salgılanan veya emilen hormonlar ve yerel üretilen faktörler tarafından meydana getirilen kontrol anlamına gelmektedir. Bu maddelerden bazıları özel salgı bezleri tarafından yapıp kana verilerek bütün vücuda yayılır. Diğerleri ise, yerel doku alanlarında oluşarak sadece yerel dolaşımı etkiler. Aşağıda humoral faktörlerden dolaşım işlevlerine en çok etkili olanları yer almaktadır.

Vazokonstriktör Ajanlar

Norepinefrin ve Epinefrin. Özellikle *norepinefrin* güçlü bir vazokonstriktör hormondur. *Epinefrin*'in vazokonstriktör etkisi daha azdır ve bazı durumlarda zayıf bir vazodilatör etki gösterebilir (epinefrinle oluşan vazodilatasyon için özel bir örnek, kalp aktivitesi arttığında koroner arterlerde görülen dilatasyondur).

Egzersiz veya stres sırasında vücudun pek çok veya tüm bölümlerinde sempatik sinir sisteminin uyarılması durumunda dokulardaki sempatik sinir uçlarından norepinefrin serbestlenerek arteriyoller, venleri ve kalbi uyarır. Adrenal medulladaki sempatik sinirlerin uyarılması buradan da kana norepinefrin ve epinefrin salgılanmasına yol açmaktadır. Bu hormonlar vücudun bütün kısımlarına ulaşarak doğrudan sempatik uyarılmanın meydana getirdiği uyarıcı etkinin hemen hemen benzeri bir etki ile çift taraflı bir kontrol sistemi oluştururlar: (1) doğrudan sinir uyarılması ve (2) dolaşım kanındaki norepinefrin ve/veya epinefrinin dolaylı etkileri.

Anjiyotensin II. Anjiyotensin II diğer güçlü bir vazokonstriktör maddedir. Bir gramın *milyonda biri* insanda arter basıncını 50 mm Hg veya daha fazla yükseltebilir.

Anjiyotensin II etkisini küçük arteriyoller güçlü bir şekilde kasarak gösterir. Eğer bu olay izole bir doku alanında görülürse bu alana giden kan akımı ciddi bir şekilde azalmış olur. Anjiyotensin II'nin asıl önemi vücuttaki çoğu arteriyole aynı anda etki ederek *toplam perifer direncini* artırıp kan basıncını yükseltmesi nedeniyle ortaya çıkar. Bu nedenle, anjiyotensin II arter basıncının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Bu konu Bölüm 19'da detaylı bir şekilde tartışılmıştır.

Vazopresin. *Antidiüretik hormon* olarak da adlandırılan *vazopresin* anjiyotensin II'den bile güçlü bir vazokonstriktördür. Beyinde hipotalamustaki sinir hücrelerinde oluşan vazopresin (Bkz. Bölüm 28 ve 75) sinir aksonu boyunca arka hipofiz bezine taşınır ve buradan kana salgılanır.

Vazopresinin dolaşım işlevi üzerine önemli etkileri bulunan bir hormon olduğu açıktır. Ancak çok küçük miktarlarda salgılandığı için birçok fizyolog, vazopresinin vasküler kontrol üzerinde küçük bir rol oynadığını düşünmüştür. Ancak, yapılan deneysel çalışmalar ciddi kanama sonrasında dolaşımdaki vazopresin konsant-

rasyonunun arter basıncını 60 mm Hg kadar yükselterek birçok dokuda normal seviyeye getirebilecek kadar yüksek olduğunu göstermektedir.

Ayrıca, Bölüm 28'de tartışıldığı gibi vazopresinin böbrek tübülllerinden su geri emiliminin kontrolünde çok önemli bir işlevi vardır. Bu hormon vücut sıvı hacminin kontrolüne yardım eder ve *antidiüretik hormon* adını almasının nedeni budur.

Vazodilatör Ajanlar

Bradikinin. *Kininler* olarak adlandırılan çeşitli maddeler kanda ve bazı organ sıvılarında oluşarak güçlü vazodilatasyona neden olabilirler.

Küçük polipeptitler olan kininler proteolitik enzimler ile plazma ve doku sıvılarında bulunan alfa2-globulinlerden ayrılırlar. Proteolitik enzimlerden özellikle önemli olanı kan ve doku sıvılarında inaktif şekilde bulunan *kallikreindir*. Kallikrein doku inflamasyonu ve benzer kimyasal-fiziksel etkenler ile kan ve dokulardaki bozulma sonucunda aktive olur. Aktive olan kallikrein, alfa2-globulinler üzerinde etkili olarak *kallidin* adı verilen kininin serbestlenmesine neden olur. Daha sonra kallidin doku enzimleri tarafından *bradikinine* çevrilir. Bradikinin oluştuktan sonra *karboksipeptidaz* veya Bölüm 19'da tartışılan ve anjiyotensin oluşumunda önemli rol oynayan *dönüştürücü enzim* tarafından inaktive edildiği için sadece birkaç dakika süreyle etkili olabilir. Aktive olmuş kallikrein enzimi vücut sıvılarında bulunan kallikrein inhibitörü tarafından inaktive edilir.

Bradikinin güçlü bir *arteriyol dilatasyonuna* ve *kapiller geçirgenlikte artışa* neden olur. Örneğin, 1 mikrogram bradikininin bir insanın brakiyal arterine enjekte edilmesi halinde koldaki kan akımı altı kat artar. Ayrıca daha az miktarlar yerel olarak doku içine enjekte edildiğinde kapiller porların çapında artmaya neden olarak yerel ödeme yol açar.

İnflamasyonlu dokularda kininlerin kan akımının ve kapiller geçirgenliğin düzenlenmesinde rol oynadığına dair bulgular vardır. Ayrıca bradikininin deri, tükürük ve gastrointestinal bezlerin kan akımının düzenlenmesinde rol oynadığına da inanılmaktadır.

Histamin. Histamin hasara ve inflamasyona uğrayan veya alerjik reaksiyona maruz kalan hemen hemen bütün dokulardan serbestlenir. Histaminin büyük bir kısmı hasarlı dokudaki mast hücrelerinden veya kandaki bazofillerden kaynaklanır.

Histaminin arteriyoller üzerine güçlü bir vazodilatör etkisi vardır ve bradikinin gibi kapiller porların genişlemesine neden olarak plazma proteinlerinin ve sıvının doku içine sızmasına neden olur. Birçok patolojik durumda histamin tarafından meydana getirilen arteriyol vazodilatasyonu ve artmış kapiller por çapı nedeniyle aşırı miktarda sıvı dolaşımdan doku içine sızarak ödeme oluşturur. Histaminin yerel vazodilatör ve ödeme

oluşturucu etkisi özellikle alerjik reaksiyonlarda önemlidir ve Bölüm 34'de tartışılmıştır.

İyonlar ve Diğer Kimyasal Faktörler Tarafından Vasküler Kontrol

Birçok farklı iyon ve kimyasal faktör kan damarlarında gevşeme veya kasılmaya yol açabilir. Bunların birçoğunun dolaşımın *genel düzenlenmesinde* küçük bir rolü olmakla beraber özel etkileri aşağıda anlatıldığı gibidir.

1. **Kalsiyum iyon** konsantrasyonunda artma vazokonstriksiyona neden olur. Bu etki Bölüm 8'de tartışıldığı gibi kalsiyumun düz kas kasılmasını uyarıcı özelliğinden kaynaklanır.
2. **Potasyum iyon** konsantrasyonunda artma *vazodilatasyona* neden olur. Bu etki potasyum iyonlarının düz kas kasılmasını inhibe etmesine bağlıdır.
3. **Magnezyum iyon** konsantrasyonunda artma magnezyum iyonlarının düz kas kasılmasını inhibe edici etkisi nedeniyle *güçlü bir vazodilatasyona* neden olur.
4. **Hidrojen iyon konsantrasyonunun artması** (pH'da azalma) arteriyollerde vazodilatasyona neden olur. Bunun aksine, *hidrojen iyon konsantrasyonunda hafif derecede azalma* arteriyollerde daralmaya yol açar.
5. **Asetat ve sitrat** gibi *anyonların* kan damarları üzerinde hafif derecede vazodilatasyona neden olan anlamlı etkileri bulunur.
6. **Karbondioksit konsantrasyonunda artma** birçok dokuda orta derecede, beyinde ise belirgin vazodilatasyona neden olur. Karbondioksit beyindeki vazomotor merkeze etkili olması ile çok güçlü dolaylı bir etki meydana getirerek sempatik vazokonstriktör sistem aracılığı ile tüm vücutta belirgin vazokonstriksiyona neden olur.

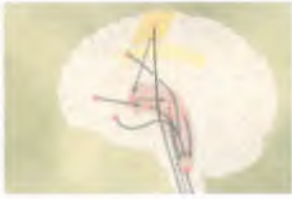
Vazodilatör ve Vazokonstriktörlerin Çoğu Dokuların Metabolik Hızını Etkilemedikleri Sürece Uzun-Dönem Kan Akımı Üzerine Az Etkilidirler. Deneysel çalışmalarda çoğu zaman anjiyotensin II gibi kuvvetli bir vazokonstriktör veya bradikinin gibi bir vazodilatörün kronik infüzyonu durumunda doku kan akımı ve kalp debisi (tüm vücut dokularına kan akımın toplamıdır) değişmez. Neden büyük miktarda vazoaktif ajanların varlığına rağmen dokuların çoğunda kan akımı anlamlı derecede değişmez?

Bu soruyu cevaplamak için daha önceden açıklanmış olan dolaşım işlevlerinden birini hatırlayalım – her doku kendi kan akımını metabolik ihtiyaçlarına göre *otoregüle eder*. Anjiyotensin II gibi kuvvetli bir vazokonstriktör uygulanması doku kan akımı ve kalp debisinde geçici bir azalmaya neden olabilir. Fakat doku metabolik hızını değiştirmediği takdirde uzun dönem etkisi zayıftır. Benzer şekilde, çoğu vazodilatör doku metabolizmasını etkilemediği takdirde doku kan akımı ve kalp debisinde sadece kısa dönem değişikliklere neden olur. Bu nedenle, arter basıncı dokuları kanlandırmaya yeterli olduğu sürece kan akımı genellikle dokuların özgül ihtiyaçlarına göre düzenlenir.

Kaynaklar

- Adair TH: Growth regulation of the vascular system: an emerging role for adenosine, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289:R283, 2005.
- Campbell WB, Falck JR: Arachidonic acid metabolites as endothelium-derived hyperpolarizing factors, *Hypertension* 49:590, 2007.
- Drummond HA, Grifoni SC, Jernigan NL: A new trick for an old dogma: ENaC proteins as mechanotransducers in vascular smooth muscle, *Physiology (Bethesda)* 23:23, 2008.
- Dhaun N, Goddard J, Kohan DE, et al: Role of endothelin-1 in clinical hypertension: 20 years on, *Hypertension* 52:452, 2008.
- Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J: The biology of VEGF and its receptors, *Nat Med* 9:669, 2003.
- Folkman J: Angiogenesis, *Annu Rev Med* 57:1, 2006.
- Folkman J: Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? *Nat Rev Drug Discov* 6:273, 2007.
- Guyton AC, Coleman TG, Granger HJ: Circulation: overall regulation, *Annu Rev Physiol* 34:13, 1972.
- Hall JE, Brands MW, Henegar JR: Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation: the overriding dominance of the kidney, *J Am Soc Nephrol* 10(Suppl 12):S258, 1999.
- Heerkens EH, Izzard AS, Heagerty AM: Integrins, vascular remodeling, and hypertension, *Hypertension* 49:1, 2007.
- Hester RL, Hammer LW: Venular-arteriolar communication in the regulation of blood flow, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 282:R1280, 2002.
- Hodnett BL, Hester RL: Regulation of muscle blood flow in obesity, *Microcirculation* 14:273, 2007.
- Horowitz A, Simons M: Branching morphogenesis, *Circ Res* 103:784, 2008.
- Humphrey JD: Mechanisms of arterial remodeling in hypertension: coupled roles of wall shear and intramural stress, *Hypertension* 52:195, 2008.
- Jain RK, di Tomaso E, Duda DG, et al: Angiogenesis in brain tumours, *Nat Rev Neurosci* 8:610, 2007.
- Keeley EC, Mehrad B, Strieter RM: Chemokines as mediators of neovascularization, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28:1928, 2008.
- Renkin EM: Control of microcirculation and blood-tissue exchange. In Renkin EM, Michel CC (eds.): *Handbook of Physiology*, Sec 2, vol IV, Bethesda, 1984, American Physiological Society, pp 627.
- Roman RJ: P-450 metabolites of arachidonic acid in the control of cardiovascular function, *Physiol Rev* 82:131, 2002.

Dolaşımın Sinirsel Düzenlenmesi ve Arter Basıncının Hızlı Kontrolü



Dolaşımın Sinirsel Düzenlenmesi

Bölüm 17'de tartışıldığı gibi, vücudun dokular ve organlarındaki kan akımının ayarlanması

esas olarak yerel doku kontrol mekanizmalarının işlevidir. Bu bölümde, dolaşımın sinirsel kontrolünün, vücudun farklı bölgelerine kan akımının yeniden dağılımı, kalbin pompalama aktivitesinin artırılması veya azaltılması ve sistemik arter basıncının çok hızlı kontrolünün sağlanması gibi nasıl daha genel işlevlere sahip olduğunu tartışacağız.

Dolaşımın sinirsel kontrolü hemen hemen tamamen *otonom sinir sistemi* aracılığıyla sağlanır. Bu sistemin tüm işlevleri Bölüm 17'de sunulmuş ve konu ayrıca Bölüm 60'da tanıtılmıştır. Burada konunun tartışılması için, aşağıda belirtilen diğer özgül anatomik ve işlevsel özellikleri ele alınacaktır.

Otonom Sinir Sistemi

Otonom sinir sisteminin dolaşımın düzenlenmesindeki en önemli bölümü *sempatik sinir sistemidir*. Bu bölümde daha sonra inceleyeceğimiz gibi, *parasempatik sinir sistemi* özellikle kalp işlevinin düzenlenmesine önemli ölçüde katkıda bulunur.

Sempatik Sinir Sistemi. Dolaşımın sempatik sinirlerle kontrolünün esasları Şekil 18-1'de gösterilmiştir. Sempatik vazomotor sinir lifleri, medulla spinalisi tüm torasik spinal sinirler ve ilk bir veya iki lumbal spinal sinirler yoluyla terk ederler. Daha sonra hemen vertebral kolunun iki tarafında uzanan *sempatik zincir* içine geçerler. Sempatik zincir içindeki sempatik lifler dolaşıma iki yolla ulaşır: (1) temel olarak iç organların damarlarını ve kalbi inerve eden özgül *sempatik sinirler* ile (Şekil 18-1'in sağ tarafında gösterildiği gibi) ve (2) hemen daima perifer alanların damarlarına dağılmış olan *spinal sinirlerin* perifer bölümleri içinde. Bu liflerin medulla spinalis ve sempatik zincirler içindeki incelikli yolları Bölüm 60'da tartışılmıştır.

Kan Damarlarının Sempatik İnervasyonu. Sempatik sinir liflerinin kan damarlarına dağılımlarını gösteren

Şekil 18-2'de görüldüğü gibi, sempatik sinir lifleri kapillerler *hariç* dokuların bütün damarlarını inerve etmektedir. Prekapiller sfinkterler ve metarteriyoller, mezenterik kan damarları gibi bazı dokularda, küçük arterler, arteriyoller ve venlerdeki kadar yoğun olmamakla birlikte sempatik sinirlerle inerve olmaktadır.

Küçük arter ve arteriyollerin inervasyonu, sempatik uyarılmanın kan akımına direnci artırmasına ve böylece dokulara ulaşan kan akımı hızının azalmasına imkan tanımaktadır.

Büyük damarların, özellikle venlerin inervasyonu, sempatik uyarılmanın bu damarların hacmini *azaltmasını* sağlar. Bu, kanı kalbe doğru iter ve böylece bu bölümün ileri kısımlarında ve takip eden bölümde açıklanacağı gibi, kalbin pompa işlevinin düzenlenmesinde önemli rol oynar.

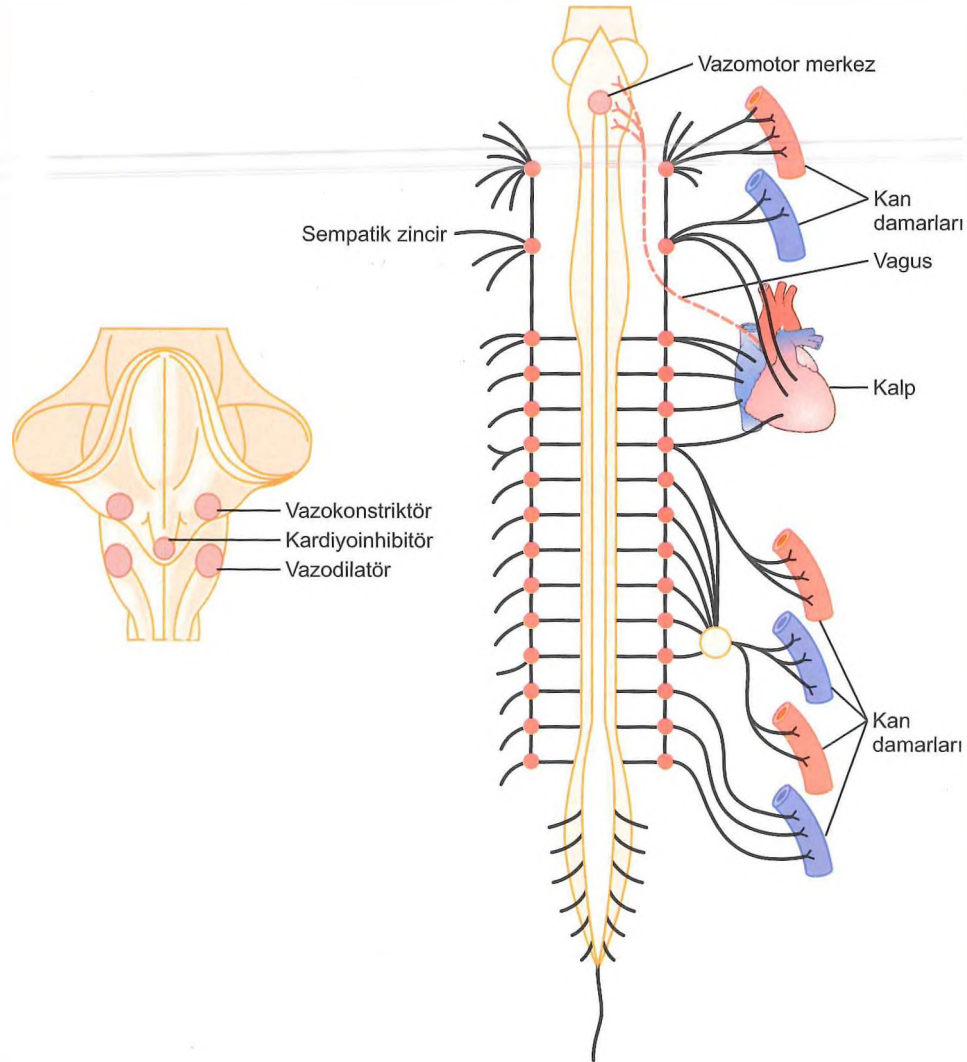
Kalbe Giden Sempatik Sinir Lifleri. Şekil 18-1'de gösterildiği ve Bölüm 9'da tartışıldığı gibi sempatik lifler aynı zamanda doğrudan kalbe de giderler. Sempatik uyarılmanın hem kalp hızını hem de pompalama gücü ve hacmini artırarak kalbin aktivitesini belirgin olarak güçlendirdiği hatırlanmalıdır.

Kalp İşlevinin ve Özellikle Kalp Hızının Parasempatik Kontrolü. Parasempatik sinir sistemi, birçok gastrointestinal olayın kontrolünde olduğu gibi, vücudun diğer birçok otonom işlevinde çok önemli olmasına rağmen, çoğu dokuda dolaşımın düzenlenmesinde sadece küçük bir rol oynar. Dolaşımla ilgili en önemli etkisi, *vagus siniri* ile kalbe ulaşan *parasempatik sinir lifleri* yoluyla kalp hızını kontrol etmesidir. Şekil 18-1'de vagus sinirleri, beyindeki medulladan doğrudan kalbe uzanan kesikli kırmızı çizgi ile gösterilmiştir.

Parasempatik uyarılmanın kalp işlevi üzerine etkileri Bölüm 9'da ayrıntılı olarak tartışılmıştır. Parasempatik uyarılmanın başlıca etkisi kalp hızında belirgin bir *azalma* ve kalp kası kasılabilirliğinde hafif bir azalmaya neden olmasıdır.

Sempatik Vazokonstriktör Sistem ve Merkezi Sinir Sistemi Tarafından Kontrolü

Sempatik sinirler çok miktarda *vazokonstriktör sinir lifleri* taşıırken sadece az sayıda vazodilatatör lif taşırlar.



Şekil 18-1 Dolaşımın *sempatik sinirler tarafından kontrolünün* anatomisi. Kırmızı kesik çizgiler, *parasempatik uyarıları* kalbe taşıyan bir vagus siniridir.

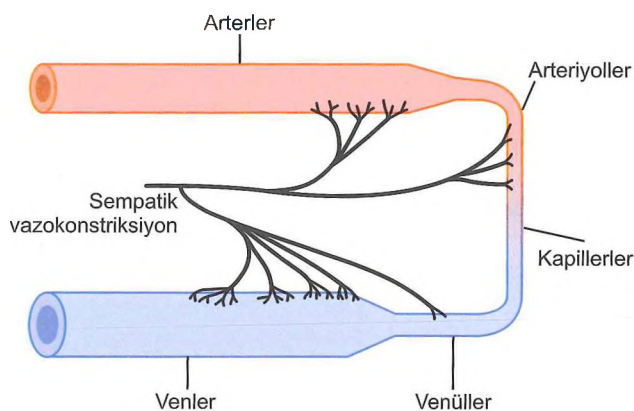
Vazokonstriktör lifler dolaşımın bütün bölümlerine dağılmıştır, ancak bazı dokularda diğerlerine nazaran daha fazladır. Bu sempatik vazokonstriktör etki özellikle böb-

rekler, bağırsaklar, dalak ve deride daha etkin, iskelet kası ve beyinde daha zayıftır.

Beypinde Vazomotor Merkez ve Vazokonstriktör Sistem Üzerindeki Kontrolü. Şekil 18-1 ve 18-3'de gösterildiği gibi, esas olarak medullanın retiküler maddesi ve ponsun 1/3 alt bölümünde iki taraflı olarak yerleşmiş alana *vazomotor merkez* adı verilir. Bu merkez parasempatik uyarıları vagus sinirleri ile kalbe ulaştırırken, sempatik uyarıları medulla spinalis ve perifer sempatik sinirleri yolu ile vücuttaki hemen tüm arterler, arteriyoller ve venlere ulaştırır.

Vazomotor merkezin tüm organizasyonu halen çok açık olmamakla birlikte, deneyler sonucunda burada bulunan belirli önemli alanlar tanımlanabilmektedir:

1. *Vazokonstriktör alan*, üst medullanın ön-yan bölgesinde çift taraflı olarak yerleşmiştir. Bu bölgeden kaynaklanan nöronların lifleri medulla spinalisin bütün seviyelerinde dağılarak sempatik sinir sisteminin pregangliyonik vazokonstriktör nöronlarını uyarırlar.



Şekil 18-2 Sistemik dolaşımın sempatik inervasyonu.

2. *Vazodilatör alan*, medullanın alt yarısının ön-yan kısmında çift taraflı olarak yerleşmiştir. Bu nöronlardan kaynaklanan lifler, yukarıda tanımlanan vazokonstriktör bölgeye doğru yukarı uzanırlar; bu bölgenin vazokonstriktör aktivitesini inhibe ederek vazodilatasyona neden olurlar.
3. *Duysal alan*, ponsun alt kısmı ve medullanın arka-yan bölümündeki *traktus solitariusta* çift taraflı olarak yerleşmiştir. Bu bölgenin nöronları duysal sinir sinyallerini dolaşım sisteminden başlıca *vagus* ve *glossofaringeal sinirler* yoluyla alırlar. Bu bölgeden çıkan sinyaller, vazomotor merkezin vazokonstriktör ve vazodilatör alanların her ikisinin de aktivitelerinin düzenlenmesine yardım ederler, böylece birçok dolaşım işlevinin “refleks” kontrolünü sağlarlar. Daha sonra açıklayacağımız gibi, arter basıncının kontrolünde rol alan baroreseptör refleks buna bir örnektir.

Kan Damarlarının Sürekli ve Kısmen Kasılı Olması Normalde Sempatik Vazokonstriktör Tonusuyla Sağlanır. Normal koşullarda, vazomotor merkezin vazokonstriktör alanı, sempatik vazokonstriktör sinir lifleri üzerinden tüm vücuda sürekli olarak uyarı göndermektedir. Bu liflerde saniyede 0,5 ile 2 kez kesintisiz yavaş ateşlemeler meydana getirir. Bu sürekli ateşleme *sempatik vazokonstriktör tonus* olarak adlandırılır. Bu uyarılar normalde kan damarlarında *vazomotor tonus* adı verilen kısmen bir kasılma durumu oluşturur.

Şekil 18-4 vazokonstriktör tonusun önemini açıklamaktadır. Bu şekildeki deneyde bir hayvana tam spinal anestezi uygulanmıştır. Bu durum, medulla spinalisten periferik sempatik sinir uyarılarının bütün geçişini engellemiştir. Sonuç olarak, tüm vücutta vazokonstriktör tonus kaybının etkisini gösteren arter basıncı 100 mm Hg'dan 50 mm Hg'ya düşmüştür. Birkaç dakika sonra, az miktarda norepinefrin hormonu kan içine enjekte edilmiştir (norepinefrin tüm vücuttaki sempatik vazokonstriktör sinir lifleri sonlanmalarından serbestlenen başlıca vazokonstriktör hormonal maddedir). Enjekte edilen bu hormon, bütün kan damarları ile kan içinde taşınırken, damarlarda bir kez daha kasılma oluşmuş, arter basıncı 1-3 dakika boyunca, norepinefrin parçalanıncaya kadar normal değerinin de üzerine çıkmıştır.

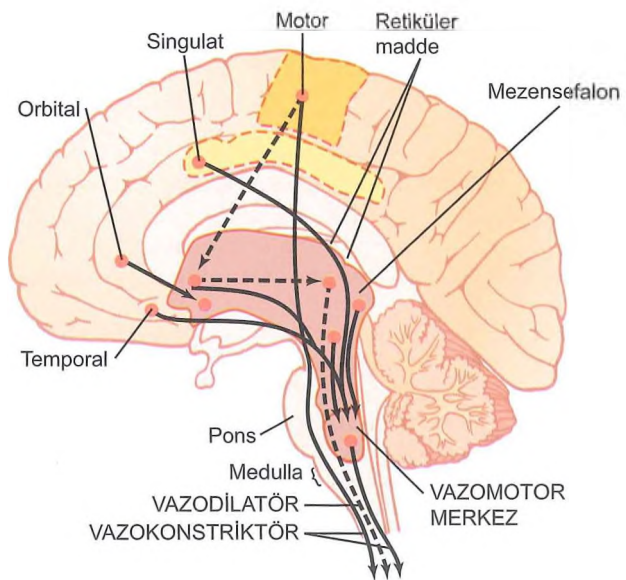
Kalp Aktivitesinin Vazomotor Merkez Tarafından Kontrolü. Vazomotor merkez bir yandan damar kasılmasının derecesini ayarlarken, diğer yandan kalp aktivitesini de kontrol etmektedir. Vazomotor merkezin *lateral* bölümleri, kalp hızı ve kasılabilirliğin artırılmasına ihtiyaç olduğu durumlarda sempatik sinir lifleri ile kalbe ekstatör uyarılar gönderir. Bunun aksine, kalbin pompalamasının azalması gerektiği durumlarda, vazomotor merkezin *medial* bölümü sinyallerini komşu *vagus sinirinin dorsal motor çekirdeklerine* gönderirler, daha sonra *vagus sinirleri* ile parasempatik uyarılar göndererek kalp

hızını ve kalp kasılabilirliğini azaltırlar. Dolayısıyla, vazomotor merkez kalp aktivitesini artırabilir veya azaltabilir. Kalp hızı ve kalbin kasılma gücü genellikle vazokonstriksiyon meydana geldiği zaman artar ve genellikle vazokonstriksiyonun inhibisyonu ile azalır.

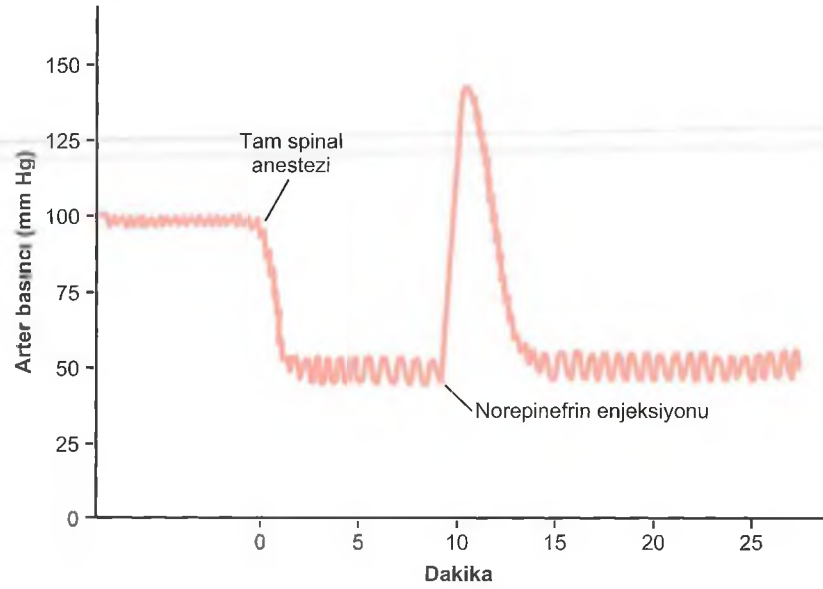
Vazomotor Merkezin Üst Beyin Merkezleri Tarafından Kontrolü. Pons ve mezensefalonun retiküler maddesi ile diensefalon boyunca yerleşmiş küçük nöronların çoğu vazomotor merkezi uyarabilir ya da inhibe edebilir. Bu retiküler madde Şekil 18-3'de pembe renkte alan olarak gösterilmiştir. Genel olarak, retiküler maddenin daha yan ve üst bölümleri eksitasyona neden olurken, daha orta ve alt bölgeler inhibisyona neden olurlar.

Hipotalamus, vazomotor merkez üzerine güçlü ekstatör veya inhibitör etkiler oluşturduğundan vazokonstriktör sistemin kontrolünde önemli bir rol oynar. Hipotalamusun *arka-yan* bölümleri temelde eksitasyona neden olurken, *ön bölüm* uyarılan ön hipotalamusun bölgesine bağlı olarak hafif derecede eksitasyon ya da inhibisyon meydana getirmektedir.

Serebral korteksin birçok bölgesi vazomotor merkezi uyarabilir veya inhibe edebilir. Örneğin, motor korteksin uyarılması, aşağıda hipotalamusa ve oradan vazomotor merkeze giden uyarılar yoluyla vazomotor merkezi uyarır. Ayrıca *ön temporal lob*, *frontal korteksin orbital alanları*, *singulat girusun ön bölümü*, *amigdala*, *septum* ve *hipokampusun* uyarılması, uyarılan bölgenin yerine ve uyarının şiddetine bağlı olarak vazomotor merkezi uyarır veya inhibe eder. Dolayısıyla, beyin tabanının geniş bölümü, kardiyovasküler işlev üzerine yaygın etkilere sahiptir.



Şekil 18-3 Dolaşımın sinirsel kontrolünde önemli role sahip olan beyin alanları. Kesikli çizgiler inhibitör yolları temsil etmektedir.



Şekil 18-4 Tam spinal anestezinin arter basıncı üzerine etkisi, “vazomotor tonus”un kaybı ile basınçta belirli bir düşüşü göstermektedir.

Norepinefrin-Sempatik Vazokonstriktör Transmitter Madde. Vazokonstriktör sinir sonlanmalarından salgılanan madde neredeyse tümüyle norepinefrindir. Norepinefrin, Bölüm 60’da tartışıldığı gibi, damar düz kaslarının *alfa adrenerjik reseptörlerine* doğrudan etki ederek vazokonstriksiyona neden olur.

Adrenal Medulla ve Sempatik Vazokonstriktör Sistem ile ilişkisi. Sempatik uyarılar, kan damarlarına iletiltiklerinde aynı zamanda adrenal medullaya da iletilirler. Bu uyarılar, adrenal medulladan *dolaşıma norepinefrin ve epinefrin salgılanmasına* neden olurlar. Bu iki hormon kan dolaşımı ile tüm vücuda taşınırlar. Buralarda doğrudan kan damarlarını etkileyerek çoğunlukla vazokonstriksiyona neden olurlar. Birkaç dokuda epinefrin vazodilatasyona neden olmaktadır. Bunun nedeni, epinefrinin aynı zamanda “beta” adrenerjik reseptör uyarıcı etkiye sahip olmasıdır. Bu etki ile belli damarlarda daralma yerine genişleme meydana getirir. Bu konu Bölüm 60’da tartışılmıştır.

Sempatik Vazodilatör Sistem ve Merkezi Sinir Sistemi Tarafından Kontrolü. İskelet kaslarına giden sempatik sinirler, konstriktör lifler ile birlikte sempatik vazodilatör lifler de taşırlar. Kedi gibi bazı hayvanlarda, bu dilatör liflerin uçlarından norepinefrin yerine *asetilkolin* serbestlenmektedir. Primatlarda ise vazodilatör etkinin, kas damarlarında bulunan özgün beta- adrenerjik reseptörlerin uyarılması ile oluştuğuna inanılmaktadır.

Vazodilatör sistemin merkezi sinir sistemi tarafından kontrolünü sağlayan yol Şekil 18-3’de kesikli çizgilerle gösterilmiştir. Bu sistemi kontrol eden başlıca beyin bölgesi *ön hipotalamustur*.

Sempatik Vazodilatör Sistemin Olası Önemsizliği. Sempatik vazodilatör sistemin, insanda dolaşım sisteminin kontrolünde önemli rol oynadığı şüphelidir. Çünkü, bu kaslara giden sempatik sinirlerin tam olarak engellenmesi kasların

ihtiyaçlarına yanıt olarak kendi kan akımlarını kontrol edilme yeteneklerini hemen hemen hiç etkilemez. Yine de, bazı araştırmalara göre, egzersizin başlangıcında, sempatik vazodilatör sistem kasların beslenme ihtiyacında artma gerekliliği olmadan önce bile, kan akımında önceden artışı sağlamak için iskelet kaslarında vazodilatasyonun başlamasına neden olabilirler.

Emosyonel Bayılma-Vazovagal Senkop. Yoğun emosyonel bozuklukları olan kişilerde bayılma ile sonlanan ilginç bir vazodilatör reaksiyon meydana gelir. Bu durumda, kas vazodilatör sistemi aktive olur, aynı zamanda vagal kardiyoinhibitör merkez, kalp hızını belirgin derecede azaltmak için kalbe güçlü sinyaller gönderir. Kan basıncı hızla düşer; bu durum beyne kan akımını azaltır ve kişinin bilincinin kaybolmasına neden olur. Oluşan bu tabloya *vazovagal senkop* adı verilir. Emosyonel bayılma, serebral kortekste oluşan rahatsız edici düşüncelere bağlı olarak başlamaktadır. Korteksten başlayan yol olasılıkla ön hipotalamusun vazodilatör merkezine, oradan medullanın vagal merkezine, vagus sinirleri ile kalbe ve medulla spinalis yoluyla kasların sempatik vazodilatör sinirlerine uzanır.

Arter Basıncının Hızlı Kontrolünde Sinir Sisteminin Rolü

Dolaşımın sinirsel kontrolünün en önemli işlevlerinden biri kan basıncında hızlı yükselmeler sağlayabilme yeteneğidir. Bu amaçla, sempatik sinir sisteminin tüm vazokonstriktör ve kalp hızında artış sağlayıcı işlevleri birlikte uyarılır. Aynı zamanda, kalbe giden parasempatik vagal inhibitör uyarıların karşılıklı inhibisyonu da gerçekleşir. Böylece herbirinin yardımıyla arter basıncında yükselme sağlayan eş zamanlı üç temel değişiklik meydana gelir. Bunlar aşağıdaki gibidir:

1. *Sistemik dolaşımdaki arteriyollerin hemen hemen tamamında daralma meydana gelir.* Bu toplam periferik direnci artırarak, kan basıncını artırır.
2. *Başta venler olmak üzere dolaşımdaki diğer bütün büyük damarlar da güçlü bir şekilde daralır.* Bu kanın geniş periferik damarlardan kalbe yönelmesine ve kalp boşluklarındaki kan hacminin artmasına neden olur. Kalbin genişlemesi daha güçlü kasılmasına ve böylece daha çok kanın pompalanmasına neden olur. Bu da arter basıncını artırır.
3. Son olarak, *kalbin otonom sinir sistemi tarafından doğrudan uyarılması kalbin pompalama gücünü daha da artırır.* Bu etkinin büyük bölümü, kalp hızındaki artışa bağlıdır. Kalp hızı zaman zaman normalin 3 katı kadar artırmaktadır. Ek olarak, sempatik sinir sinyalleri, kalbin kasılma gücünü doğrudan artırır; bu da daha büyük hacimlerde kanın pompalanması için kalbin kapasitesini artırır. Güçlü sempatik uyarılma sırasında, normal koşullar altında kalp normaldekinden iki kat daha fazla kan pompalayabilir. Bu etki, arter basıncında oluşan akut artışa daha da katkıda bulunur.

Arter Basıncının Sinirlerle Kontrolünün Hızı. Arter basıncının sinirlerle kontrolünde en önemli özellik yanıtın hızlı olmasıdır. Etki saniyeler içinde başlar ve sıklıkla 5 ile 10 saniye içinde basıncı normalin 2 katına artırır. Bunun aksine, sinirsel kardiyovasküler uyarılmanın ani inhibisyonu arter basıncını 10 ile 40 saniye içerisinde normalin yarısına kadar düşürebilir. Dolayısıyla, arter basıncının sinirsel kontrolü bildiğimiz tüm basınç kontrol mekanizmaları içinde en hızlı olanıdır.

Kas Egzersizi ve Diğer Stres Tiplerinde Arter Basıncının Artışı

Sinir sisteminin arter basıncını artırma yeteneği için verilebilecek önemli bir örnek kas egzersizi sırasında oluşan basınç artışıdır. Ağır egzersiz sırasında, kaslar oldukça yüksek kan akımına ihtiyaç duyarlar. Bu artışın bir kısmı, Bölüm 17'de açıklandığı gibi, kas hücrelerinin artmış metabolizması sonucu, kasa ait damarlarda yerel vazodilatasyon sonucu meydana gelir. Egzersiz sırasında, tüm dolaşımın sempatik uyarılması ile arter basıncında eşzamanlı oluşan artış da kan akımını artırır. Ağır egzersizin çoğunda, arter basıncı yaklaşık yüzde 30-40 artar; bu artış kan akımında ilave iki kat daha artışa neden olur.

Egzersiz sırasında arter basıncında yükselme başlıca şu etkiden kaynaklanmaktadır: Beynin motor alanları egzersize neden olmak için aktive olurken, aynı zamanda beyin retiküler aktive edici sisteminin çoğu da aktive edilir. Buna vazomotor merkezin vazokonstriktör ve kalp atım hızını artırıcı alanlarının uyarılması da dahildir. Bunların sonucunda arter basıncı, kas aktivitesindeki artışa ayak uydurmak için hızla artar.

Egzersiz dışında birçok stres çeşidinde de basınçta benzer bir artış olabilmektedir. Örneğin, aşırı korku sırasında, arter basıncı bazen birkaç saniye içinde 75-100 mm Hg kadar artar. Bu duruma *alarm reaksiyonu* adı verilir. Arter basıncında aşırı artış, tehlikeden kaçış sırasında anında cevap vermesi gereken vücut kaslarına hızla kan sağlayabilmektedir.

Normal Arter Basıncının Sürdürülmesinde Refleks Mekanizmalar

Otonom sinir sisteminin egzersiz ve stres sırasında arter basıncını artırıcı işlevlerinin yanı sıra, arter basıncını normal sınırlar içerisinde tutmak için devrede olan çok sayıda bilinç dışı özel sinirsel kontrol mekanizmaları bulunmaktadır. Bunların hemen tamamı, bir sonraki kısımda açıklanacak olan *negatif geribildirim refleks mekanizmalarıdır*.

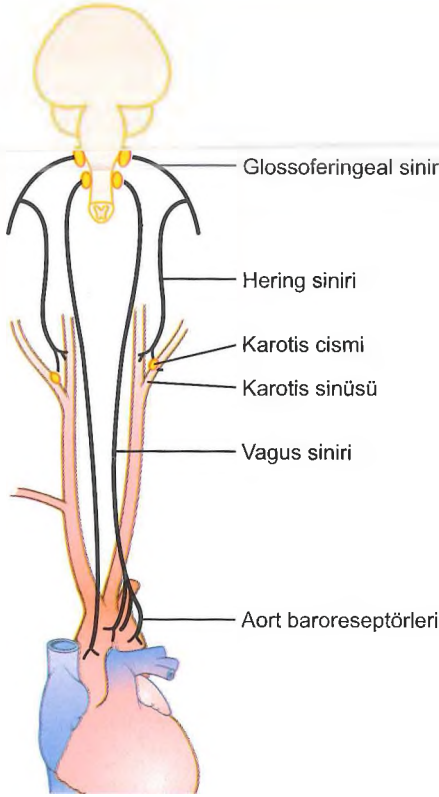
Baroreseptör Arter Basıncını Kontrol Sistemi- Baroreseptör Refleksler

Arter basıncının kontrolünde şimdiye kadar en iyi bilinen sinirsel mekanizma baroreseptör refleksidir. Temel olarak, bu refleks, birkaç büyük sistemik arterin duvarında yer alan, *baroreseptör* veya *pressoreseptör* olarak adlandırılan gerim reseptörleri tarafından başlatılır. Arter basıncında meydana gelen artış baroreseptörleri gerer, merkezi sinir sistemine uyarılar gönderilmesine neden olur. Bu sinyallere yanıt olarak otonom sinir sistemi yoluyla "geribildirim" uyarıları arter basıncını normal seviyeye indirmek üzere dolaşıma geri gönderilirler.

Baroreseptörlerin Fizyolojik Anatomisi ve İnervasyonları. Baroreseptörler, arterlerin duvarlarında serpinti tarzında yerleşmiş sinir sonlanmaları olup gerildiklerinde uyarılırlar. Göğüs boşluğu ve boyunda bulunan hemen tüm büyük arterlerin duvarlarında birkaç baroreseptör yerleşmiş olmakla birlikte Şekil 18-5'de gösterildiği gibi, baroreseptörler (1) karotis bifürkasyonunun hemen üzerindeki internal karotis arterinin herbirinin duvarında *karotis sinüsü* olarak adlandırılan bölgede ve (2) aort kavsinin duvarında yoğun olarak bulunmaktadır.

Şekil 18-5'de görüldüğü gibi, "karotis baroreseptör"lerinden çıkan uyarılar, boyunun üst bölgesinde, çok küçük bir sinir olan *Hering siniri* ile *glossofaringeal sinire* ve oradan da beyin sapının medulla bölgesindeki *traktus solitarius'a* ulaşır. Aort kavsinde bulunan "aortik baroreseptörler"den çıkan uyarılar vagus siniri ile medullanın aynı traktus solitarius bölgesine iletilirler.

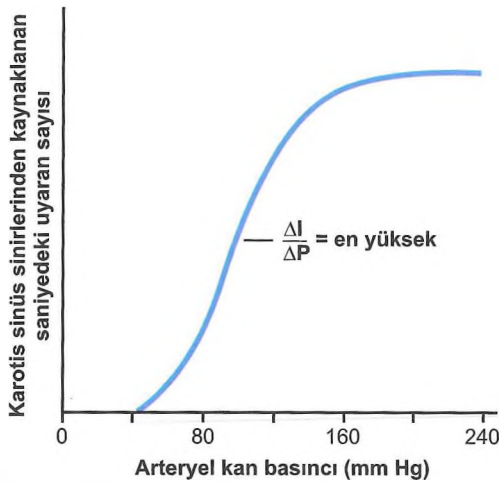
Arter Basıncına Baroreseptörlerin Yanıtı. Şekil 18-6 farklı arter basınçlarının Hering sinirindeki uyarı hızı üzerine etkisini göstermektedir. Karotis sinüs baroreseptörlerinin 0 ve 50-60 mm Hg arasındaki basınçlarda uyarılmadıklarına dikkat ediniz. Ancak bu seviyelerin üzerinde, gittikçe artan hızda yanıt vererek 180 mm Hg'da maksimuma ulaşırlar. Aortik baroreseptörlerin yanıtları, karotis reseptörlerinin yanıtlarına benzer, ancak on-



Şekil 18-5 Arter basıncının kontrolünde baroreseptör sistem.

lar yaklaşık 30 mm Hg daha yüksek arter basınçlarında faaliyet gösterirler.

Yaklaşık 100 mm Hg olan arter basıncının normal çalışma aralığında meydana gelen en ufak değişikliğin arter basıncını normale döndürmek için barorefleks uyarıda güçlü bir değişikliğe neden olduğuna dikkat ediniz. Böylece, baroreseptör geribildirim mekanizması, en fazla ihtiyaç duyulduğu basınç aralığında en etkili şekilde işlev görür.



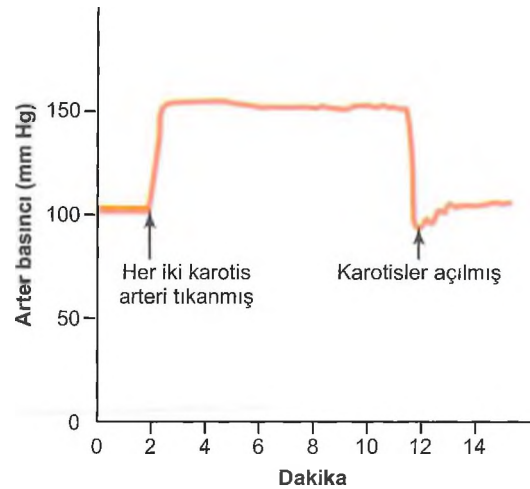
Şekil 18-6 Arter basıncının farklı seviyelerinde baroreseptörlerin aktivasyonu. ΔI , saniyede karotis sinüsündeki sinirsel uyarılardaki değişim; ΔP , mmHg cinsinden arter kan basıncında değişim.

Baroreseptörler arter basıncındaki değişikliklere çok hızlı yanıt verirler. Aslında, uyarı ateşleme hızı, her sistolde saniyenin bir bölümü kadar sürede artar ve diyastol sırasında ise tekrar azalır. Ayrıca, baroreseptörler *hızlı değişen basınçlara* durağan basınçlardan çok daha fazla yanıt verirler. Yani, ortalama arter basıncı 150 mm Hg'da ise fakat o sırada hızla artıyorsa, uyarı iletimi basıncın 150 mm Hg'da sabit olduğu zamandan iki kat fazla artar.

Baroreseptörler Tarafından Başlatılan Dolaşım Refleksi. Baroreseptör uyarıları medullanın traktus solitariusuna ulaştıktan sonra, ortaya çıkan ikincil uyarılar medullanın *vazokonstriktör merkezini inhibe ederken, vagal parasempatik merkezi uyarır*. Ortaya çıkan net etkiler (1) periferik dolaşım sistemi boyunca arteriyol ve venlerin *vazodilatasyonu* ve (2) *kalp hızında ve kalbin kasılma gücünde azalmadır*. Böylece, baroreseptörlerin arterlerdeki yüksek basınç ile uyarılması refleks olarak hem kalp debisini hem de perifer direncini azaltarak, *arter basıncında azalmaya* neden olur. Buna karşılık, düşük basınç tam tersi etkiler gösterir, refleks olarak basıncın normal seviyesine yükselmesine neden olur.

Şekil 18-7'de iki ana karotis arterin tıkanması sonucunda arter basıncında oluşan tipik refleks değişiklikler görülmektedir. Bu karotis sinüs basıncını azaltır; sonuç olarak baroreseptörlerden sinyaller azalır ve vazomotor merkez üzerine daha az inhibitör etkiye neden olur. Vazomotor merkez normalden daha fazla aktif hale geçerek aortta arter basıncının yükselmesine ve karotislerin tıkanıldığı 10 dakika boyunca yüksek kalmasına neden olur. Tıkanıklığın kaldırılması karotis sinüs basıncının artmasına izin verir, karotis sinüs refleksi bir anlık aşırı dengelenme sonucu aort basıncını normalin altına düşürür, bir dakika kadar sonra da normale dönmesine neden olur.

Vücut Postüründeki Değişiklikler Sırasında Baroreseptörlerin İşlevi. Kişi yatar durumdayken ayağa kalktığında baroreseptörlerin vücudun üst kısmında kan basıncını kısmen sabit tutma yetenekleri önemlidir. Ayağa kalkar



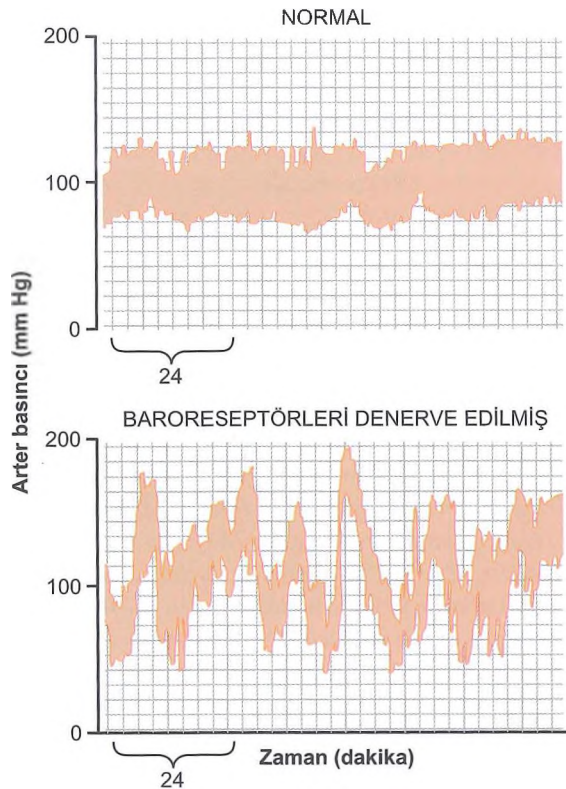
Şekil 18-7 Her iki ana karotis arteri klempe edilerek oluşturulan tipik karotis sinüs refleksi (her iki vagus siniri kesildikten sonra).

kalkmaz baş ve vücudun üst tarafında arter basıncı düşme eğilimine girer ve bu basıncın belirli miktarda düşüşü bilinç kaybına neden olabilir. Bununla birlikte, baroreseptörlerde düşen basınç ani bir reflekse neden olur. Bu refleks tüm vücutta kuvvetli sempatik ateşleme meydana getirir. Bu da vücudun üst bölümünde ve başta basınç azalmasını en aza indirir.

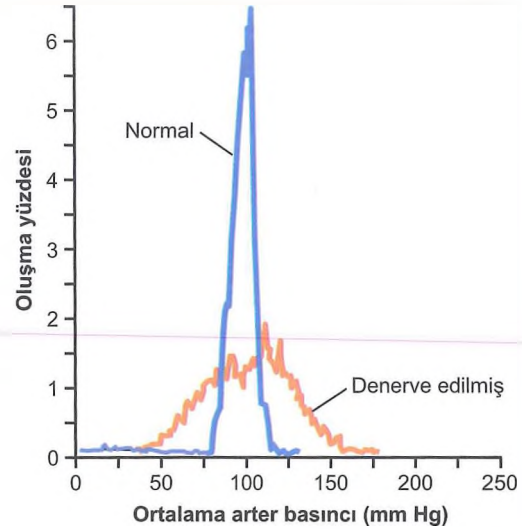
Baroreseptör Kontrol Sisteminin Basıncı "Tamponlama" İşlevi. Baroreseptör sistem, arter basıncındaki artma ya da azalmalara engel olduğundan dolayı *basıncı tampon sistemi* olarak adlandırılır ve baroreseptörlerden kaynaklanan sinirlere *tampon sinirler* denir.

Şekil 18-8'de baroreseptörlerin bu tampon işlevinin önemi gösterilmektedir. Bu şeklin üst kısmında yer alan kayıt, normal bir köpekten 2 saat boyunca alınan arter basıncını göstermekte, alt tarafta bulunan kayıt ise hem karotis sinüsünden hem de aorttaki baroreseptörlerden kaynaklanan sinir lifleri uzaklaştırılmış bir köpekten alınan arter basıncını göstermektedir. Denerve köpekte yatma, ayağa kalkma, heyecanlanma, yemek yeme, defekasyon ve gürültüye maruz kalma gibi günlük basit olaylarda çok büyük basınç değişiklikleri meydana geldiğine dikkat ediniz.

Şekil 18-9 normal ve denerve köpekten 24 saat boyunca kaydedilen ortalama arter basınçlarının frekans



Şekil 18-8 Normal bir köpekten (üstte) ve baroreseptörler denerve edildikten haftalar sonra aynı köpekten (altta) alınan 2 saatlik arter basıncı kayıtları. (Cowley AW Jr, Liard JP, Guyton AC'den yeniden çizilmiştir: Köpeklerde arteriyel kan basıncının ve diğer değişkenlerin günlük kontrolünde baroreseptör refleksinin rolü. Circ Res 32:564, 1973. Amerikan Kalp Derneği'nin izniyle)



Şekil 18-9 Normal bir köpekten ve baroreseptörler denerve edildikten haftalar sonra aynı köpekte 24 saatlik arter basıncı frekansının dağılım eğrileri (Cowley AW Jr, Liard JP, Guyton AC'den yeniden çizilmiştir: Köpeklerde arteriyel kan basıncının ve diğer değişkenlerin günlük kontrolünde baroreseptör refleksinin rolü. Circ Res 32:564, 1973. Amerikan Kalp Derneği'nin izniyle)

dağılımlarını göstermektedir. Baroreseptörler normal işlev yaparken ortalama arter basıncının gün boyunca 85–115 mm Hg'lık dar bir alanda kaldığına, hatta günün çok uzun bir bölümünde hemen hemen daima 100 mm Hg olduğuna dikkat ediniz. Diğer yandan, baroreseptörlerin denervasyonundan sonra frekans dağılım eğrisi genişlemiş, şekilde alt egride basınç aralığı 2,5 kat artmış, sıklıkla 50 mm Hg'ya kadar düşmüş veya 160 mm Hg'nın üzerine çıkmıştır. Dolayısıyla, arter baroreseptör sisteminin yokluğunda basınçta aşırı değişiklikler olduğu görülmektedir.

Kısaca, arter baroreseptör sisteminin birincil amacı, arter basıncında dakika dakika meydana gelen değişiklikleri yaklaşık üçte birine kadar azaltmaktır ki bu değişiklikler baroreseptör sistemin bulunmaması durumunda da ortaya çıkabilirdi.

Arter Basıncının Uzun Süreli Düzenlenmesinde Baroreseptörler Önemli midir? Arter baroreseptörleri arter basıncının güçlü anlık kontrolünü sağlamalarına rağmen, uzun süreli kan basıncının düzenlenmesindeki önemleri çelişkilidir. Baroreseptörlerin, bazı fizyologlar tarafından, arter basıncının kronik düzenlenmesinde nispeten önemsiz olduğunun düşünülmesinin sebeplerinden biri, onların maruz kaldıkları basınca 1 ile 2 gün içinde adapte olmaya meyilli olmalarındandır. Yani, arter basıncı normal değeri olan 100 mm Hg'dan 160 mm Hg'ya yükseldiğinde ilk olarak baroreseptör uyarıları çok yüksek bir hızda iletilir. Sonraki birkaç dakika içinde, ateşleme hızı önemli ölçüde azalır, bunu izleyen 1–2 gün içinde çok daha yavaş azalır ve bu süre sonunda ortalama arter basıncı hala 160 mm Hg'da olmasına rağmen ateşleme hızı neredeyse normale döner. Bunun aksine, arter basıncı çok düştüğü zaman, baroreseptörler önce hiçbir uyararı

iletmezler ancak 1-2 gün içinde baroreseptörlerin ateşleme hızı giderek kontrol seviyesine döner.

Baroreseptörlerin bu "adapte olma" özellikleri, birkaç günden uzun süren arter basınç değişikliklerinde düzeltici bir kontrol sistemi olarak görev yapma potansiyellerini azaltabilir. Bununla birlikte, deneysel çalışmalar baroreseptörlerin tamamen adapte olmadıklarını ve bu yüzden özellikle böbreklerin sempatik sinir aktivitesini etkileyerek, uzun süreli kan basıncı düzenlenmesine katkıda bulunabileceğini ileri sürmüştür. Örneğin, arter basıncında uzun süreli artışlarda, baroreseptör refleksler, böbrek sempatik sinir aktivitesini azaltmaya aracılık ederek böbreklerden sodyum ve su atılımının artışı sağlayarak, arter basıncının normale dönmesine yardımcı olur. Böylece, ortalama arter basıncının baroreseptörler tarafından düzenlenmesinde, çoğunlukla böbrek-vücut sıvısı-basınç kontrol sistemi başta olmak üzere (sinirsel ve hormonal mekanizmalar ile birlikte) diğer sistemlerle etkileşime ihtiyaç bulunmaktadır. Bu konu Bölüm 19 ve 29'da tartışılmıştır.

Arter Basıncının Karotis ve Aort Kemoreseptörleri Tarafından Kontrolü-Oksijen Eksikliğinin Arter Basıncına Etkisi. Baroreseptör basınç kontrol sistemi ile yakın ilişkisi olan *kemoreseptör refleks*, baroreseptör refleks ile hemen hemen aynı şekilde çalışmakla beraber yanıtın ortaya çıkışına gerim reseptörleri yerine *kemoreseptörler* neden olur.

Kemoreseptörler, oksijen yokluğuna, karbondioksit artışına ve hidrojen iyonlarının artışına kimyasal duyarlılığı olan hücrelerdir. Bu reseptörler, birçok küçük *kemoreseptör organlara* yerleşmiş olup 2 mm büyüklüğündedirler (iki *karotis cisim* her karotis arterinin çatallanma yerinde bulunur ve genellikle 1-3 adet *aort cismi* aorta bitişiktir). Kemoreseptörler, baroreseptörlere ait lifler ile birlikte Hering ve vagus sinirleri ile beyin sapının vazomotor merkezine ulaşan sinir liflerini uyarırlar.

Her karotis veya aort cismi küçük bir besleyici arter tarafından bol miktarda kan alır; böylece kemoreseptörler her zaman arter kanı ile yakın ilişki içinde bulunurlar. Arter basıncı kritik bir düzeyin altına düştüğü zaman, kemoreseptörlere ulaşan kan akımı azalır, buna bağlı olarak oksijen miktarı azalırken, hidrojen ve karbondioksit iyonları yavaş akan kan tarafından uzaklaştırılamadığı için artar, bu değişiklikler kemoreseptörleri uyarır.

Kemoreseptörlerden iletilen uyarılar, vazomotor merkezi uyarır; bu da arter basıncını artırarak normal seviyesine döndürür. Bununla birlikte, bu kemoreseptör refleks, arter basıncı 80 mm Hg'nın altına düşmeden, arter basıncının güçlü bir düzenleyicisi değildir. Bu nedenle, bu refleks, düşük basınçlarda, basınçta daha fazla düşmeyi engellemede yardımcı olduğundan önem kazanır.

Kemoreseptörler, basınç kontrolünden daha önemli rol oynadıkları *solunum kontrolü* ile ilişkili olarak Bölüm 41'de daha detaylı tartışılacaktır.

Atriyum ve Pulmoner Arter Refleksleri Arter Basıncını Düzenler. Hem atriyumların ve hem de pulmoner arterlerin duvarlarında, düşük-basınç reseptörleri olarak adlandırılan gerim reseptörleri bulunmaktadır. Bu reseptörler, büyük sistemik arterlerin baroreseptör gerim reseptörlerine benzerler. Bu düşük-basınç reseptörleri, özellikle kan hacmindeki değişikliklerine yanıt olarak oluşan arter basıncı değişikliklerini en az seviyeye indirmede önemli rol oynarlar. Örneğin, eğer bütün reseptörleri tam olan bir köpeğe 300 ml kan birdenbire verilirse, arter basıncı sadece 15 mm Hg kadar yükselir. *Arter baroreseptörlerinin* ortadan kaldırılması halinde, basınç 40 mm Hg kadar yükselir. Eğer *düşük-basınç reseptörleri* de denerve edilirse basınç yaklaşık 100 mm Hg yükselecektir.

Böylece, görüldüğü gibi pulmoner arter ve atriyumlardaki düşük-basınç reseptörleri sistemik arter basıncını algılamaları da, düşük-basınç reseptörlerinde hacim artışına bağlı basınç değişikliklerini algılayarak baroreseptör refleks yanıtına eşzamanlı olarak ek bir refleks dizisi meydana getirirler ve arter basıncının kontrolünde etkili refleks mekanizmanın tümünü güçlendirirler.

Böbrekleri Aktive Eden Atriyum Refleksleri-"Hacim Refleksi". Atriyumların gerilmesi böbreklerin aferent arteriyollerinde belirgin refleks bir genişlemeye de sebep olur. Eş zamanlı olarak atriyumlardan hipotalamusa da iletilen sinyaller antidiüretik hormon (ADH) salgılanmasını azaltırlar. Böbreklerdeki azalmış aferent arteriyol direnci, glomerül kapiller basıncının artmasına neden olarak böbrek tübülleri içine sıvı filtrasyonunu artırır: Antidiüretik hormonun azalması tübüllerden sıvı geri emilimini azaltır. Bu iki etkinin birlikteliği -glomerül filtrasyonunda artma ve sıvı geri emiliminde azalma- böbrekler yoluyla sıvı kaybını artırarak ve artmış kan hacmini normale doğru azaltır. (Ayrıca Bölüm 19'da artmış kan hacmi nedeniyle atriyumların gerilmesinin böbrekler üzerinde de hormonal bir etki başlattığı -idrarla sıvı atılmasını daha da artırarak kan hacminin normale dönmesine yardımcı olan *atriyal natriüretik peptit* serbestlenmesine yol açtığı anlatılacaktır).

Aşırı hacim artışından sonra kan hacminin normale döndürülmesini sağlamaya yönelik tüm bu mekanizmalar kan hacmi düzenleyicisi olduğu kadar dolaylı yoldan basınç düzenleyici olarak da görev yaparlar. Çünkü aşırı hacim kalp debisini artırarak arter basıncını artırır. Bu hacim refleks mekanizması daha sonra Bölüm 29'da diğer kan hacminin kontrolü mekanizmaları ile birlikte yine tartışılacaktır.

Kalp Hızının Atriyum Refleksi Tarafından Kontrolü (Bainbridge Refleksi). Atriyumda basıncın artması kalp hızında bazen yüzde 75'e kadar varan oranlarda artışa yol açar. Bu artışın küçük bir kısmı, artmış atriyum hacminin doğrudan sinüs düğümünü germesine bağlıdır. Bölüm 10'da belirtildiği gibi böyle bir doğrudan gerim kalp hızını ancak yüzde 15 oranında artırabilir. Kalp hızında buna ilave oluşan yüzde 40 ile yüzde 60'lık artış ise *Bainbridge*

refleksi adı verilen sinirsel bir refleks sayesinde meydana gelir. Bainbridge refleksini meydana getiren atriyumlardaki gerim reseptörleri aferent sinyallerini vagus sinirleri aracılığıyla beyin medullasına iletirler. Daha sonra eferent uyarılar, vagal ve sempatik sinirler yoluyla kalp hızını ve kalbin kasılma gücünü artırmak üzere geriye dönerler. Böylece, bu refleks venler, atriyumlar ve pulmoner dolaşımdaki kanın göllenmesini önlemeye yardımcı olur.

Merkezi Sinir Sisteminin İskemik Yanıtı- Beyin Kan Akımındaki Azalmaya Yanıt Olarak Arter Basıncının Beynin Vazomotor Merkezi Tarafından Kontrolü

Kan basıncının sinirsel kontrolünün büyük kısmı, tamamı beyin dışında periferik dolaşımda yerleşmiş bulunan baroreseptörler, kemoreseptörler ve düşük-basınç reseptörlerinden kaynaklanan reflekslerle sağlanır. Ancak beyin sapının alt kısmında bulunan vazomotor merkeze gelen kan akımı bölgenin beslenmesini bozacak kadar azalırsa- yani *serebral iskekiye* yol açarsa- vazomotor merkezdeki vazokonstriktör ve kardiyokaslatör nöronlar iskekiye doğrudan yanıt vererek kuvvetli bir şekilde uyarılırlar. Bu uyarılmayla birlikte sistemik arter basıncı sıklıkla kalbin pompalayabileceği en üst seviyeye yükselir. Bu etkinin, yavaşlamış kan akımının beyin sapı vazomotor merkezinden karbondioksidi uzaklaştırmada yetersiz kalması nedeni ile olduğu düşünülmektedir: Vazomotor merkeze gelen kan akımı düşük düzeylerde olduğunda, buradaki yerel karbondioksit konsantrasyonunu büyük ölçüde artar ve beyin medullasındaki sempatik vazomotor sinirsel kontrol bölgeleri çok güçlü olarak uyarılır.

Vazomotor merkezde laktik asit ve diğer asidik maddelerin birikimi gibi diğer sebeplerin bu belirgin uyarılmaya ve arter basıncında artışa katkıda bulunması da mümkündür. Serebral iskekiye yanıt olarak arter basıncındaki artışa *merkezi sinir sisteminin (MSS) iskemik yanıtı* adı verilir.

İskemik vazomotor aktivite üzerine etkisi ortalama arter basıncını büyük ölçüde artırır, bazen 10 dakika içinde 250 mm Hg'ya kadar yükseltebilir. *Yoğun serebral iskekinin neden olduğu sempatik vazokonstriksiyonun derecesi çoğu kez o kadar fazladır ki periferdeki damarların bazıları tamamen veya tama yakın olarak kapanırlar.* Örneğin, böbrekler, sıklıkla sempatik uyarılara yanıt olarak renal arteriyollerdeki daralma nedeniyle idrar yapımını tamamen durdururlar. Bu nedenle, *MSS'nin iskemik yanıtı tüm sempatik vazokonstriktör sistem aktivatörlerinin en güçlülerinden biridir.*

Arter Basıncı Düzenleyicisi Olarak MSS'nin İskemik Yanıtının Önemi. Merkezi sinir sisteminin iskemik yanıtı çok güçlü yapısına rağmen arter basıncı normalin çok altına, 60 mm Hg ve altına düşmedikçe belirgin etki göstermez; en fazla uyarıldığı durum basınç 15-20 mm

Hg'ya düştüğünde gerçekleşir. Bu nedenle, arter basıncını düzenleyen normal mekanizmalardan biri değildir. Bunun yerine temel olarak *beyne giden kan akımındaki azalma öldürücü düzeye yaklaştığında arter basıncında daha fazla düşme meydana gelmemesi için hızlı ve çok güçlü bir biçimde devreye giren bir acil basınç kontrol sistemi olarak çalışır.* Bu yanıt bazen basınç kontrol mekanizmasında "son savunma sınırı" olarak isimlendirilir.

Beyin Etrafında Artmış Basınca Cushing Reaksiyonu. Cushing reaksiyonu MSS'nin iskemik cevabının özel bir tipidir ve kafatası boşluğu içinde beyin etrafında bulunan serebrospinal sıvının basıncının artması sonucu oluşur. Örneğin, serebrospinal sıvı basıncı, arter basıncı ile aynı seviyeye ulaştığında, beyne gelen kan akımını kesebilecek kadar beyin arterlerini de sıkıştırarak bütün beyne baskı yapar. Bu arter basıncında yükselmeye yol açan bir MSS iskemik yanıtını başlatır. Arter basıncı serebrospinal sıvı basıncını aştığında kan tekrar beyin damarlarında akarak beyin iskemisini ortadan kaldırır. Normalde, kan basıncı serebrospinal sıvı basıncının hemen üzerinde bir seviyede yeni bir denge haline ulaşarak kanın beyne yeniden akmaya başlamasını sağlar. Cushing reaksiyonu, serebrospinal sıvı basıncının serebral arterlere baskı yapacak kadar artması halinde, beyin yaşamsal merkezlerinin beslenmesinin kaybindan korumaya yardımcı olur.

Arter Basıncının Sinirsel Kontrolünün Özel Durumları

Kalp Debisi ve Arter Basıncının Artırılmasında İskelet Sinirlerinin ve İskelet Kaslarının Rolü

Dolaşımın en hızlı etki eden sinirsel kontrolü otonom sinir sistemi tarafından sağlamakla birlikte, iskelet sinirlerinin ve iskelet kaslarının da dolaşımsal yanıtlarda önemli rol oynadığı en az iki durum aşağıda açıklanmıştır.

Abdominal Bası Refleksi. Bir baroreseptör veya kemoreseptör refleksi ortaya çıktığında sinir sinyalleri eşzamanlı olarak iskelet sinirleri ile vücuttaki iskelet kaslarına, özellikle de karın kaslarına iletilir. Bu karındaki tüm venöz kan depolarını sıkıştırarak kanın abdominal damar yataklarından kalbe doğru yönelmesini sağlar. Sonuç olarak, kalbe pompalanmak üzere daha fazla miktarda kan sağlanmış olur. Bu yanıtın tümüne *abdominal bası refleksi* adı verilir. Bu refleksin dolaşım üzerine olan etkisi, sempatik vazokonstriktör uyarıların venler üzerine olan daraltıcı etkileriyle aynıdır: kalp debisi ve arter basıncında artışa yol açar. Abdominal bası refleksi olasılıkla geçmişte inanıldığından daha önemlidir. Çünkü, iskelet kasları paralize olan kişilerin hipotansif ataklara normal insanlardan daha yatkın oldukları iyi bilinmektedir.

Egzersiz Sırasında İskelet Kaslarının Kasılmasının Sebep Olduğu Kalp Debisi ve Arter Basıncı Artışı. Egzersiz sırasında iskelet kasları kasıldığında tüm vücuttaki damarları sıkıştırırlar. Egzersize hazırlık sırasında bile kasların gerilmesi kaslardaki ve karındaki damarların sıkışmasına neden olur. Ortaya çıkan sonuç, kanın periferdeki damarlardan kalbe ve akciğerlere doğru yer değiştirmesi ve böylece kalp debisinin artmasıdır. Bu, bazen ağır egzersiz sırasında kalp debisinin beş ile yedi katına kadar artırılabilmesini sağlayan gerekli bir etkidir. Kalp debisinde artma, egzersiz sırasında arter basıncının yükseltilmesinde önemli bir unsurdur; arter basıncını genellikle 100 mm Hg'lık normal ortalamadan 130-160 mm Hg'ya artırır.

Arter Basıncındaki Solunum Dalgaları

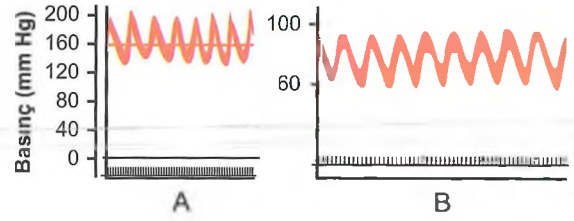
Solunumun her döngüsü ile birlikte arter basıncı dalga şeklinde 4-6 mm Hg'lık yükselme ve alçalmalar göstererek arter basıncında solunum dalgaları oluşturur. Bu dalgalar, bazıları refleks niteliğinde olan birçok farklı etkiler sonucu ortaya çıkar. Bunlar:

1. "Solunum sinyalleri"nin çoğu her bir solunum döngüsü ile birlikte medullanın solunum merkezinden kaynaklanarak vazomotor merkezin "içine yayılır".
2. Kişi her nefes aldığı anda göğüs boşluğu içindeki basınç normalden daha negatif hale gelir ve buna bağlı olarak göğüs boşluğundaki kan damarları genişler. Bu genişleme, sol kalbe dönen kan miktarında azalma meydana getirerek kalp debisi ve arter basıncında bir an için azalmaya neden olur.
3. Göğüs damarlarında solunuma bağlı oluşan basınç değişiklikleri damarlar ve atriyumlardaki gerim reseptörlerinin uyarılmasına yol açabilir.

Solunum basınç dalgalarını oluşturan tüm bu faktörler arasındaki ilişkiyi tam olarak incelemek zor olsa da, normal solunum sırasındaki net etki, genellikle soluk vermenin erken döneminde arter basıncında bir artış ve solunum döngüsünün geri kalan süresinde ise basınçta bir azalmadır. Derin soluma sırasında kan basıncı her bir solunum döngüsü ile birlikte 20 mm Hg kadar yükselme ve azalma gösterebilir.

Arter Basıncında "Vazomotor" Dalgalar- Basınç Refleksi Kontrol Sistemlerinin Salınımları

Arter basıncının bir hayvandan kaydı sırasında, sıklıkla solunumdan kaynaklanan küçük basınç dalgalarına ek olarak, solunum dalgalarına göre daha yavaş yükselip alçalan -zaman zaman 10 ile 40 mm Hg kadar büyük olabilen- biraz daha geniş dalgalar da görülmektedir. Her bir döngünün süresi anestezi edilmiş köpekte 26 saniye iken anestezi verilmemiş insanda 7 ile 10 saniye arasında değişkenlik gösterir. Bu dalgalara *vazomotor dalgalar* veya *"Mayer dalgaları"* denilmektedir. Şekil 18-10'da arter basıncındaki bu döngüsel yükselme ve düşüşleri gösteren bir kayıt görülmektedir.



Şekil 18-10 A, MSS iskemik yanıtının salınımlarıyla oluşan vazomotor dalgalar. B, Baroreseptör refleksinin salınımlarıyla oluşan vazomotor dalgalar.

Vazomotor dalgaların nedeni, bir kısmı aşağıda açıklanan bir veya daha fazla sayıda sinirsel basınç kontrol mekanizmasından oluşan "refleks salınım"dır.

Baroreseptör ve Kemoreseptör Reflekslerin Salınımı. Vazomotor dalgalar genellikle Şekil 18-10B'de gösterilenden daha az yoğunlukta olmakla birlikte, deneysel basınç kayıtlarında sıklıkla görülmektedir. Temel olarak *baroreseptör refleksinin* salınımları nedeniyle oluşurlar. Yani, baroreseptörlerin yüksek basınçla uyarılması ile sempatik sinir sistemi inhibe olur ve birkaç saniye sonra basınç azalır. Basıncın azalması daha sonra baroreseptörlerin uyarılmasını azaltır ve basıncın yüksek bir değere artırılması için vazomotor merkezin tekrar aktifleşmesini sağlar. Bu yanıt ani olarak oluşmaz, birkaç saniye gecikerek meydana gelir. Bu yüksek basınç yeni bir döngüyü başlatır ve salınımlar ardışık biçimde sürer.

*Kemoreseptör refleks*i de benzer dalgalar oluşturmak üzere salınımlara neden olur. Bu refleks genellikle baroreseptör refleks ile eşzamanlı olarak salınım gösterir. Kemoreseptör refleks olasılıkla arter basıncı 40 ile 80 mm Hg arasında iken vazomotor dalgaların oluşumunda ana rolü oynamaktadır. Çünkü basıncın bu düşük değerlerinde, dolaşımın kemoreseptör kontrolü güçlenir, baroreseptör kontrolü zayıflar.

MSS'nin İskemik Yanıtının Salınımı. Şekil 18-10A'daki kayıt MSS iskemik basınç kontrol mekanizmasından kaynaklanan salınımları göstermektedir. Bu deneyde, serebrospinal sıvı basıncı 160 mm Hg'ya çıkartılmıştır. Bu durumda serebral damarlar sıkıştırılmış ve bu da basıncı 200 mm Hg'ya kadar ulaştıran MSS iskemik basınç yanıtını başlatmıştır. Arter basıncı böyle yüksek bir değere çıktığında, beyin iskemisi ortadan kalkmış ve sempatik sinir sistemi inaktive olmuştur. Sonuç olarak, arter basıncı hızla daha da düşük bir seviyeye inerek tekrar beyinde iskemiye yol açmıştır. İskemi, basınçta yeni bir yükselme oluşturmuştur. İskemi tekrar ortadan kalkmış ve basınç tekrar azalmıştır. Serebrospinal sıvı basıncı yüksek kaldığı sürece bu durum döngüsel olarak tekrarlamıştır.

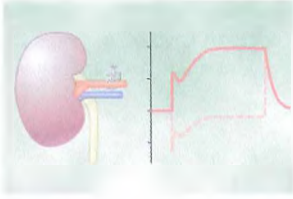
Dolayısıyla, "geribildirim" yeterince kuvvetli olduğunda ve basınç reseptörünün eksitasyonu ve takip eden basınç cevabı arasında bir gecikme varsa, herhangi bir refleks basınç kontrol mekanizması salınım gösterebilir. Vazomotor dalgalar, arter basıncını kontrol eden sinirsel reflekslerin mekanik ve elektriksel kontrol sistemleriyle aynı

prensiplere uyduğunu gösterdikleri için teorik olarak oldukça önemlidirler. Örneğin, bir uçakta otomatik pilotun yönlendirme mekanizmasındaki geribildirim "kazancı" çok büyük olursa ve yönlendirme mekanizmasının yanıt zamanında da bir gecikme söz konusuysa, uçak düzgün bir şekilde uçmak yerine her iki yana salınım yapacaktır.

Kaynaklar

- Cao WH, Fan W, Morrison SF: Medullary pathways mediating specific sympathetic responses to activation of dorsomedial hypothalamus, *Neuroscience* 126:229, 2004.
- Cowley AW Jr: Long-term control of arterial blood pressure, *Physiol Rev* 72:231, 1992.
- DiBona GF: Physiology in perspective: the wisdom of the body. Neural control of the kidney, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289:R633, 2005.
- Esler M, Lambert G, Brunner-La Rocca HP, et al: Sympathetic nerve activity and neurotransmitter release in humans: translation from pathophysiology into clinical practice, *Acta Physiol Scand* 177:275, 2003.
- Freeman R: Clinical practice. Neurogenic orthostatic hypotension, *N Engl J Med* 358:615, 2008.
- Goldstein DS, Robertson D, Esler M, et al: Dysautonomias: clinical disorders of the autonomic nervous system, *Ann Intern Med* 137:753, 2002.
- Guyton AC: *Arterial pressure and hypertension*, Philadelphia, 1980, WB Saunders.
- Guyenet PG: The sympathetic control of blood pressure, *Nat Rev Neurosci* 7:335, 2006.
- Joyner MJ: Baroreceptor function during exercise: resetting the record, *Exp Physiol* 91:27, 2006.
- Lohmeier TE, Dwyer TM, Irwin ED, et al: Prolonged activation of the baroreflex abolishes obesity-induced hypertension, *Hypertension* 49:1307, 2007.
- Lohmeier TE, Hildebrandt DA, Warren S, et al: Recent insights into the interactions between the baroreflex and the kidneys in hypertension, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 288:R828, 2005.
- Ketch T, Biaggioni I, Robertson R, Robertson D: Four faces of baroreflex failure: hypertensive crisis, volatile hypertension, orthostatic tachycardia, and malignant vagotonia, *Circulation* 105:2518, 2002.
- Mifflin SW: What does the brain know about blood pressure? *News Physiol Sci* 16:266, 2001.
- Olshansky B, Sabbah HN, Hauptman PJ, et al: Parasympathetic nervous system and heart failure: pathophysiology and potential implications for therapy, *Circulation* 118:863, 2008.
- Schultz HD, Li YL, Ding Y: Arterial chemoreceptors and sympathetic nerve activity: implications for hypertension and heart failure, *Hypertension* 50:6, 2007.
- Zucker IH: Novel mechanisms of sympathetic regulation in chronic heart failure, *Hypertension* 48:1005, 2006.

Arter Basıncının Uzun Süreli Kontrolü ve Hipertansiyonda Böbreklerin Rolü: Arter Basıncının Düzenlenmesinde Entegre Sistem



Bölüm 18'de tartışıldığı gibi, arter basıncının sempatik sinir sistemi ile kısa süreli düzenlenmesi, öncelikle sinir sisteminin toplam perifer damar direnci ve kapasitansı ve aynı zamanda kal-

bin pompalama yeteneğini etkilemesiyle gerçekleşmektedir.

Vücut ayrıca arter basıncını haftalar ve aylar boyunca düzenlemek üzere güçlü mekanizmalara da sahiptir. Arter basıncının bu uzun süreli kontrolü, sıvı alımı ve kaybı arasındaki denge ile belirlenen vücut sıvı hacminin homeostazı ile yakından ilişkilidir. Yaşamın devamlılığı için, sıvı alımı ve kaybı hassas biçimde dengelenmiş olmalıdır. Bu denge, birçok sinirsel ve hormonal kontrolle ve tuz ve su atılmasını düzenleyen böbrekteki yerel kontrol sistemleriyle sağlanmaktadır. Bu bölümde, kan basıncının uzun süreli düzenlenmesinde baskın rol oynayan bu böbrek-vücut sıvı sistemlerini tartışacağız.

Arter Basıncının Kontrolünde Böbrek-Vücut Sıvısı Sistemi

Arter basıncının kontrolünde böbrek-vücut sıvısı sistemi yavaşça fakat kuvvetli bir şekilde etki gösterir. Eğer kan hacmi artar ve vasküler kapasitans değişmez ise arter basıncı da artacaktır. Artan basınç daha sonra böbreklerden fazla hacmin atılmasına neden olur ve böylece basınç normale geri döndürür.

Hayvanlar aleminin evrimsel gelişim tarihinde, basıncın kontrolünde rol alan bu böbrek-vücut sıvısı sistemi ilkel sistemler arasındadır. En ilkel omurgalılardan biri olan yılan balığı benzeri küçük bir balıkta bile bütünüyle çalışmaktadır. Bu hayvan düşük bir arter basıncına sahiptir; sadece 8 ile 14 mm Hg olan bu basınç neredeyse doğrudan kan hacmi ile orantılı olarak artar. Bu balık sürekli olarak deniz suyu içer. Emilerek kana karışan su, kan hacmini ve kan basıncını artırır. Ancak, basınç çok yükseldiğinde böbrek basitçe fazla hacmi idrar ile atarak basıncı normale döndürür. Basınç düşük olduğunda, böbrek alınan sıvıdan daha azını atar. Böylece, balığın su

içmeye devam etmesiyle hücre dışı sıvı hacmi, kan hacmi ve basınç tekrar yüksek seviyelere ulaşır.

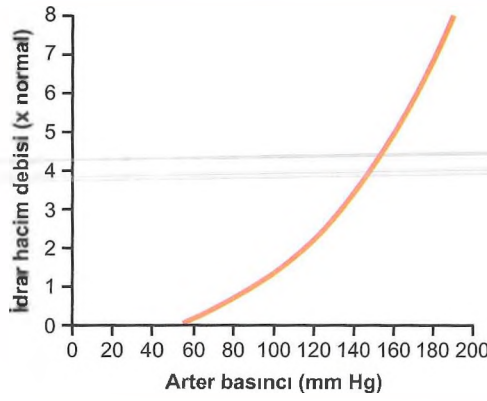
Basıncın kontrolünde rol alan bu ilkel mekanizma çağlar boyunca varlığını aynen bu balıktaki şekliyle sürdürmüştür. İnsanlarda da böbreklerden atılan su ve tuz tıpkı bu balıkta olduğu gibi basınç değişikliklerine hassastır. İnsanda arter basıncında meydana gelen sadece birkaç mm Hg'lık artış böbreklerden su ve tuz atılmasını ikiye katlayabilir. Suyun basınca bağlı atılmasına *basınç diürezi*, tuzun atılmasına ise *basınç natriürezi* adı verilir.

İnsanda arter basıncı kontrolünde böbrek-vücut sıvısı sistemi, yılan balığı benzeri balıkta olduğu gibi arter basıncının uzun süreli kontrolünün temel mekanizmasını oluşturmaktadır. Ancak evrimin değişik dönemleri boyunca sisteme birçok değişikliğin eklenmesi, insanda kontrol işlevini çok daha mükemmel hale getirmiştir. Özellikle önemli değişikliklerden biri, daha sonra tartışılacak olan renin-anjiyotensin mekanizmasının sisteme eklenmesidir.

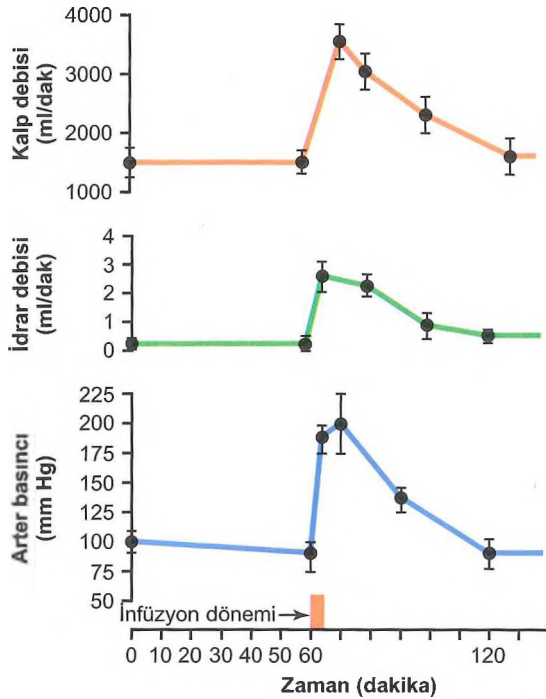
Arter Basıncı Kontrolünün Temel Mekanizmalarından Basınç Diürezinin Nicel Olarak İncelenmesi

Şekil 19-1 izole edilmiş böbrekte değişik arter basıncı düzeylerinin atılan idrar hacmi üzerine yaklaşık ortalama etkilerini ve basınç arttıkça atılan idrar hacminin önemli oranda arttığını göstermektedir. Böbrekten atılan idrar hacimde görülen bu artışa *basınç diürezi* adı verilen olaydır. Şekildeki eğri, *böbrek idrar debisi eğrisi* ya da *böbrek fonksiyon eğrisi* adını alır. İnsanda 50 mm Hg'lık bir arter basıncında idrar atımı esas olarak 0'dır. 100 mm Hg basınçta idrar atımı normal seviyede, 200 mm Hg'da ise normalin altı ile sekiz katı kadardır. Dahası, yüksek basınç sadece atılan idrar hacmini artırmakla kalmayıp sodyum atılmasını da benzer oranlarda artırır. Bu olaya *basınç natriürezi* adı verilir.

Arter Basıncının Kontrolünde Böbrek-Vücut Sıvısı Sisteminin Etkinliğini Gösteren Bir Deney. Şekil 19-2 kan basıncını kontrol eden tüm sinirsel refleks mekanizmaların bloke edildiği köpekler üzerinde yapılmış bir deneyin sonuçlarını göstermektedir. Daha sonra arter basıncı 400 ml civarında kanın ven içine infüzyonuyla ani

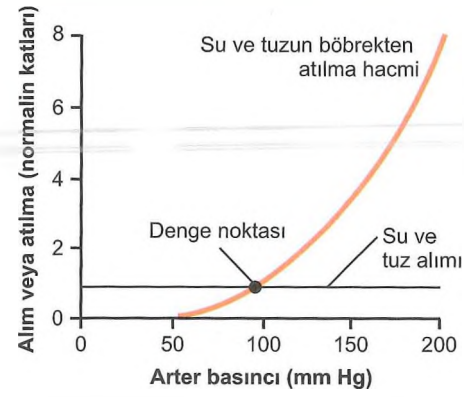


Şekil 19-1 Perfüze edilen izole böbrekte ölçülen tipik idrar debisi eğrisi. Şekilde arter basıncı normalin üzerine yükseldiğinde ortaya çıkan basınç diüzezi görülmektedir.



Şekil 19-2 Sinirsel basınç kontrol mekanizmalarının bloke edildiği köpeklerde kan hacminin artmasıyla kalp debisi, idrar debisi ve arter basıncındaki artışlar. Şekilde bir saat süresince idrarla sıvı kaybından sonra arter basıncının normale dönüşü gösterilmektedir (Dr. William Dobbs'un izniyle).

olarak yükseltilmiştir. Kalp debisinin hızla normal seviyesinin yaklaşık iki katına çıkışına ve ortalama arter basıncının istirahat seviyesinin 115 mm Hg üstüne yani 205 mm Hg'ya yükselişine dikkat ediniz. Ortadaki eğride bu artan arter basıncının idrar debisi üzerine olan etkisi görülmektedir. Bu etkiye bağlı olarak idrar debisi 12 kat artış göstermektedir. İdrarla bu büyük çaplı sıvı kaybı ile beraber hem kalp debisi hem de arter basıncı takip eden saat içerisinde normale dönmüştür. Bu deneyden görülebileceği gibi, yüksek arter basıncına cevap olarak böbreklerin sıvı hacmini vücuttan uzaklaştırabilme ve böylece arter basıncını normale döndürme yeteneği büyüktür.



Şekil 19-3 "Böbrek debisi eğrisi" ile "su ve tuz alım eğrisi" eşitlenerek yapılan arter basıncı düzenlenmesinin değerlendirilmesi. Denge noktası, arter basıncının ayarlanacağı seviyeyi göstermektedir (Alım sonrası vücuttan böbrek dışı yollardan kaybedilmiş olan az miktardaki su ve tuz, bu şekilde ve bu bölümdeki benzer şekillerde ihmal edilmiştir).

Arter Basıncının Böbrek-Vücut Sıvısı Sistemi Tarafından Kontrolü-"Sonsuza Yakın Geribildirim Kazancı" Özelliği. Şekil 19-3'de arter basıncının böbrek-vücut sıvısı sistemi ile kontrolünün analizinde kullanılabilecek çizimsel bir yöntem gösterilmiştir. Bu analiz, birbirini kesen iki ayrı eğriye dayanmaktadır: (1) Artan arter basıncına yanıt olarak su ve tuzun böbreklerden atılma eğrisi. Bu eğri Şekil 19-1'de gösterilen idrar debisi eğrisi ile aynıdır ve (2) net su ve tuz alımını gösteren çizgi.

Uzun bir dönem boyunca su ve tuz atılması, alıma eşit olmak zorundadır. Şekil 19-3'de atılmanın alım ile eşit olduğu tek yer *denge noktası* adını alan her iki eğrinin kesiştiği noktadır. Şimdi, arter basıncı denge noktasının üstüne çıktığında ya da altına düştüğünde ne olacağını görelim.

Önce arter basıncının 150 mm Hg'ya çıktığını varsayalım. Bu seviyede böbrekten atılan su ve tuz, alımdan yaklaşık 3 kat daha fazladır. Böylece vücut sıvı kaybeder; kan hacmi azalır ve arter basıncı düşer. Dahası, sıvının bu "negatif denge" hali, basınç *tam denge noktasına döne kadar* kesinlikle sona ermeyecektir. Gerçekten de, arter basıncında denge noktasına göre 1 mm Hg'lık bir artış olması halinde bile, su ve tuz atılması alımdan hafifçe daha fazladır ve böylece *basınç tam denge noktasına döne kadar* azalmaya devam eder.

Arter basıncı denge noktasının altına düştüğünde su ve tuz alımı atılandan fazla olur. Böylece vücut sıvı hacmi çoğalır, kan hacmi artar ve arter basıncı bir kez daha *tam olarak* denge noktasına döne kadar yükselir. Arter basıncının *daima bu denge noktasına dönüşü*, arter basıncının böbrek-vücut sıvısı mekanizması ile kontrolündeki *sonsuz yakın geribildirim kazancı ilkesidir*.

Arter Basıncının Uzun Süreli Düzenlenmesini Belirleyen İki Faktör. Şekil 19-3'te uzun süreli arter basıncı seviyesini düzenleyen iki temel uzun dönemli faktör de görülmektedir. Bu aşağıdaki şekilde açıklanabilir.

(1) Su ve tuzun böbreklerden atılmasını ve (2) su ve tuz alımını temsil eden iki eğri Şekil 19-3'te gösterildiği gibi değişmedikçe, ortalama arter basıncı düzeyi sonuçta bu şekildeki denge noktasında yani 100 mm Hg'da bulunacaktır. Denge noktası değeri olan 100 mm Hg'yı değiştirmek için sadece iki yol bulunmaktadır. Bunlardan ilki, su ve tuz için böbrek debisi eğrisini kaydırmak, diğeri ise su ve tuz alımı çizgisinin seviyesini değiştirmektir. Böylece, basitçe ifade etmek gerekirse arter basıncı düzeyini uzun süreli etkileyen iki belirleyici faktör şunlardır:

1. Su ve tuz için böbrek debisi eğrisinin kayma derecesi
2. Su ve tuz alım seviyesi

Bu iki faktörün arter basıncının kontrolündeki işlevleri Şekil 19-4'de gösterilmiştir. Şeklin A bölümünde böbreklere ait bir anormallik, böbrek debisi eğrisini basıncı 50 mm Hg kadar yükseltecek yönde (sağa) kaydırmıştır. Bu durumda denge noktasının da normalden 50 mm Hg daha yükseğe kaydığına dikkat ediniz. Bu nedenle, böbrek debisi eğrisi yeni bir basınç seviyesine kaydırdığında arter basıncının da onu birkaç gün içinde izleyeceği söylenebilir.

Şekil 19-4'ün B bölümünde su ve tuz alımı düzeyinde meydana gelen değişikliğin arter basıncını nasıl değiştirebileceği gösterilmiştir. Bu durumda alım dört kez artmış, denge noktası da 160 mm Hg'ya, yani normal düzeyin 60 mm Hg üzerine çıkacak şekilde kaymıştır. Bunun aksine, alım düzeyindeki bir azalma arter basıncını düşürecektir.

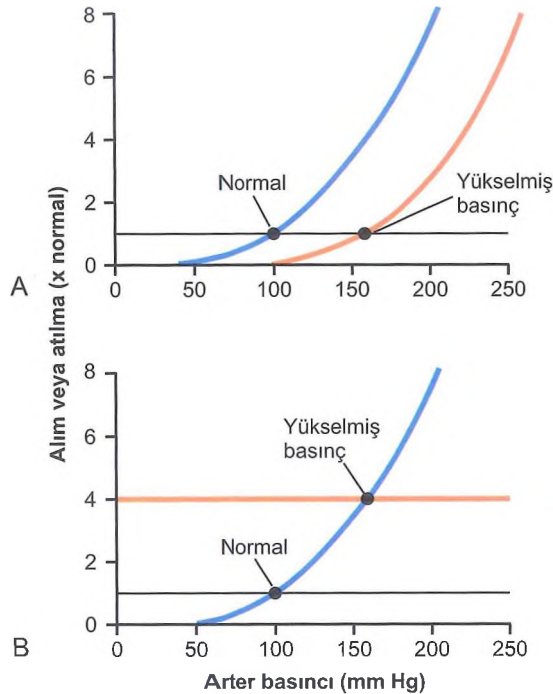
Böylece, *uzun süreli arter basıncının temel belirleyici faktörlerinin biri ya da her ikisini* yani su ve tuz alım seviyesini ya da böbrek fonksiyon eğrisinin basınç eksenini bo-

yunca kayma derecesini değiştirmeden, *uzun süreli ortalama arter basıncını değiştirerek* yeni bir değere oturtmak mümkün değildir. Bu faktörlerden bir tanesi değişecek olursa arter basıncının yeni bir seviyeye ayarlandığı görülecektir. Bu yeni arter basıncı her iki yeni eğrinin birbiriyle kesiştiği basınç seviyesi olacaktır.

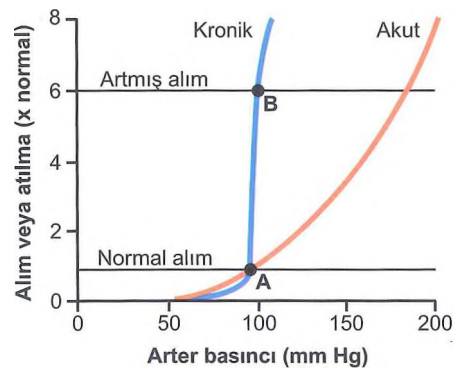
Kronik Böbrek Debisi Eğrisi Akut Eğriden Daha Diktir. Basınç natriürezinin (ve basınç diürezinin) önemli bir özelliği, arter basıncındaki günler ya da aylar boyunca süren kronik değişikliklerin su ve tuzun böbrekten atılmasını basınçtaki akut değişikliklerden çok daha fazla etkilemesidir (Şekil 19-5). Böylece, böbrekler normal olarak işlev gördüğünde, *kronik böbrek debisi eğrisi* akut eğriden daha diktir.

Arter basıncındaki kronik artışların idrar debisini güçlü şekilde etkilemesi, hem artmış basıncın atımı artırmak için böbrekte doğrudan hemodinamik etkileri ile hem de kan basıncı arttığında sinirsel ve hormonal değişikliklerle düzenlenen dolaylı etkileri ile gerçekleşir. Örneğin, artmış arter basıncı su ve tuzun böbreklerden atılmasını azaltan sempatik sinir sisteminin ve anjiyotensin II ve aldosteron gibi hormonların aktivitesini düşürür. Böylece, arter basıncındaki kronik artışlarda bu *antinatriüretik* sistemlerin aktivitesindeki azalma, basınç natriürezi ve diürezinin su ve tuzun atılmasını artırıcı etkinliğini daha da yükseltir (daha fazla bilgi için Bkz. Bölüm 27 ve 29).

Bunun aksine, kan basıncı düştüğünde sempatik sinir sisteminin aktive edilmesi ve antinatriüretik hormonların üretiminin artması azalmış basıncın böbrekten su ve tuz atılmasını azaltan doğrudan etkisini kuvvetlendirir. Basıncın böbrekler üzerine doğrudan etkileri ve sempatik sinir sistemi ve çeşitli hormon sistemleri üzerine dolaylı etkilerinin birlikteliği, arter basıncı ve vücut sıvı hacimlerinin uzun süreli kontrolünde basınç natriürezi ve diürezini çok güçlü hale getirir.



Şekil 19-4 Arter basıncının yükseltilebileceği iki yol: A, böbrek debisi eğrisinin sağa, daha yüksek basınç düzeyine kayması veya B, su ve tuz alım düzeyinin artırılması.



Şekil 19-5 Akut ve kronik böbrek debisi eğrileri. Normal durumlarda su ve tuzun böbrekten atılması alınan miktarlarına eşittir. A ve B noktaları, arter basıncının uzun süreli düzenlenmesinde tuz alımının sırasıyla normal ya da normalin altı katı olduğundaki denge noktalarını göstermektedir. Kronik böbrek debisi eğrisinin dikliği nedeniyle tuz alımındaki artış arter basıncında sadece çok az değişikliklere neden olur. Böbrek işlevi bozulmuş kişilerde böbrek debisi eğrisinin dikliği akut eğrininkine benzeyecek şekilde azalabilir ve bu durum arter basıncının tuz alımındaki değişikliklere duyarlılığını artırması ile sonuçlanır.

Basınç natriüresi üzerine sinirsel ve hormonal etkilerin önemi özellikle sodyum alımındaki kronik değişikliklerde ortaya çıkmaktadır. Eğer böbrekler, sinir sistemi ve hormonal mekanizmalar normal olarak işlev görüyorlarsa, su ve tuz alımındaki normalin altı katı kadar kronik artışlar genellikle arter basıncında sadece küçük artışlara neden olur. Eğrideki kan basıncı için B denge noktasının normal tuz alımındaki denge noktası olan A noktası ile neredeyse aynı olduğuna dikkat ediniz. Diğer taraftan, su ve tuz alımının normalin altıda biri kadar düşük bir miktarda olması bile tipik olarak arter basıncı üzerine çok az etkilidir. Sonuçta, tuz alımındaki büyük değişimlerin kan basıncını birkaç mm Hg'dan fazla değiştirmemesi nedeniyle birçok insan için *tuza duyarlı* denir.

Böbreğinde hasar olan ya da anjiyotensin II veya aldosteron gibi antinatriüretik hormonların fazla salgılandığı kişiler Şekil 19-5'te gösterilen akut eğriye benzeyen azalmış böbrek debisi eğrisine sahip olan *tuza duyarlı* kişiler olabilir. Bu durumlarda, tuz alımında orta derecede artışlar bile arter basıncında anlamlı artışlara neden olabilir.

İşlevsel nefronların böbrek hasarı nedeniyle azalması ya da anjiyotensin II veya aldosteron gibi antinatriüretik hormonların fazla üretilmesi bu faktörlerden bazılarıdır. Örneğin, böbrek kütesinin cerrahi olarak azaltılması ya da hipertansiyon, diyabet ve çeşitli böbrek hastalıkları nedeniyle oluşan böbrek hasarlarının tamamı kan basıncının tuz alımındaki değişikliklere daha duyarlı olmasına neden olur. Bu durumlarda, su ve tuzun alımı ve atılması arasındaki dengenin sağlanmasında böbrekten atılmayı yeterli miktarda artırmak için arter basıncında normal artışlardan daha fazlasına ihtiyaç vardır.

Birkaç yıl süren uzun dönem yüksek tuz alımının gerçekten böbreklerde hasar oluşturabileceğine ve sonunda kan basıncını daha fazla tuza duyarlı hale getirebileceğine dair bazı kanıtlar bulunmaktadır. Kan basıncının hipertansiyonlu hastalarda tuza duyarlılığını bu bölümde daha sonra tartışacağız.

Sıvı Alımı ve Böbrek İşlevinin Değişmediği Durumlarda Artmış Toplam Perifer Direncinin Uzun Süreli Arter Basıncı Düzeyine Etkisi Olması

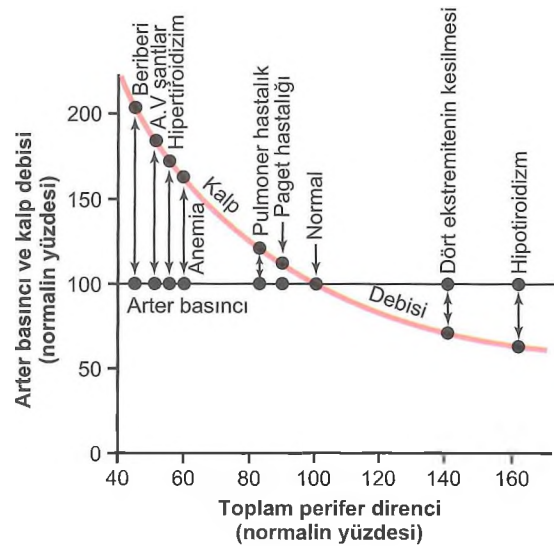
Şimdi okuyucular için arter basıncının kontrolünde böbrek-vücut sıvısı mekanizmasını gerçekten anlayıp anlamadıklarını görme fırsatı çıkmaktadır. Arter basıncının hesaplanmasında kullanılan, *arter basıncı kalp debisi ile toplam perifer direncinin çarpımıdır* şeklindeki temel denklem hatırlanacak olursa, toplam perifer direncinde artışın arter basıncını artırdığı açık olarak görülecektir. Gerçekten de, *toplam perifer direnci akut olarak artarsa arter basıncı da ani olarak yükselecektir*. Ancak böbrek işlevleri normal olarak devam ediyorsa arter basıncındaki akut artış devam etmez; arter ba-

sıncı yaklaşık bir gün içinde normale döner. Bunun sebebi ne olabilir?

Bunun yanıtı aşağıdaki şekilde verilebilir: Böbrekler dışında kalan vücut bölgelerindeki kan damarlarında artan direnç kan basıncı kontrolünde *böbreklerce belirlenen denge noktasını değiştirmez* (Şekil 19-3 ve 19-4'e yeniden bakınız). Bu durumda böbrekler yüksek arter basıncına derhal basınç diüresi ve basınç natriüresi ile yanıt verirler. Saatler içinde vücuttan yüksek miktarlarda su ve tuz atılır ve bu durum arter basıncı denge noktasındaki basınç seviyesine düşene kadar sürer. Bu noktada kan basıncı normale döner ve hücre dışı sıvı hacmi ve kan hacmi normalin altına düşer.

Böbrek işlevleri normal olduğunda, toplam perifer direncindeki değişikliklerin arter basıncını uzun dönemde etkilemeyişi ile ilgili ilkenin kanıtlanması için Şekil 19-6 dikkatlice incelenmelidir. Şekilde, *uzun süreli toplam perifer direncinin* normalin çok üstünde ya da altında bulunduğu, ancak böbreklerden su ve tuz atılmasının normal olduğu çeşitli klinik durumlarda yaklaşık kalp debileri ve arter basınçları gösterilmiştir. Bütün bu farklı klinik durumlarda arter basıncının kesinlikle normal olduğuna dikkat ediniz.

Tartışmamızın bu noktasında çok dikkat edilmesi gereken bir nokta, toplam perifer direnci arttığında aynı zamanda *böbrek içi damarlarda da direncin arttığı* ve bunun böbrek işlevini değiştirdiği ve böylece Şekil 19-4A'da gösterildiği gibi böbrek fonksiyon eğrisini daha yüksek bir basınç seviyesine taşıyarak hipertansiyona



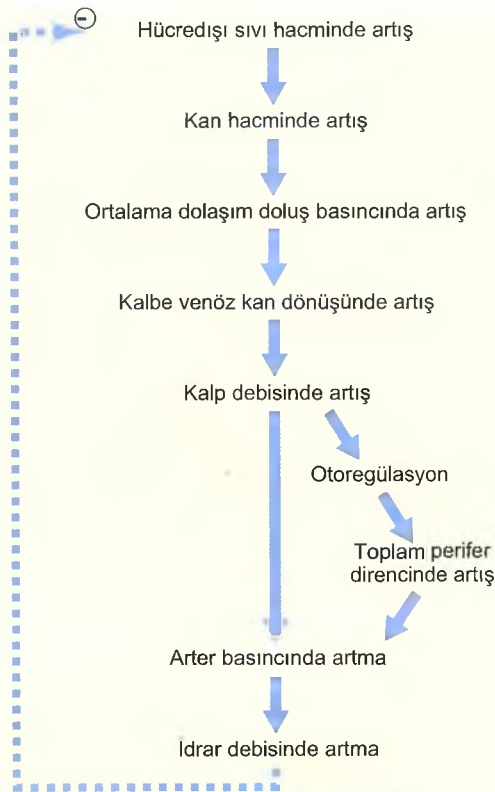
Şekil 19-6 Farklı klinik bozukluklarda, toplam perifer direnci ile arter basıncı ve kalp debisinin uzun süreli düzeyleri arasındaki ilişkiler. Bu koşullarda böbrekler işlevleri normaldir. Şekilde toplam perifer direnci değişiminin kalp debisini eşit miktarda fakat zıt yönde değiştirdiğine, ancak tüm durumlarda arter basıncı üzerine etkisi bulunmadığına dikkat ediniz (Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia, WB Saunders Company, 1980'den yeniden çizilmiştir).

neden olduğudur. Bu konuyla ilgili bir örneği daha sonra bölüm içinde vazokonstriktör mekanizmalar ile ortaya çıkan hipertansiyon konusunu tartışırken göreceğiz. Ancak bu durumda hipertansiyonun altında yatan neden *toplam perifer direncindeki artış değil, böbrek direncindeki artıştır* ki bu önemli bir farklılıktır.

Sıvı Hacmindeki Artış Arter Basıncını, Kalp Debisini veya Toplam Perifer Direncini Artırarak Yükseltir

Hücre dışı sıvı hacmindeki artışın eğer vasküler kapasite eş zamanlı olarak artmıyorsa arter basıncını yükseltme mekanizması Şekil 19-7'de gösterilmiştir. Burada birbirini izleyen olaylar (1) hücre dışı sıvı hacminde artış, (2) bunun kan hacmini artırması, (3) sonuçta dolaşımın ortalama doluş basıncının artması, (4) böylece kalbe dönen venöz kan miktarında artma, (5) bunun kalp debisini artırması ve (6) buna bağlı olarak arter basıncının artması şeklindedir. Artmış arter basıncı böbrek işlevi normal olduğu sürece su ve tuzun böbrekten atılmasını artırır ve hücre dışı sıvı hacmini normale yakın bir değere döndürebilir.

Bu şemada özellikle kalp debisindeki artışın arter basıncını iki farklı şekilde yükseltebileceğine dikkat ediniz.



Şekil 19-7 Hücre dışı sıvı hacmindeki artışın arter basıncını yükseltmesindeki olaylar dizisi. Kalp debisindeki artışın arter basıncını hem *doğrudan*, hem de toplam perifer direncini artırma yoluyla *dolaylı* olarak yükselttiğine dikkat ediniz.

Bunlardan biri, artmış kalp debisinin basıncı doğrudan artırıcı etkisi, diğeri ise kan akımının *otoregülasyonu* ile toplam perifer vasküler direncinin artması sonucunda oluşan dolaylı bir etkidir. İkinci etki aşağıdaki şekilde açıklanabilir.

Bölüm 17'ye geri dönecek olursak doku kan akımı arttığında dokudaki damarların kasılarak kan akımını normal seviyesine döndürdüğünü hatırlayacağız. Bu olaya dokunun kendi kan akımını kendisinin düzenlediğini belirtir şekilde basitçe "otoregülasyon" adı verilir. Artmış kan hacmi kalp debisini artırdığında tüm dokulara giden kan akımında artış olur. Bunun sonucunda bu düzenleyici mekanizma ile tüm vücuttaki kan damarları kasılır ve bu da toplam perifer direncini artırır.

Son olarak arter basıncı, *kalp debisi ile toplam perifer direncinin* çarpımına eşit olduğundan otoregülasyon mekanizması sonucunda toplam perifer direncinde meydana gelecek ikincil bir artış arter basıncının yükselmesine büyük ölçüde katkıda bulunur. Örneğin, kalp debisinde meydana gelecek yüzde 5-10'luk bir artış normal ortalama arter basıncı olan 100 mm Hg'yı 150 mm Hg'ya kadar artırabilir. Aslında, kalp debisindeki hafif artış çoğunlukla ölçülemez.

Arter Basıncının Düzenlenmesinde Böbrek Vücut Sıvısı Sisteminde Tuzun (NaCl) Önemi

Buraya kadar tartışılanlar arter basıncının düzenlenmesinde hacmin önemini vurgulamışsa da deneysel çalışmalar arter basıncının yükselmesinde tuz alımındaki artışın su alımındaki artışa oranla daha etkili olduğunu göstermiştir. Bunun nedeni saf suyun emilir emilmez böbreklerden kolaylıkla atılmasına karşın tuzun aynı kolaylıkla atılamamasıdır. Tuz vücutta biriktikçe dolaylı olarak iki temel nedenle hücre dışı sıvıyı artırmaktadır:

1. Hücre dışı sıvıda fazla miktarda tuz bulunduğunda sıvının ozmolalitesi artar ve bu da beyindeki susama merkezini uyarak hücre dışı tuz konsantrasyonunu normale çekmek için kişinin fazla miktarda su içmesine yol açar. Bu da hücre dışı sıvı hacmini artırır.
2. Hücre dışı sıvıdaki fazla tuz nedeniyle ozmolalitedeki artış hipotalamus-arka hipofiz salgı mekanizmasını da uyarak *antidiüretik hormon* salgılanmasını artırır (Bu mekanizma Bölüm 28'de tartışılmıştır). Antidiüretik hormon böbrek tübül sıvısından yüksek miktarlarda suyun geri emilimine neden olur; böylece idrar miktarı azalırken hücre dışı sıvı hacmi artar.

Bu önemli etkiler nedeniyle vücutta biriken tuz miktarı hücre dışı sıvı hacmini belirleyen ana faktördür. Hücre dışı sıvı ve kan hacminde meydana gelen küçük artışların bile eşzamanlı olarak vasküler kapasite artmadığı sürece arter basıncını oldukça fazla artırabilir ve vücutta fazladan biriken az miktarda fazladan tuz bile arter basıncında kayda değer yükselmelere neden olabilir.

Daha önce tartışıldığı gibi, tuz alımındaki artış böbrek işlevinde bozulma olmadığında ya da antidiüretik hormonların aşırı miktarlarda oluşmadığı durumlarda genellikle arter basıncını çok fazla artırmaz. Çünkü, böbrekler fazla tuzu hızla atarlar ve kan hacmi çok zor değişir.

Kronik Hipertansiyon (Yüksek Kan Basıncı) Böbrek Sıvı Atılmasında Bozulmaya Bağlıdır

Bir kişide *hipertansiyon* (ya da “yüksek kan basıncı”) bulunduğu söylendiğinde bu, o kişinin *ortalama arter basıncının* normal kabul edilen seviyenin üzerinde olduğunu belirtmektedir. İstirahat sırasında 110 mm Hg’dan yüksek bir *ortalama* arter basıncı değeri (normali yaklaşık 90 mm Hg civarındadır) hipertansif bir değer olarak kabul edilir. Bu derecede bir *ortalama* basınç, *diyastolik* arter basıncı 90 mm Hg ve *sistolik* arter basıncı 135 mm Hg’nin üzerinde olursa ortaya çıkmaktadır. Ciddi hipertansiyon olgularında *ortalama* arter basıncı 150 ile 170 mm Hg kadar olabilir. Bu durumda *diyastolik* basınç 130 mm Hg ve *sistolik* basınç 250 mm Hg kadar yüksek olabilir.

Arter basıncında orta dereceli artış bile yaşam süresinin kısalmasına neden olmaktadır. Yüksek basınç söz konusu olduğunda (normalin yüzde 50’si veya daha fazlası kadar yüksek ortalama arter basıncı) kişinin uygun tedavi görmediği durumda, birkaç yıldan fazla yaşaması mümkün olmamaktadır. Hipertansiyonun ölüme neden olan etkileri başlıca üç yolla meydana gelir:

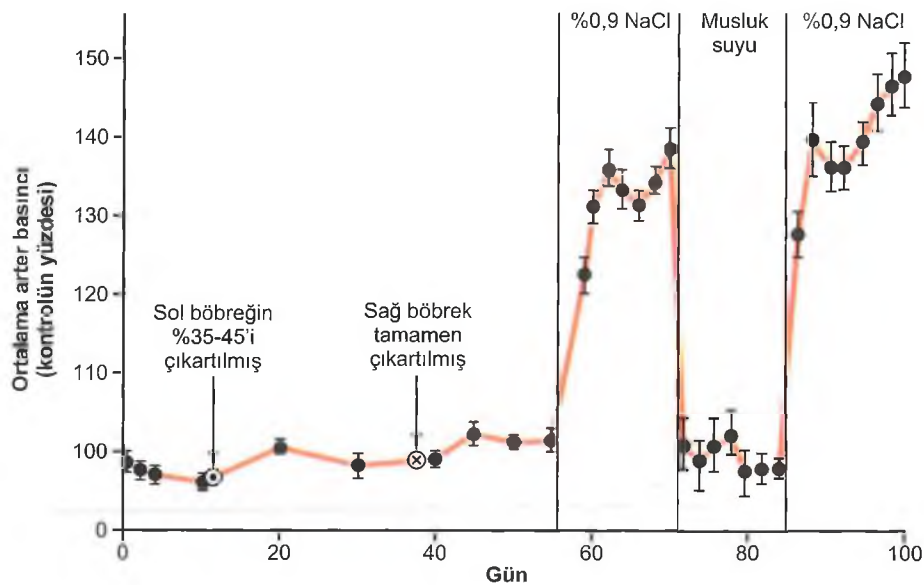
1. Kalp yükünün artması erken devrede kalp yetersizliği ve koroner kalp hastalığına yol açar ve bu da sıklıkla kalp krizine bağlı ölüm ile sonuçlanır.
2. Yüksek basınç sıklıkla beyinde bulunan ana damarlardan birinde hasara ve bunu takiben önemli beyin

bölgelerinin ölümü sonucunda *serebral infarktüse* neden olur. Klinikte bu durum “inme” olarak adlandırılır. Beynin etkilenen bölümüne bağlı olarak inme sonucunda paralizi, bunama, körlük veya diğer çeşitli ciddi beyin bozuklukları gelişebilmektedir.

3. Yüksek basınç hemen her zaman böbreklerde çok odaklı kanamalara neden olur; bu da birçok bölgede böbrek hasarına ve sonuçta böbrek yetersizliği, üremi ve ölüme yol açar.

“Hacim-yüklem tipi hipertansiyon” şeklinde adlandırılan bir tip hipertansiyondan alınan dersler, böbrek-vücut sıvısı hacim mekanizmasının arter basıncının düzenlenmesindeki öneminin anlaşılmasında hayati değere sahiptir. Hacim-yüklem tipi hipertansiyon vücutta fazla hücre dışı sıvı birikimine bağlı olan hipertansiyonu tanımlamak için kullanılmaktadır. Bu konuda bazı örnekler aşağıdadır.

Böbrek Kütlesinde Azalma ile Birlikte Tuz Alımında Artışın Neden Olduğu Deneyel Hacim-Yüklem Tipi Hipertansiyon. Şekil 19-8’de böbrek kütlesinin yüzde 70’i çıkartılmış bir grup köpekte hacim-yüklem tipi hipertansiyonu açıklayan tipik bir deney gösterilmektedir. Eğri üzerindeki daire içine alınmış birinci noktada bir böbreğin iki kutbu çıkartılmış daire içine alınmış ikinci noktada karşı böbrek tamamen alınmış ve hayvanda normal böbrek kütlesinin ancak yüzde 30’u bırakılmıştır. Bu kadar büyük bir kütlenin çıkartılmasının arter basıncını ortalama olarak ancak 6 mm Hg kadar artırdığına dikkat ediniz. Daha sonra köpeklere normal su yerine tuz eriyiği içirilmiş. Tuz eriyiği susuzluk hissini gidermediğinden köpekler normal hacmin iki ile dört katı kadar sıvı almışlar ve birkaç gün içinde ortalama arter basınçları normalin yaklaşık 40 mm Hg üzerine yükselmiştir. İki hafta son-



Şekil 19-8 Böbrek dokusunun yüzde 70'i çıkartılmış dört köpeğe su yerine yüzde 0,9'luk tuz eriyiği içirilmesinin arter basıncı üzerine etkisi (Langston, Guyton, Douglas ve Dorsett: Circ Res 12:508 1963 American Heart Association, Inc. izniyle).

ra köpeklerin tuz eriyiği yerine tekrar musluk suyu içmelerine izin verilmiş ve basınç iki gün içinde normale dönmüştür. Son olarak, deneyin sonunda köpeklere yeniden tuz eriyiği içirilmiş ve bu kez basınç çok daha hızlı olarak ilkinden daha yüksek bir seviyeye ulaşmıştır. Bunun nedeni köpeklerin tuz çözeltisini tolere edebilmeyi öğrenmeleri ve daha fazla içmiş olmalarıdır. Böylece, bu deney hacim-yükleme tipi hipertansiyonu açıklamaktadır.

Okuyucu uzun süreli arter basıncı düzenlenmesinde belirleyici olan faktörleri tekrar dikkate aldığı anda, Şekil 19-8'deki hacim-yükleme deneyinde hipertansiyonun neden ortaya çıktığını derhal anlayacaktır. Öncelikle böbrek kütlelerinin normalin yüzde 30'una düşürülmesi böbreklerin tuz ve su atma yeteneğini önemli oranda azaltmıştır. Dolayısıyla, vücutta tuz ve su birikmiş ve birkaç gün içinde fazla alınan tuz ve suyun yeteri kadar atılabilmesi için arter basıncını yükseltmiştir.

Hacim-Yükleme Tipi Hipertansiyon Gelişimi Sırasında Dolaşım İşlevinde Oluşan Değişiklikler Dizisi. Hacim-yükleme tipi hipertansiyonun ilerleyici gelişimi sırasında meydana gelen dolaşım işlevlerindeki değişikliklerin incelenmesi özellikle öğreticidir. Şekil 19-9'da bu değişiklikler gösterilmektedir. Şekilde "0." gün olarak işaretlenen noktadan bir hafta kadar önce böbrek kütleleri normalin yüzde 30'u kadar azaltılmıştır. Bu noktada tuz ve su alımı yaklaşık normalin altı katı kadar artmış ve sonra da bu yüksek seviyede devam etmiştir. Akut olarak gelişen etki, hücre dışı sıvı hacmi, kan hacmi ve kalp debisinin normalin yüzde 20 ile 40'ı kadar artmasıdır. Eş zamanlı olarak arter basıncı, başlangıçta sıvı hacmi ve kalp debisi kadar olmasa da artmaya başlamıştır. Basıncıdaki bu yavaş artışın nedeni başlangıçta *düşüş* gösteren toplam perifer direnci eğrisi incelenerek anlaşılabilir. Bu düşüş Bölüm 18'de tartışılan baroreseptör mekanizmasının basınç artışını önlemeye çalışması nedeniyle ortaya çıkar. Ancak 2 ile 4 gün sonra baroreseptörler adaptasyon göstererek basınç artışına karşı etkisiz kalır. Bu sırada arter basıncı, toplam perifer direncinin normal seviyede olmasına rağmen kalp debisindeki artışa bağlı olarak yükseldebileceği en yüksek düzeye kadar yükselmiş olur.

Dolaşıma ait bu değişkenlerde meydana gelen bu erken akut değişiklikler sonrasında birkaç hafta içinde daha uzun süreli ikincil değişiklikler oluşmaya başlamaktadır. Bunlardan özellikle önemli olanı, *kalp debisinin tamamen normal seviyesine düşmüş olmasına rağmen toplam perifer direncindeki ilerleyici artıştır*. Bu değişiklikler temel olarak Bölüm 17'de ve bu bölümde daha önce açıklandığı şekliyle kan akımının uzun süreli otoregülasyonu mekanizmaları sonucu oluşmaktadır. Yani, kalp debisi yükseldikten ve hipertansiyona neden olduktan sonra dokulara ulaşan fazla miktardaki kan bölgesel arteriyollerde giderek artan bir daralmaya neden olmakta ve doku kan akımını normal seviyeye getirmektedir. Tüm bunların sonucunda kalp debisi normale dönerken *eş zamanlı olarak toplam perifer direnci ikincil olarak artmaktadır*.

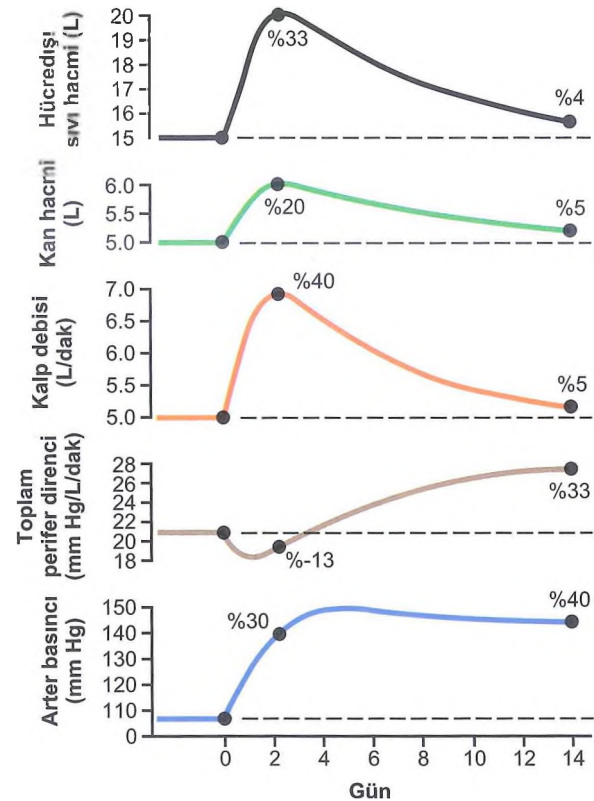
Hücre dışı sıvı hacmi ve kan hacminin de kalp de-

bisindeki azalmayla beraber normal seviyelerine geri döndüğüne dikkat edilmelidir. Bu, iki faktör nedeniyle gerçekleşir: Birincisi, arteriyol direncindeki artış kapiller basıncını düşürerek doku aralığındaki sıvının kana geri emilimine izin vermektedir. İkincisi, yükselmiş olan arter basıncı böbreklerin vücutta birikmiş fazla sıvıyı atmasına neden olmaktadır.

Son olarak dolaşımın hacim-yüklemesinin başlangıcından haftalarca sonra ulaştığı son hali incelenecek olursa şu etkiler görülecektir:

1. Hipertansiyon
2. Toplam perifer direncinde belirgin artış
3. Hücre dışı sıvı hacmi, kan hacmi ve kalp debisinin tamamen normal seviyeye dönüşü.

Bu nedenle, hacim-yükleme tipi hipertansiyonu sırasıyla iki farklı döneme ayırabiliriz: İlk dönem, artmış sıvı hacminin kalp debisini artırmış olması sonucunda ortaya çıkmaktadır. Kalp debisindeki bu artış hipertansiyona neden olmaktadır. Hacim-yükleme tipi hipertansiyondaki ikinci dönem yüksek kan basıncı ve yüksek toplam perifer direnci ile kendini göstermektedir; fakat kalp debisi sıradan ölçüm teknikleri ile farkedilemeyecek kadar normale yakın bir seviyeye dönmüş bulunmaktadır.



Şekil 19-9 Hacim-yükleme tipi hipertansiyonda ilk birkaç hafta içinde dolaşım sisteminin önemli parametrelerinde görülen ilerleyici değişiklikler. Özellikle kalp debisindeki artışın hipertansiyonun temel nedenini oluşturduğuna dikkat ediniz. Bunu izleyen dönemde, otoregülasyon mekanizması kalp debisini hemen hemen normale döndürürken *toplam perifer direncinde ikincil bir artış* meydana getirir. (Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders, 1980'den değiştirilerek.)

Böylece, hacim-yüklem tipi hipertansiyondaki artmış toplam perifer direnci hipertansiyon oluştuktan sonra meydana gelir ve bu nedenle hipertansiyonun nedeni olmaktan çok sonucudur.

Böbrekleri Olmadan Yaşamalarını Yapay Böbrekle Sürdüren Hastalarda Hacim-Yüklem Tipi Hipertansiyon

Bir hasta yaşamını yapay böbrek ile sürdürüyorsa vücut sıvı hacmini normal seviyede tutmak özellikle önemlidir. Bunun için hasta her diyalize girişte uygun miktarda su ve tuzun vücuttan uzaklaştırılması gerekmektedir. Eğer bu yapılmaz ve hücre dışı sıvının artmasına izin verilirse aynen Şekil 19-9'da gösterildiği gibi hipertansiyon gelişecektir. Bu durumda, başlangıçta hipertansiyona neden olan kalp debisindeki artıştır. Daha sonra, otoregülasyon mekanizması toplam perifer direncinde ikincil bir artışa neden olurken kalp debisini normal seviyesine geri döndürür. Böylece, sonunda gelişen hipertansiyon, yüksek perifer direnci tipi hipertansiyondur.

Primer Aldosteronizme Bağlı Hipertansiyon

Diğer bir hacim-yüklem tipi hipertansiyon nedeni vücutta aldosteron veya bazen diğer steroidlerin artmasıdır. Böbreküstü bezlerinden birinde küçük bir tümör bazen oldukça fazla miktarlarda aldosteron salgılar. Bu duruma "primer aldosteronizm" adı verilir. Bölüm 27 ve 29'da tartışıldığı gibi, aldosteron böbrek tübüllerinde su ve tuz geri emilimini artırarak bu maddelerin idrarla atılmalarını önler ve aynı zamanda kan hacminde ve hücre dışı sıvısı hacminde artışa neden olur. Bunların sonucunda hipertansiyon oluşur. Eğer aynı zamanda tuz alımı artacak olursa basınç çok daha yüksek bir seviyeye ulaşır. Dahası, eğer bu durum aylar ya da yıllar boyu sürececek olursa, yüksek arter basıncı böbreklerde bir takım patolojik değişiklikler meydana getirerek doğrudan aldosterona bağlı su ve tuz geri emiliminin artışı dışında, ek olarak ilave su ve tuz tutulmasına neden olur. Dolayısıyla, hipertansiyon sonunda sıklıkla ölümcül derecede ciddi bir hal alır.

Yine bu tip hipertansiyonun erken dönemlerinde kalp debisi artar; fakat geç dönemlerde kalp debisi genellikle normal seviyesine dönerken, daha önce birincil hacim-yüklem tipi hipertansiyon başlığı altında açıklandığı gibi toplam perifer direnci ikincil olarak yükselir.

Renin-Anjiyotensin Sistemi: Arter Basıncı Kontrolündeki Rolü

Böbrekler arter basıncını hücre dışı sıvı hacmini değiştirerek kontrol edebilmeleri dışında çok güçlü başka bir basınç kontrol mekanizmasına da sahiptirler. Bu da renin-anjiyotensin sistemidir.

Renin protein yapısında bir enzim olup arter basıncı çok düştüğünde böbreklerden serbestlenir. Renin daha sonra birçok yoldan arter basıncının artmasına neden

olarak başlangıçtaki basınç düşüşünün düzeltilmesine yardımcı olur.

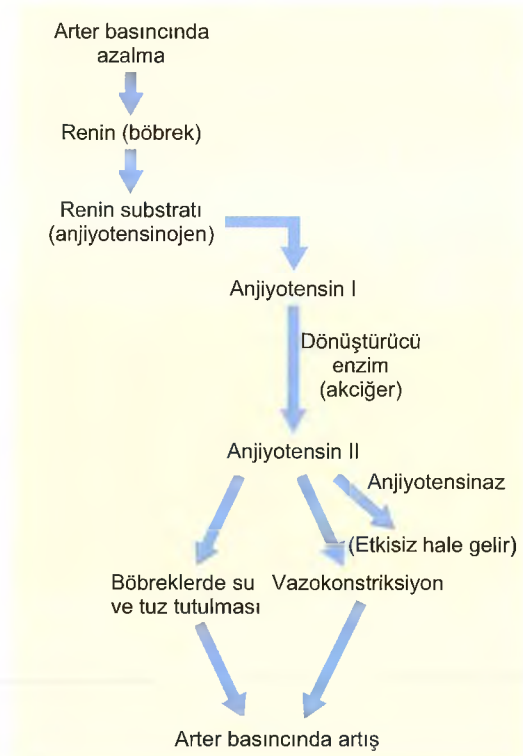
Renin-Anjiyotensin Sisteminin Bölümleri

Şekil 19-10'da arter basıncının düzenlenmesinde rol alan renin-anjiyotensin sisteminin işlevsel basamakları gösterilmektedir.

Reninin inaktif formu olan *prorenin* böbreklerin *juks-taglomerüler hücrelerinde* (JG hücreleri) sentez edilir ve depolanır. JG hücreler *glomerüllerin hemen proksimalindeki aferent arteriyollerin duvarında bulunan farklılaşmış düz kas hücreleridir*. Arter basıncı düştüğünde böbrek içinde gelişen olaylar JG hücrelerden birçok *prorenin* molekülünün parçalanıp *renin* serbestlenmesine neden olurlar. Reninin çoğu önce böbrek dolaşımına ve oradan da sistemik dolaşıma geçerek tüm vücuda yayılırken bir bölümü de bölgesel böbrek sıvısı içinde kalarak böbrek içi işlevleri başlatır.

Reninin kendisi vazoaktif bir madde olmayıp bir enzimdir. Şekil 19-10'daki şemada gösterildiği gibi, bir başka plazma proteini olan globulin yapısındaki *renin substratı* (veya *anjiyotensinojen*) üzerine enzimatik bir etki ile 10-amino asitlik bir peptit olan *anjiyotensin I*'in serbestlenmesine neden olur. Anjiyotensin I hafif derecede vazokonstriktör özelliklere sahiptir ve tek başına dolaşım işlevlerinde anlamlı değişiklikler yapmaya yeterli değildir. Renin yaklaşık 30 ile 60 dakika kadar dolaşımda kalarak anjiyotensin I oluşturmaya devam eder.

Anjiyotensin I, yapımından birkaç saniye ile birkaç dakika sonra iki amino asidini kaybederek 8 amino asitli



Şekil 19-10 Arter basıncının kontrolünde renin-anjiyotensin vazokonstriktör mekanizması.

bir peptit olan *anjiyotensin II* haline gelir. Bu değişim büyük oranda kanın küçük akciğer damarlarından geçtiği sırada bu damarlarının endotelinde bulunan *anjiyotensin dönüştürücü enzim* adlı bir enzim tarafından katalizlenir. Böbrekler ve kan damarları gibi diğer dokular da dönüştürücü enzim içerirler ve bu nedenle yerel olarak anjiyotensin II oluştururlar.

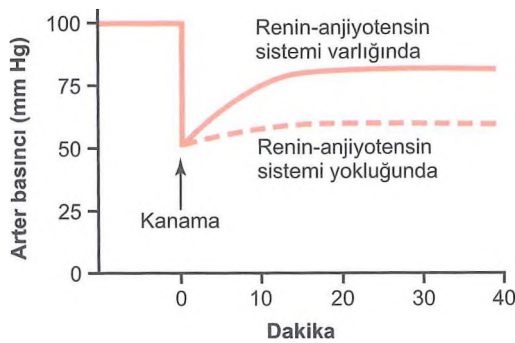
Anjiyotensin II aşırı derecede güçlü bir vazokonstriktör olmakla birlikte dolaşım işlevlerini başka farklı yollarla da etkileyebilmektedir. Ancak, dolaşımda sadece 1 ile 2 dakika kaldıktan sonra *anjiyotensinazlar* olarak adlandırılan, dokularda ve kanda bulunan enzimlerce etkisiz hale getirilir.

Anjiyotensin II dolaşımda kaldığı süre içinde kan basıncını iki ayrı etkiyle artırır. Bunlardan birincisi, *vücudun birçok bölgesinde hızla oluşan vazokonstriksiyon*dur. Vazokonstriksiyon arteriyollerde oldukça güçlü iken venlerde daha az oranda meydana gelir. Arteriyollerin kasılması Şekil 19-10'daki şemada gösterildiği gibi toplam perifer direncini artırarak arter basıncını yükseltir. Venlerde meydana gelen hafif derecede kasılma ise kalbe venöz dönüşü artırarak, kalbin yükselen basınca karşı pompalama gücünü artırır.

Anjiyotensin II'nin arter basıncını artırıcı ikinci etkisi *böbreklerden su ve tuz atılmasını azaltmasıyla gerçekleşir*. Bunun sonucunda hücre dışı sıvı hacmi yavaş yavaş artar; bu da saatler ve günler içinde arter basıncının yükselmesine neden olur. Hücre dışı sıvı hacmi mekanizmalarına bağlı olarak gelişen bu uzun süreli etki, arter basıncının normal seviyesine döndürülmesinde akut vazokonstriktör etkiden daha güçlüdür.

Renin-Anjiyotensin Sistemi ile Gelişen Vazokonstriktör Basınç Yanıtının Hızı ve Şiddeti

Şekil 19-11'de kanamanın arter basıncı üzerine olan etkisini iki ayrı durumda inceleyen tipik bir deney gösterilmektedir: (1) renin-anjiyotensin sistemi işlev görürken ve (2) sistem işlev dışı bırakılmış iken (sistem renini engelleyen antikor tarafından etkisiz bırakılmıştır). Arter basıncını akut olarak 50 mm Hg'ya düşüren bir kanama sonrası renin-anjiyotensin sistemi işlevsel ise ar-



Şekil 19-11 Ciddi bir kanama sonrası renin-anjiyotensin vazokonstriktör sisteminin basıncı kompanse edici etkisi (Dr. Royce Brough'un deneylerinden çizilmiştir.)

ter basıncının 83 mm Hg'ya geri döndüğüne dikkat ediniz. Diğer taraftan, renin-anjiyotensin sistemi engellendiğinde arter basıncı ancak 60 mm Hg'ya kadar çıkabilmektedir. Bu deney renin-anjiyotensin sisteminin ağır bir kanama sonrasında birkaç dakika içinde arter basıncını en azından yarı yarıya geri döndürecek derecede güçlü olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, bu mekanizma özellikle dolaşım şoku gibi hallerde hayat kurtarıcı olabilmektedir.

Renin-anjiyotensin vazokonstriktör sisteminin tam olarak aktifleşmesi için yaklaşık 20 dakika zamana gereksinim olduğuna dikkat ediniz. Bu nedenle, kan basıncı kontrolündeki aktivitesi sinirsel refleksler ve sempatik norepinefrin-epinefrin sistemine oranla oldukça yavaş sayılabilir.

Anjiyotensin II'nin Böbreklerde Su ve Tuz Tutulmasına Etkisi-Arter Basıncının Uzun Süreli Kontrolündeki Önemli Bir Yol

Anjiyotensin II böbreklerden su ve tuz tutulmasına iki yolla neden olmaktadır:

1. Anjiyotensin II doğrudan böbrekler üzerine etki göstererek su ve tuz tutulmasına yol açar.
2. Anjiyotensin II böbreküstü bezlerinden aldosteron salgılanmasına neden olarak böbrek tübüllerinden su ve tuz geri emilimini artırır.

Böylece, kanda ne zaman fazla miktarlarda anjiyotensin II bulursa arter basıncı kontrolünde rol oynayan tüm uzun süreli böbrek-vücut sıvısı mekanizmaları otomatik olarak kendilerini normal arter basıncı seviyesinden daha yüksek bir değere ayarlarlar.

Anjiyotensin II'nin Doğrudan Etki ile Böbreklerden Su ve Tuz Tutulmasına Yol Açma Mekanizması. Anjiyotensin böbreklerden su ve tuz tutulmasına yol açacak pek çok böbrek içi etkiye sahiptir. Böbrek damarlarını daraltarak böbrek kan akımını azaltması önemli bir etkisidir. Peritübüler kapillerlerde kan akımının yavaşlaması basıncı düşürür ve bu da tübüllerden hızlı sıvı geri emilimine neden olur. Anjiyotensin II ayrıca tübül hücrelerinin kendisine de doğrudan etki ederek su ve tuzun tübüllerde geri emilimini artırır. Bütün bu etkilerin net sonucu oldukça belirgin olup bazen idrar çıkışını normalin beşte birinden daha azına düşer.

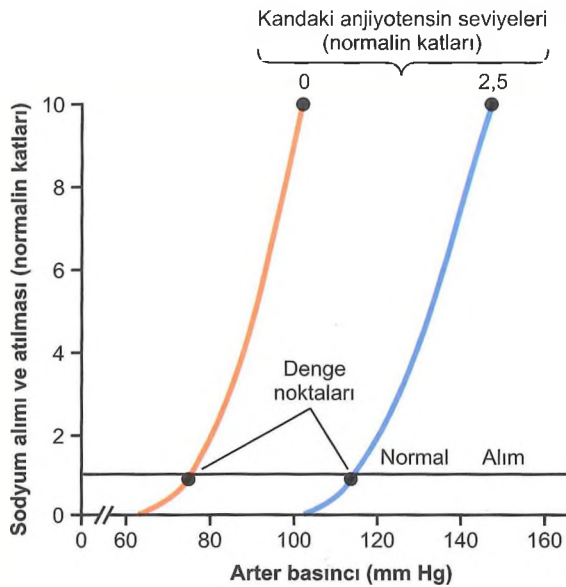
Aldosteron Salgılanmasının Anjiyotensin II ile Uyarılması ve Aldosteronun Böbreklerden Su ve Tuz Tutulmasını Artıran Etkisi. Bölüm 29'da vücut sıvılarının düzenlenmesi ve Bölüm 77'de böbreküstü bezi işlevleri ile ilişkili olarak tartışıldığı gibi anjiyotensin II böbrek üstü bezlerinden aldosteron sekresyonunun en güçlü düzenleyicilerinden biridir. Bu nedenle, renin-anjiyotensin sistemi harekete geçtiğinde beraberinde aldosteron salgılanma hızı da genellikle artar. Aldosteronun en önemli işlevlerinden biri, böbrek tübüllerinden sodyum geri emilimini önemli oranda artırarak hücre dışı sodyum miktarını yükseltmesidir. Artan sodyum daha önce anlatıldığı gibi

su tutulmasına neden olarak hücre dışı sıvı hacmini artırır ve dolaylı olarak arter basıncının uzun dönemde daha da fazla artmasına yol açar.

Anjiyotensinin böbrekler üzerindeki hem doğrudan, hem de aldosteron aracılığıyla ortaya çıkan dolaylı etkileri, uzun süreli arter basıncının kontrolünde önemlidir. Ancak laboratuvarımızda yaptığımız çalışmalar, anjiyotensinin böbrekler üzerindeki doğrudan etkisinin aldosteron aracılığıyla ortaya çıkan dolaylı etkisine oranla üç veya daha fazla kat güçlü olduğunu düşündürmektedir. Oysa, dolaylı etkisi çok daha geniş ölçüde bilinmektedir.

Anjiyotensin II'nin Neden Olduğu Arter Basıncı Değişikliklerinin Nicel Değerlendirilmesi. Şekil 19-12'de anjiyotensinin arter basıncı kontrolündeki etkisinin nicel analizi gösterilmektedir. Bu şekilde iki böbrek debisi eğrisi çizilmiş, ayrıca normal sodyum alım seviyesi de işaretlenmiştir. Soldaki böbrek debisi eğrisi anjiyotensin I'in anjiyotensin II'ye dönüşümünü engelleyen anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü bir ilaçla renin-anjiyotensin sistemi engellenen köpeklerden elde edilmiştir. Sağdaki eğri ise kandaki normal anjiyotensin yapım düzeyinin yaklaşık 2,5 katı kadar sürekli anjiyotensin II infüzyonu yapılan köpeklerden ölçülmüştür. Anjiyotensin II etkisi altında böbrek debisi eğrisinin daha yüksek bir basınç düzeyine kaydığına dikkat ediniz. Bu kayma, önceden açıklandığı gibi, anjiyotensin II'nin hem doğrudan böbrek üzerine etkisinin hem de aldosteron salgısı aracılığı ile dolaylı etkisi sonucudur.

Son olarak, şekilde biri sıfır anjiyotensin düzeyinde arter basıncı 75 mm Hg iken, diğeri yüksek anjiyotensin varlığında 115 mm Hg arter basıncını gösteren iki farklı denge noktası olduğuna dikkat ediniz. Bu nedenlerle anjiyotensinin böbreklerde su ve tuz tutulmasını artırıcı etkisi, arter basıncının kronik olarak artmasında güçlü bir etkiye sahiptir.

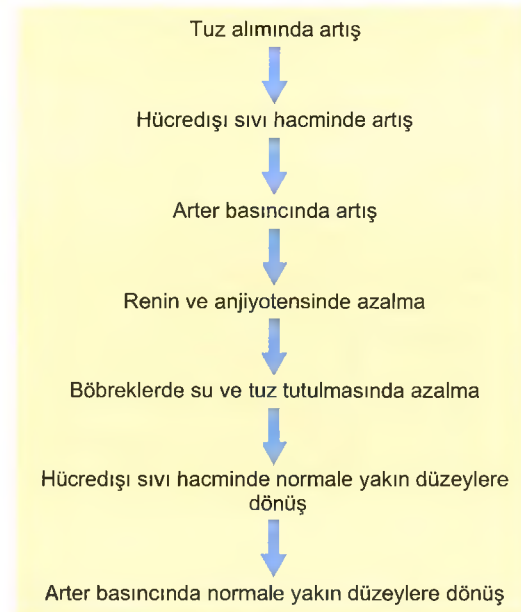


Şekil 19-12 Kandaki iki farklı anjiyotensin II düzeyinin böbrek debisi eğrisine etkisi. Şekilde arter basıncının anjiyotensin II seviyesi düşük olduğunda 75 mm Hg'lik bir denge noktasına, anjiyotensin II seviyesi yüksek olduğunda ise 115 mm Hg'lik bir denge noktasına ayarlandığı görülmektedir.

Tuz Alımında Büyük Değişiklikler Olmasına Rağmen Normal Arter Basıncının Sürdürülmesinde Renin-Anjiyotensin Sisteminin Rolü

Renin-anjiyotensin sisteminin önemli işlevlerinden biri, çok fazla ya da çok az miktarda tuz alınsa da hücre dışı sıvı hacminde ve arter basıncında büyük değişiklikler olmadan sürdürülmesini sağlamasıdır. Bu işlev Şekil 19-13'deki şemada açıklanmaktadır. Tuz alımının artması hücre dışı sıvı hacmini, bu da arter basıncını artırır. Daha sonra arter basıncındaki artış böbrek kan akımının artmasına neden olur. Buna ek olarak renin salgılanma hızını oldukça alt seviyelere düşürür ve sırasıyla su ve tuzun böbreklerde tutulmasını azaltır; hücre dışı sıvı hacminin ve sonuç olarak arter basıncının hemen tümüyle normale dönmesini sağlar. Dolayısıyla, renin-anjiyotensin sistemi, tuz alımı fazla olsa bile, arter basıncını normal ya da normale yakın tutmaya yardım eden bir otomatik geribildirim mekanizması oluşturur. Tuz alımı normalden daha az olduğunda ise, tam ters etkiler ortaya çıkar.

Renin-anjiyotensin sisteminin bu etkisinin önemini vurgulamak için, sistem normal işlev gördüğünde tuz alımı 50 kat artsa bile arter basıncının 4 ile 6 mm Hg'dan daha fazla artmayacağı belirtilebilir. Öte yandan, renin-anjiyotensin sistemi engellendiği zaman tuz alımındaki aynı seviyede bir artış arter basıncını bazen normalden 10 kez daha fazla artırarak 50 ile 60 mm Hg artışa yol açabilecektir.



Şekil 19-13 Artan tuz alımının arter basıncını artırması ile gelişen olaylar dizisi; fakat renin-anjiyotensin sistemi aktivitesinin geribildirim sonucunda azalması, arter basıncını yaklaşık normal değerlere döndürmektedir.

Anjiyotensin ile İlgili Hipertansiyon Tipleri: Renin-Salgılayan Tümör veya Anjiyotensin II İnfüzyonuna Bağlı Hipertansiyon

Bazı hallerde renin salgılayan jukstaglomerüler hücrelerin (*JG hücreleri*) bir tümörü çok miktarlarda renin salgılayarak fazla miktarda anjiyotensin II yapımına neden olur. Bu hastaların tümünde ciddi hipertansiyon gelişir. Ayrıca, hayvanlara günler veya haftalar boyunca sürekli olarak büyük miktarlarda anjiyotensin II infüzyonu da ciddi hipertansiyon gelişimine neden olur.

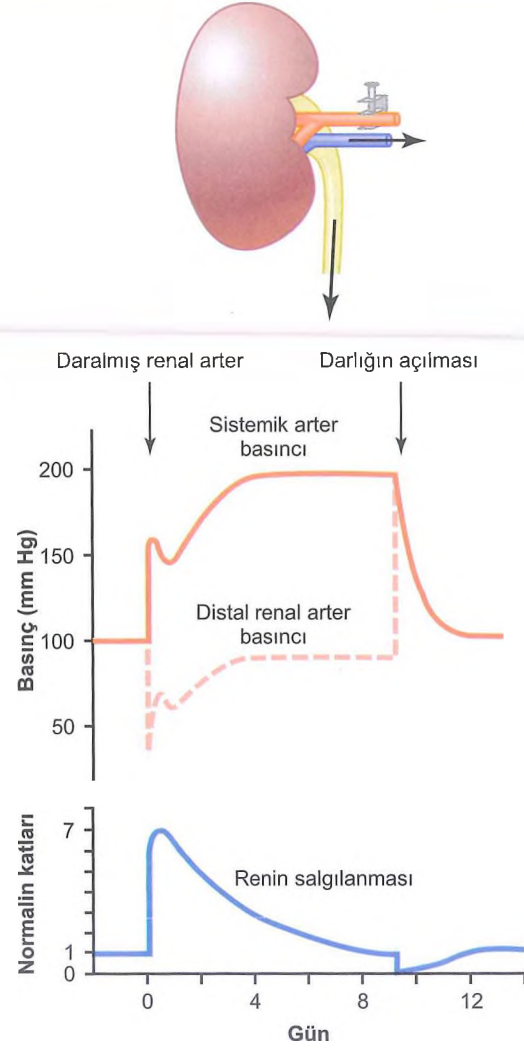
Anjiyotensin II'nin arter basıncını iki yoldan artırabileceğinden bahsetmiştik:

1. Vücuttaki tüm arteriyollerin daralmasına neden olarak toplam perifer direnci ve arter basıncını artırmaktadır. Bu etki anjiyotensin infüzyonu başladıktan hemen sonraki birkaç saniye içinde ortaya çıkmaktadır.
2. Böbreklerden su ve tuz tutulmasına neden olarak birkaç gün içinde hipertansiyona neden olmaktadır. Bu etki kan basıncının yüksek kalmasının temel nedenidir.

Goldblatt'ın "Tek-Böbrek" Hipertansiyonu. Şekil 19-14'de gösterildiği gibi, bir böbrek çıkartılıp diğerinin renal arterine daraltıcı bir klemp takılırsa, erken etki şeklindeki kesikli çizgi ile belirtilen eğride görüldüğü gibi, renal arterin klemp sonrasındaki bölümünde basınç azalması şeklindedir. Sonraki birkaç saniye ya da dakika içinde sistemik arter basıncı yükselmeye başlar ve bu yükselme günlerce sürer. Basınç genellikle ilk saatler içinde artmaya başlar ve bunu sonraki birkaç gün sürece daha yavaş bir artış izler. *Sistemik* arter basıncı yeni kalıcı yüksek basınç seviyesine ulaştığında *renal* arter basıncı (şekildeki kesikli çizgi ile belirtilen eğri) tamamen ya da tamama yakın bir şekilde normale dönmüş olacaktır. Bu şekilde oluşan hipertansiyona, renal arter daralması sonucu ortaya çıkan hipertansiyonun önemli nicel özellikleri hakkında ilk çalışmaları yapan Dr. Harry Goldblatt'ın onuruna *Goldblatt'ın "tek-böbrek" hipertansiyonu* adı verilmektedir.

Goldblatt hipertansiyonunda görülen arter basıncındaki erken artışın nedeni renin-anjiyotensin vazokonstriktör mekanizmasıdır. Yani, renal arterin akut daraltılmasından sonra ortaya çıkan böbrek kan akımında zayıflama Şekil 19-14'de en alttaki eğride belirtildiği gibi böbreklerden çok miktarda renin salgılanmasına ve sonuçta kanda anjiyotensin II ve aldosteron miktarında artışa neden olur. Anjiyotensin daha önce açıklandığı gibi arter basıncını akut olarak yükseltir. Renin salgılanması yaklaşık bir saat içinde en üst seviyesine çıkar fakat *renal* arter basıncının normale dönmesi ve böbreğin iskemiden kurtulması sonucunda 5 ile 7 gün içinde normal seviyesine döner.

Arter basıncındaki ikinci artış sıvı ve tuz tutulması sonucunda ortaya çıkmaktadır (Bu etki ayrıca anjiyotensin II ve aldosteron ile de artmaktadır). Beş ile 7 gün içinde sıvı hacmi, arter basıncını yeni seviyesine oturtacak ve



Şekil 19-14 Bir böbreğin çıkarılmasından sonra diğer böbreğin renal arterine bir klemp yerleştirilmesinin etkisi. Sistemik arter basıncındaki, klempin distalinde kalan renal arter basıncındaki ve renin salgılanmasındaki değişikliklere dikkat ediniz. Sonuçta gelişen hipertansiyona "tek-böbrek" Goldblatt hipertansiyonu adı verilir.

bunun devamını sağlayacak kadar artar. Bu yeni süregen basınç seviyesinin nicel değeri renal arterdeki daralmanın derecesine bağlıdır. Yani, daralmanın gerisinde kalan renal arter bölümündeki basıncın normal idrar debisini sağlayacak kadar artması için aort basıncının gerektiği kadar yükselmesi şarttır.

Benzer bir senaryo bir kişiye bir böbrek nakledildikten sonra bazen olduğu gibi kalan tek böbreğin renal arterinde stenoz olan hastalarda gelişir. Ayrıca, renal arteriyollerin direncinde işlevsel veya patolojik artışların, ateroskleroz ya da vazokonstriktörlerin aşırı seviyeleri nedeniyle tıpkı ana renal arterin daralmasının hipertansiyona neden olma mekanizması gibi, aynı mekanizma ile hipertansiyona neden olabilir.

Goldblatt'ın "İki-Böbrek" Hipertansiyonu. Hipertansiyon bir böbrek arteri normal olduğu halde diğerinin arterinde daralma olduğunda da gelişebilmektedir.

Bu hipertansiyon şu mekanizmayla oluşmaktadır: Arteri daralan böbrekte hem renin salgılanır, hem de renal arter basıncı düştüğünden su ve tuz tutulur. "Sağlam" böbrekte iskemik böbrekten salgılanan renin nedeniyle su ve tuz tutulumu olur. Reninin oluşturduğu anjiyotensin II ve aldosteron karşı böbreğe ulaşarak orada da su ve tuz tutulmasına neden olur. Böylece iki böbrek de farklı nedenlerle su ve tuzu tutarlar. Buna bağlı olarak hipertansiyon gelişir.

Goldblatt'ın "iki-böbrek" hipertansiyonunun klinik karşılığı, iki böbreğe sahip bir kişide örneğin ateroskleroz nedeniyle bir renal arterde stenoz olmasıdır.

Kronik Olarak Renin Salgılayan Hastalıklı Böbreklere Bağlı Oluşan Hipertansiyon. Çok defa bir ya da her iki böbrek bölgesel damar daralmalarına bağlı olarak hastalanarak böbreklerde normal sağlam bölgeler yanında yama tarzında iskemik bölgeler oluşur. Bu durumda hemen hemen Goldblatt'ın iki böbrek hipertansiyonunda görülen bulguların aynısı ortaya çıkar. Yani, yama tarzındaki iskemik böbrek dokusundan salgılanan renin, anjiyotensin II oluşturarak geri kalan böbrek kütlelerinde su ve tuz tutulmasına neden olur. Gerçekten de, özellikle yaşlılarda renal hipertansiyonun en sık görülme nedenleri arasında yama tarzı iskemik alanlar oluşturan böbrek hastalıkları bulunmaktadır.

Hacim-Yükleme ve Vazokonstriksiyonun Birlikte Bulunmasına Bağlı Oluşan Diğer Hipertansiyon Tipleri

Aort Koarktasyonuna Bağlı Vücudun Üst Tarafında Oluşan Hipertansiyon. Her birkaç bin bebekten biri aortun baş ve üst ekstremitelere giden arter dallarının ötesinde fakat böbrek arterine yakın bir noktada gelişmiş aort darlığı ile dünyaya gelmektedir. Bu duruma *aort koarktasyonu* adı verilir. Bu durum oluştuğunda, vücudun alt bölümleri birçok küçük kolleteral arterler ile beslenir ve aortun üst ve alt bölümleri arasında damar direnci çok farklıdır. Sonuçta, vücudun üst tarafında arter basıncı alt tarafa oranla yüzde 40-50 kadar daha yüksek olabilmektedir.

Vücudun üst bölümünde görülen bu hipertansiyonun mekanizması Goldblatt'ın tek böbrek hipertansiyon mekanizması ile hemen hemen aynıdır. Yani, aortun renal arterlerin dallandığı bölgesinin üst kısmına bir sıkıştırıcı yerleştirildiğinde her iki böbrekte kan basıncı önce düşer, buna bağlı olarak renin salgılanır; anjiyotensin ve aldosteron oluşur ve vücudun üst tarafında hipertansiyon meydana gelir. Böbreklerin hizasının altında kalan vücut bölümlerinde arter basıncı yaklaşık normal seviyesine dönerken vücudun üst bölümünde yüksek basınç kalıcı bir hal alır. Bu durumda böbrekler artık iskemik değildir ve bu nedenle renin, anjiyotensin ve aldosteron seviyeleri normale döner. Benzer şekilde aort koarktasyonunda da alt vücut bölümlerinde arter basıncı hemen hemen normal iken üst bölgelerde normalin çok üzerindedir.

Otoregülasyonun Aort Koarktasyonuna Bağlı Hipertansiyonda Rolü. Aort koarktasyonu sonucu oluşan hipertansiyonun önemli bir özelliği, basınç normalin ortalama yüzde 40-60'ı kadar yüksek olmasına rağmen kollara giden kan akımının neredeyse tamamen normal oluşudur. Ayrıca basıncın yüksek olmadığı bacaklarda da kan akımı oldukça normaldir. Vücudun üst kısmında arter basıncı yüzde 40-60 kadar daha yüksekken bu durum nasıl meydana gelebilmektedir? Yanıt, vücudun üst kısmı ile alt kısmındaki kanda bulunan vazokonstriktör maddelerin farklılığıdır şeklinde olmaz; çünkü her iki vücut bölümünde de dolaşan aynı kandır. Benzer şekilde sinir sistemi dolaşımın her bölümünü benzer şekilde inerve ettiğinden damarların sinirsel kontrolünde bir farklılık olmasını düşünmek de yanlış olacaktır. Tek akılcı yanıt, aort koarktasyonu sırasında *uzun süreli otoregülasyonun tam anlamıyla devreye girerek* basınç farkını bölgesel doku kan akımı kontrol mekanizmaları ile yüzde 100'e varan bir şekilde dengelediği şeklinde olabilir. Sonuçta bölgesel kan akımı hem yüksek hem de düşük basınç bölgelerinde basınç düzeyine göre değil dokunun gereksinimine göre düzenlenir. Bu gözlemlerin çok önemli oluşunun nedenlerinden biri, uzun süreli otoregülasyon işlevinin ne kadar mükemmel olabildiğini göstermesidir.

Preeklampside Hipertansiyon (Gebelik Toksemisi). Gebe kadınların yaklaşık yüzde 5-10'unda *preeklampsi* (gebelik toksemisi olarak da adlandırılır) adı verilen bir sendrom gelişir. Preeklampsinin belirtilerinden biri hipertansiyondur ve bu hipertansiyon bebeğin doğumundan sonra kaybolur. Preeklampsinin nedeninin kesin olarak bilinmemesine karşın, plasentanın iskemisi ve buna bağlı olarak plasentadan serbestlenen toksik faktörlerin annedeki hipertansiyon da dahil olmak üzere bu hastalığın birçok belirtisinin oluşmasında rol oynadığına inanılmaktadır. İskemik plasentadan serbestlenen maddeler böbrek kan damarları dahil olmak üzere tüm vücuttaki damar endotel hücrelerde işlev bozukluğuna neden olur. Bu *endotel işlev bozukluğu nitrik oksitin ve diğer vazodilatör maddelerin serbestlenmesini azaltır*; vazokonstriksiyona, glomerülden renal tübüllere sıvı filtrasyonunda azalmaya, böbrek basıncı natriürezinde bozulmaya ve sonuçta hipertansiyona yol açar.

Preeklampsideki hipertansiyona katkıda bulunan diğer bir patolojik anormallik de glomerül zarlarının kalınlaşmasıdır (olasılıkla otoimmün bir olaya bağlı olarak). Bu durum glomerüllerden sıvı filtrasyonunu azaltır. Bilinen nedenlerle arter basıncı, hemen normal miktarda idrar yapımı için gerekli düzeye yükselir ve uzun süreli arter basıncı düzeyi de bunu izleyerek artar. Bu hastalar fazla miktarda tuz aldıklarında hipertansiyona yatkınlık gösterirler.

Nörojenik Hipertansiyon. *Sempatik sinir sisteminin* güçlü uyarılması *akut nörojenik hipertansiyona* yol açabilmektedir. Örneğin, bir kişi herhangi bir nedenle heyecanlandığında ya da korktuğunda sempatik sinir sisteminin aşırı uyarılması sonucu tüm vücutta periferde vazokonstriksiyon ve buna bağlı *akut* hipertansiyon gelişir.

Baroreseptör Sinirlerin Kesilmesine Bağlı Olarak Gelişen Akut Nörojenik Hipertansiyon. Bir başka *akut* nörojenik hipertansiyon da baroreseptörlerden çıkan sinirler kesildiğinde ya da medulla oblongatanın her iki yanında bulunan traktus solitarius (baroreseptörlerden gelen sinirlerin beyin sa-

pında sonlandığı bölge) haraplandığında oluşmaktadır. Baroreseptörlerden kaynaklanan sinyallerin ani olarak kesilmesi, sinirsel basınç kontrol mekanizmalarında aort ve karotis arterlerindeki arter basıncının ani olarak düşmesine benzer etki yaratır. Baroreseptör sinir sinyallerinin vazomotor merkez üzerindeki normal inhibitör etkisinin kaybolması, merkezin aktivitesinde ani bir artışa neden olur ve ortalama arter basıncını 100 mm Hg'dan 160 mm Hg'ya kadar artırır. Yaklaşık iki gün içinde baroreseptör uyaran eksikliği nedeniyle vazomotor merkezin yanıtı söner ve basınç neredeyse normale döner. Buna baroreseptör basınç kontrol mekanizmasının merkezi olarak "yeniden ayarlanması" adı verilir. Bu nedenle, baroreseptör sinirlerinin kesilmesi ile ortaya çıkan nörojenik hipertansiyon kronik değil, esas olarak akut tipte bir hipertansiyondur.

Hipertansiyonun Genetik Nedenleri. Kalıtsal spontan hipertansiyon birkaç sıçan, tavşan ve en azından bir köpek türünde olduğu gibi pek çok hayvan türünde saptanmıştır. Bu özellikteki sıçan türleri arasında en çok üzerinde çalışılan Okamoto spontan hipertansif sıçan türüdür. Bu sıçanlarda hipertansiyon oluşumunun erken evresinde sempatik sinir sisteminin normal sıçanlardan daha aktif olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Bu tip hipertansiyonun ileri evrelerinde böbrek nefronlarında yapısal değişiklik gözlenmiştir: (1) preglomerül renal arterin direncinde artma ve (2) glomerül zarlarının geçirgenliğinde azalma. Bu yapısal değişiklikler de hipertansiyonun uzun sürmesine neden olabilir. Hipertansif sıçanların diğer türlerinde de böbrek işlevinde bozukluk saptanmıştır.

İnsanlarda hipertansiyona neden olabilen pek çok farklı gen mutasyonu tanımlanmıştır. Hipertansiyonun bu tipleri tek bir gendeki mutasyondan kaynaklanmış olmaları nedeniyle *monojenik hipertansiyon* olarak adlandırılır. Bu genetik hastalıkların ilginç bir özelliği, hepsinin böbrek tübüllerinden fazla su ve tuz geriemişimine neden olmalarıdır. Bazı durumlarda artmış geriemişimin nedeni, sodyum ve klorun böbrek tübül epitel hücrelerindeki taşınmasını doğrudan artıran gen mutasyonlarıdır. Diğer durumlarda, gen mutasyonu böbrek tübüllerinde su ve tuz geriemişimini uyaran hormonların üretimi ya da aktivitesinde artışa neden olur. Sonuçta, bugüne kadar bilinen tüm monojenik hipertansiyon hastalıklarında hipertansiyona neden olan ortak yolun tuz geriemişiminde artış ve hücre dışı sıvı hacminde genişleme olduğu ortaya konulmuştur. Buna karşılık, monojenik hipertansiyon nadirdir ve bilinen tüm şekilleriyle birlikte insanda hipertansiyonun yüzde 1'inden daha azını oluşturur.

"Primer (Esansiyel) Hipertansiyon"

Hipertansiyonlu insanların yaklaşık yüzde 90 ile 95'inde bulunan hipertansiyon "primer hipertansiyon" olarak tanımlanır. Ayrıca birçok klinisyen tarafından "esansiyel hipertansiyon" olarak da adlandırılır. Bu terimler, renal arter stenozu ya da monojenik tipteki hipertansiyon gibi bilinen nedenlere *sekonder* olarak gelişen hipertansiyon tiplerinden farklı olarak, kısaca *hipertansiyonun bilinmeyen nedenlerle* ortaya çıktığını belirtmektedir.

Birçok hastada *fazla kilo alımı* ve *sedanter yaşam biçimi* hipertansiyonun temel nedenidir. Hipertansiyonlu hastaların çoğu aşırı kiloludur. Farklı grupların çalışmaları sonucunda aşırı kilo alımı ve obezitenin esansiyel hipertansiyonun gelişmesinde yaklaşık yüzde 65 ile 75 oranında fazla risk oluşturduğu ileri sürülmektedir. Klinik çalışmalar birçok hipertansiyon hastasında kilo vermenin kan basıncını düşürmedeki değerini açıkça göstermektedir. Gerçekten de, hipertansiyon tedavisinde kullanılan klinik rehberler fiziksel aktiviteyi artırmayı ve kilo vermeyi birçok hipertansiyonlu hastanın tedavisinde ilk adım olarak önermektedir.

Aşırı kilo alımı ve obezite nedeniyle oluşan esansiyel hipertansiyonun bazı özellikleri şunlardır:

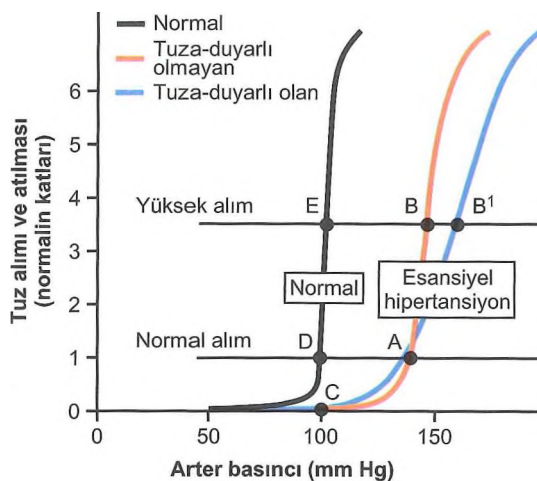
1. *Kalp debisi* kısmen ekstra yağ dokusu için gereken fazladan kan akımına bağlı olarak artar. Ayrıca kalp, böbrekler, gastrointestinal kanal ve iskelet kasındaki kan akımı da kilo alımıyla birlikte artar. Bunun nedeni artmış metabolik ihtiyacı karşılamak için doku ve organlardaki büyüme ve metabolik hızdaki artıştır. Eğer hipertansiyon aylar ve yıllar boyunca devam ederse toplam perifer damar direnci artabilir.
2. *Özellikle böbreklerdeki sempatik sinir aktivitesi aşırı kilolu hastalarda artar.* Obezitede sempatik aktivitenin artış nedenleri tam olarak bilinmemektedir. Ancak yakın zamanda yapılan çalışmalar yağ hücrelerinden serbestlenen *leptin* gibi hormonların hipotalamusun birçok bölgesini doğrudan uyardığını ve vazomotor merkezde aktivasyona neden olduğunu öne sürmektedir.
3. *Birçok obez hastada anjiyotensin ve aldosteron seviyeleri 2 ile 3 kat artar.* Bunun nedeni kısmen sempatik sinir uyarılmasında artıştır. Buna bağlı olarak, böbreklerden renin serbestlenmesi artar ve böylece anjiyotensin II yapımı artar. Anjiyotensin II de böbrek üstü bezlerinden aldosteron salgılanmasını uyarır.
4. *Böbrek-basınç natriürezis mekanizması bozulur ve böbrekler yeterli miktarda tuz ve suyu arter basıncı yükselmeden ya da böbrek işlevi artmadan atamaz.* Başka bir deyişle, esansiyel hipertansiyonlu bir kişinin ortalama arter basıncı 150 mm Hg ise, ortalama arter basıncını akut olarak yapay yollardan 100 mm Hg'lık normal değerine indirmek (böbrek işlevlerinde herhangi bir değişiklik yaratmadan sadece basıncı düşürerek) tam anüriye neden olur ve basınç tekrar eski değeri olan 150 mm Hg'ya çıkana kadar hastada su ve tuz tutulur. Ancak, arter basıncını etkili antihipertansif tedavi ile kronik olarak düşürmek genellikle böbreklerde önemli oranda su ve tuz tutulmasına neden olmaz. Bunun nedeni, bu tür tedavilerin ayrıca daha sonra tartışılacağı gibi böbrek-basınç natriürezis mekanizmasını düzeltmesidir.

Obez hayvanlarda ve obez insanlarda yapılan deneysel çalışmalar obezite hipertansiyonundaki böbrek-basınç natriürezis mekanizmasındaki bozulmanın temel nedeninin

sempatik sinir aktivitesindeki ve anjiyotensin II ve aldosteron seviyelerindeki yükselmeye bağlı olarak tuz ve suyun böbrek tübüllerinde geri emilimindeki artış olduğunu göstermektedir. Ancak, eğer hipertansiyon uygun şekilde tedavi edilmez ise, böbreklerde vasküler hasar oluşabilir ve bu da glomerüler filtrasyon hızını düşürerek hipertansiyonun şiddetini artırır. Sonuç olarak, obeziteyle ilişkili kontrol edilmemiş hipertansiyon, ciddi vasküler hasara ve böbrek işlevinin tamamen kaybolmasına neden olabilir.

Esansiyel Hipertansiyonda Arter Basıncı Kontrolünün Çizimsel Analizi. Şekil 19-15, esansiyel hipertansiyonun çizimsel bir analizidir. Bu şekildeki eğriler *sodyum-yüklemeli böbrek işlevi eğrileridir*, çünkü arter basıncı sodyum alımındaki artmayla birlikte her defasında günler ya da haftalar içinde çok yavaş bir şekilde artmaktadır. Sodyum-yüklemesi tipindeki eğri, sodyum alımının birkaç günde bir yeni bir seviyeye yükseltilmesinin ardından, sodyumun böbreklerden atılması ile sodyum alımının denge haline gelmesinin beklenmesi ve bu sırada arter basıncındaki değişikliklerin kaydedilmesiyle elde edilir.

Bu yöntem esansiyel hipertansiyonlu hastalarda kullanılmış ve iki ayrı grup esansiyel hipertansiyonlu hastadan Şekil 19-15'in sağındaki iki eğri kaydedilmiştir. Bunlar (1) *tuza duyarlı olmayan* hipertansiyon ve diğeri (2) *tuza duyarlı olan* hipertansiyondur. Her iki türde de eğrilerin sağa, normal kişilerden daha yüksek basınç seviyelerine kaydığına dikkat ediniz. Şimdi aynı çizim üzerinde (1) normal tuz alım seviyesi ve (2) normal olandan 3,5 kat fazla olan yüksek seviyeli tuz alımını işaretleyelim. Bu durumda tuza-duyarlı olmayan esansiyel hipertansiyonlu kişilerde, normal tuz alım seviyesi yüksek tuz alım seviyesine çıkarıldığında, arter basıncı değiş-



Şekil 19-15 (1) Tuza duyarlı esansiyel hipertansiyon ve (2) tuza duyarlı olmayan esansiyel hipertansiyonda arter basıncı düzenlenmesinin değerlendirilmesi (Guyton AC, Coleman IG, Young DB, et al. Salt balance and long-term blood pressure control. Annu Rev Med 31:15, 1980'den tekrar çizilmiştir. Annual Review of Medicine © 1980, Annual Reviews <http://www.AnnualReviews.org>.'un izniyle).

memektedir. Bunun aksine, tuza duyarlı hipertansiyonu bulunan esansiyel hipertansiyonlularda yüksek tuz alımı hipertansiyonu artırmaktadır.

İki noktanın daha vurgulanması gerekmektedir: (1) Kan basıncının tuza duyarlılığı miktara bağlı bir özelliktir ve hep ya da hiç kuralına uymaz. Yani bazıları tuza diğerlerinden daha fazla duyarlıdır. (2) Kan basıncının tuza duyarlılığı sabit bir özellik değildir. Bunu yerine, basınç genellikle kişi yaşlandıkça özellikle 50 veya 60 yaşlarından sonra daha fazla tuza duyarlı hale gelir.

Tuza duyarlı olmayan ve tuza duyarlı olan esansiyel hipertansiyonlu kişiler arasındaki bu fark olasılıkla bu iki tip hipertansiyonlu hastanın böbrek yapı veya işlevlerinin farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Örneğin, tuza duyarlı hipertansiyon böbreklerdeki işlevsel bölümlerin (*nefronlar*) giderek kaybedilmesi ya da Bölüm 31'de tartışıldığı gibi normal yaşlanma nedeniyle oluşan farklı tiplerdeki kronik böbrek hastalıklarında oluşabilir. Renin-anjiyotensin sisteminin işlev bozukluğu da ayrıca bu bölümde daha önce anlatıldığı şekilde kan basıncının tuza duyarlı hale gelmesine neden olabilir.

Esansiyel Hipertansiyon Tedavisi. Günümüzde hipertansiyon tedavisinde kullanılan rehberler ilk adım olarak fiziksel aktiviteyi artıracak ve kilo vermeyi hedefleyen yaşam tarzının değiştirilmesini önermektedir. Ne yazık ki birçok hasta kilo verememekte ve antihipertansiyon ilaçlardan oluşan farmakolojik tedaviye başlanması gerekmektedir.

Hipertansiyonun tedavisinde iki tip ilaç kullanılmaktadır: (1) böbrek kan akımını artıran *vazodilatör ilaçlar* ve (2) su ve tuzun tübüllerden geri emilimini azaltan *natriüretik ya da diüretik ilaçlar*.

Vazodilatör ilaçlar böbrekler de dahil olmak üzere vücutta birçok dokuda vazodilatasyona neden olurlar. Bu gruptaki farklı ilaçlar şu şekillerde etki gösterebilir: (1) böbreğe giden sempatik sinir sinyallerini inhibe ederek ya da böbrekteki damarlarda ve böbrek tübüllerinde sempatik transmitter maddenin etkisini engelleyerek, (2) böbrek damarlarındaki düz kas hücrelerini doğrudan gevşeterek veya (3) renin-anjiyotensin sisteminin böbrek damarlarındaki ya da tübüllerindeki etkisini engelleyerek.

Böbrek tübüllerinden su ve tuz geri emilimini artıran ilaçlar özellikle tübül duvarında sodyumun aktif taşınmasını engeller. Bu engelleme, bu bölümde daha önce açıklandığı şekilde ayrıca suyun da geri emilimini engeller. Bu natriüretik ve diüretik ilaçlar Bölüm 31'de daha ayrıntılı olarak anlatılmaktadır.

Arter Basıncının Entegre ve Çok Aşamalı Olarak Düzenlenmesinin Özeti

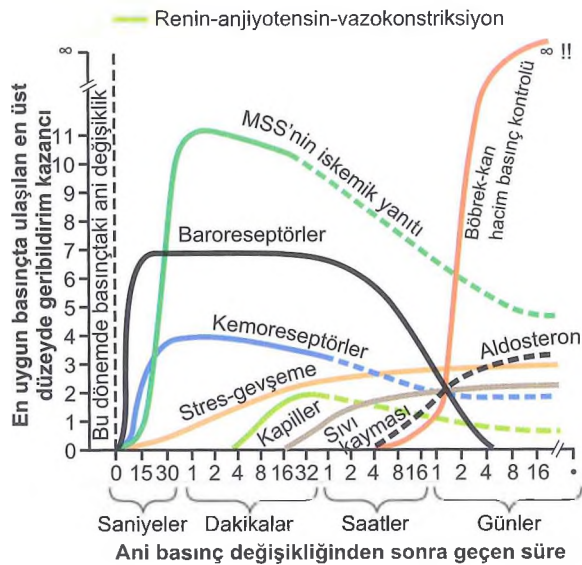
Buraya kadar arter basıncının düzenlenmesinin tek bir basınç kontrol sistemi tarafından değil, her biri özel bir işleve sahip birbiri ile bağlantılı birçok sistem tarafından yapıldığı açık olarak anlaşılmıştır. Örneğin, ciddi kanaması olan bir kişinin arter basıncı hızla düşerken basınç

kontrol sistemi iki problemle karşı karşıya kalmaktadır. Birincisi, yaşamı sürdürebilmek ve akut dönemi atlatabilmek için arter basıncını hızla yeterli seviyeye çıkartmaktır. İkincisi ise, kan hacmini ve arter basıncını yeterli seviyeye çıkartarak dolaşım sistemini sadece yaşamı sürdürebilecek seviyeye değil, tamamen normal hale getirebilmektir.

Bölüm 18'de arter basıncındaki akut değişikliklere ilk savunmanın sinirsel kontrol mekanizmaları olduğunu gördük. Bu bölümde ise, ikinci korunma mekanizması olarak arter basıncının uzun süreli kontrolünde böbreklerin rolünü vurguladık. Ancak bilmecenin başka parçaları da bulunmaktadır. Şekil 19-16'da bütün bunları toparlamayı amaçladık.

Şekil 19-16 kısa (saniyeler ve dakikalar içinde) ve uzun süreli (saatler ve günler boyunca) kontrol yanıtlarını, sekiz adet arter basıncı kontrol mekanizmasının geribildirim kazancı özelliklerini belirterek göstermektedir. Bu mekanizmalar üç gruba ayrılabilir: (1) saniyeler ve dakikalar içinde hızlı olarak harekete geçenler, (2) dakika veya saatler sürecektir orta derecede bir zaman dilimi içinde harekete geçenler ve (3) günler, aylar ve yıllar sürecektir uzun süreli arter basıncı kontrolü sağlayan mekanizmalar. Tüm bu işlevlerin basıncın kontrolünde nasıl bütün oluşturup entegre bir düzenleme sağladıklarına göz atalım.

Saniyeler veya Dakikalar İçinde Hızla Devreye Giren Basınç Kontrol Mekanizmaları. Hızlı görev yapan basınç kontrol mekanizmalarının neredeyse tamamı akut sinirsel refleksler ya da diğer sinirsel yanıtlardır. Şekil 19-16'da üç mekanizmanın saniyeler içinde yanıt verdi-



Şekil 19-16 Arter basıncında meydana gelen bir sorun sonucu çeşitli arter basıncı kontrol mekanizmalarının değişik dönemlerdeki yaklaşık etki güçleri. Özellikle birkaç hafta içinde oluşan böbrek-vücut sıvı basıncı kontrol mekanizmasının sonsuz kazanım (∞) özelliğine dikkat ediniz. (Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders, 1980'den yeniden çizilmiştir.)

ğine dikkat ediniz. Bunlar (1) baroreseptör geribildirim mekanizması, (2) merkezi sinir sisteminin iskemik yanıtı ve (3) kemoreseptör mekanizmasıdır. Bu mekanizmalar sadece saniyeler içinde harekete geçmekte kalmaz ayrıca oldukça güçlü yanıtlar oluştururlar. Ciddi kanama sonucu olduğu gibi, herhangi bir akut basınç düşüşünden sonra, sinirsel mekanizmalar (1) venlerde kasılma ile kalbe kan dönüşünü sağlar, (2) kalp atım hızı ve kasılma gücünü artırarak kalbin kan pompalama kapasitesini artırır ve (3) periferdeki arteriyollerin çoğunda kasılma oluşturarak kanın arter dışına akışını azaltır.

Tüm bu etkiler arter basıncını yaşam sınırları içinde tutabilmek için hemen devreye girerler. Fazla kan transfüzyonu gibi nedenlerle basınç ani olarak çok yükselirse aynı kontrol mekanizmaları tersine çalışarak basıncı tekrar normale döndürür.

Dakikalar Sonra Etki Gösteren Basınç Kontrol Mekanizmaları. Bir kısım basınç kontrol mekanizması akut arter basıncı değişikliklerinden sadece birkaç dakika sonra belirgin yanıtlar oluşturur. Şekil 19-16'da bunlardan üçü gösterilmiştir: (1) renin-anjiyotensin vazokonstriktör mekanizması, (2) damarlarda stres-gevşeme ve (3) gereksinim duyulduğunda kan hacminin ayarlanması için kapiller duvarlarından dolaşım içine ya da dışına sıvı geçişi.

Arter basıncının yarı-akut düzenlenmesinde renin-anjiyotensin vazokonstriktör sisteminin rolünü enine boyuna tartışmış bulunuyoruz. *Stres-gevşeme mekanizması* aşağıdaki örnekle açıklanabilir: Kan damarlarındaki basınç çok yükseldiğinde bu damarlar gerilmeye başlar ve dakikalar hatta saatler boyunca bu gerilmeleri devam eder. Bunun sonucunda damarlardaki basınç normale döner. Damarlarda devam eden bu gerilme *stres-gevşeme* mekanizması olarak adlandırılır ve orta-vadeli bir basınç "tamponu" olarak işlev görür.

Kapiller sıvı geçişi mekanizması, basitçe kapiller basıncı çok düştüğünde dokudan dolaşıma sıvı emilimi ve kan hacminin artması sonucu dolaşımdaki basıncın yükseltilmesi anlamına gelir. Bunun aksine, kapiller basınç çok yükseldiğinde sıvı dolaşım dışına çıkar ve bu da kan hacmini azaltarak neredeyse dolaşımdaki tüm basınçları düşürür.

Bu üç orta-vadeli etki mekanizması aktivitelerini 30 dakika ile birkaç saat içinde gösterirler. Bu süre içinde sinirsel mekanizmalar giderek aktivitelerini kaybederler; bu da sinirsel olmayan orta-vadeli bu basınç kontrol mekanizmalarının önemini açıklamaktadır.

Arter Basıncının Düzenlenmesinde Uzun Süreli Mekanizmalar. Bu bölümün amacı böbreklerin uzun süreli arter basıncı kontrolündeki rolünü açıklamaktır. Şekil 19-16'nın en sağında gösterilen böbrek-kan hacmi basınç kontrol mekanizması (böbrek-vücut sıvısı basınç kontrol sistemi ile aynı mekanizma) birkaç saat içinde belirgin bir yanıt oluşturur, ancak arter basıncı kontrolünde *neredeyse sonsuza kadar uzun* bir geribildirim kazanımı oluşturur. Böylece bu mekanizma ar-

ter basıncını kısmen değil, neredeyse tümüyle böbreklerden normal su ve tuz atılmasını sağlayacak seviyeye geri döndürebilmektedir. Bu noktada okuyucu bölümün ana konusu olan bu kavramı anlamış olmalıdır.

Böbrek-vücut sıvısı mekanizmasının basınç düzenleme işlevini birçok faktör etkileyebilir. Bunlardan biri Şekil 19-16'da görülen aldosterondur. Arter basıncındaki azalma sonucunda birkaç dakika içinde salgılanması artan aldosteron takip eden saatler ya da günler boyunca böbrek-vücut sıvısı mekanizmasının basınç kontrolü ile ilgili özelliklerini değiştirmede önemli bir rol oynar.

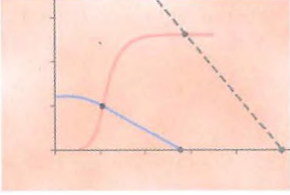
Özellikle önemli olan, renin-anjiyotensin sistemi ile aldosteron ve böbrek sıvısı mekanizmaları arasındaki ilişkidir. Örneğin kişinin tuz alımı günden güne çok farklılık gösterir. Bu bölümde, tuz alımının eğer renin-anjiyotensin sistemi tam olarak işlev görüyorsa normalin onda biri ya da normalin 10-15 katı olmasının ortalama arter basıncını sadece birkaç mm Hg değiştirdiğini görmüştük. Buna karşın, işlevsel renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi olmadığında arter basıncı tuz alımındaki değişikliklere çok duyarlı olacaktır.

Böylece, arter basıncı kontrol mekanizmaları yaşam kurtarıcı önemde sinirsel basınç kontrolü ile başlayıp orta-vadeli basınç düzenleme mekanizmalarının süregelen düzenlemesi ile sürer. Son olarak da, böbrek-vücut sıvıları mekanizmasının uzun süreli basınç seviyesi ayarlamaları ile denge halini korur. Bu uzun süreli mekanizmada renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi, sinir sistemi ve özel hallerde özel kontrol kapasitesi olan diğer bazı faktörlerle ilişkili olup ortak hareket etmektedir.

Kaynaklar

- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al: Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure, *Hypertension* 42:1206, 2003.
- Coffman TM, Crowley SD: Kidney in hypertension: Guyton redux, *Hypertension* 51:811, 2008.
- Cowley AW Jr: Long-term control of arterial blood pressure, *Physiol Rev* 72:231, 1992.
- Guyton AC: Arterial pressure and hypertension, Philadelphia, 1980, WB Saunders.
- Guyton AC: Blood pressure control—special role of the kidneys and body fluids, *Science* 252:1813, 1991.
- Hall JE: The kidney, hypertension, and obesity, *Hypertension* 41:625, 2003.
- Hall JE, Brands MW, Henegar JR: Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation: the overriding dominance of the kidney, *J Am Soc Nephrol* 10(Suppl 12):S258, 1999.
- Hall JE, Granger JP, Hall ME, et al: Pathophysiology of hypertension. In Fuster V, O'Rourke RA, Walsh RA, et al, eds.: *Hurst's The Heart*, ed 12, New York, 2008, McGraw-Hill Medical, pp 1570.
- Hall JE, da Silva AA, Brandon E, et al: Pathophysiology of obesity hypertension and target organ injury. In Lip GYP, Hall JE, eds.: *Comprehensive Hypertension*, New York, 2007, Elsevier, pp 447.
- LaMarca BD, Gilbert J, Granger JP: Recent progress toward the understanding of the pathophysiology of hypertension during preeclampsia, *Hypertension* 51:982, 2008.
- Lohmeier TE, Hildebrandt DA, Warren S, et al: Recent insights into the interactions between the baroreflex and the kidneys in hypertension, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 288:R828, 2005.
- Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA: Pathogenesis of hypertension, *Ann Intern Med* 139:761, 2003.
- Reckelhoff JF, Fortepiani LA: Novel mechanisms responsible for postmenopausal hypertension, *Hypertension* 43:918, 2004.
- Rossier BC, Schild L: Epithelial sodium channel: mendelian versus essential hypertension, *Hypertension* 52:595, 2008. retention, as already explained, increasing the extracellular fluid volume and leading secondarily to still more long-term elevation of the arterial pressure.

Kalp Debisi, Venöz Dönüş ve Düzenlenmeleri



Kalp debisi, kalbin bir dakikada aorta pompalandığı kan miktarıdır. Bu aynı zamanda dolaşımda akan kan miktarıdır. Kalp debisi vücudun tüm dokularının kan akımının toplamı olduğu

için, dolaşımla ilgili olarak göz önüne almamız gereken faktörlerin belki de en önemlisidir.

Venöz dönüş, venlerden sağ atriya bir dakikada akan kan miktarıdır. Venöz dönüş ve kalp debisi, kanın kalpte veya akciğerlerde geçici olarak biriktiği veya uzaklaştırıldığı birkaç vuru dışında, birbirine eşit olmak zorundadır.

Kalp Debisinin İstirahatte ve Aktivite Sırasında Normal Değerleri

Kalp debisi vücudun etkinlik düzeyiyle büyük ölçüde değişir. Bu nedenle, diğer faktörler içinde (1) vücut metabolizmasının bazal düzeyi, (2) kişinin egzersiz yapması, (3) yaş ve (4) vücut büyüklüğü gibi faktörler kalp debisini doğrudan etkiler.

Genç, sağlıklı erkeklerde kalp debisinin istirahat düzeyi ortalama 5,6 L/dak civarındadır. *Kadınlar* için bu değer yaklaşık 4,9 L/dak'dır. Artan yaşla vücut aktivitesi ve bazı dokuların kütlesi azaldığı için, yaş faktörü göz önüne alındığında, çoğu kez istirahatte bir erişkin için kalp debisi yuvarlak bir rakamla 5 L/dak olarak belirtilir.

Kalp İndeksi

Deneyler, kalp debisinin yaklaşık olarak vücut yüzeyiyle orantılı arttığını göstermiştir. Bu nedenle, kalp debisi yerine sıklıkla, *vücut yüzeyinin metrekaresi başına kalp debisi* demek olan *kalp indeksi* terimi kullanılır. Normal 70 kilogramlık bir insan 1,7 metrekaare vücut yüzeyine sahiptir ve buna göre erişkinler için normal ortalama kalp indeksi 3 L/dak/m² vücut yüzeyi olarak bulunur.

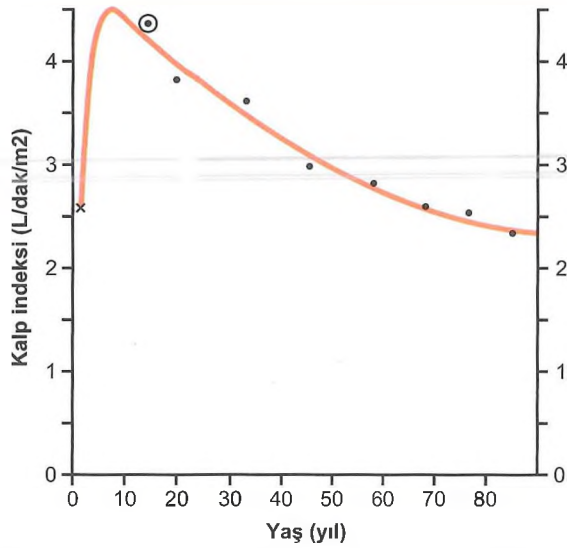
Yaşın Kalp Debisi Üzerine Etkisi. Şekil 20-1 farklı yaşlardaki kalp debisini kalp indeksi olarak göstermektedir. Hızla artarak 10 yaşında 4 L/dak/m²'den daha yüksek değerlere ulaşan kalp indeksi, 80 yaşında yaklaşık 2,4 L/dak/m²'ye düşer. Bu bölümde daha sonra göreceğimiz gibi, kalp debisi yaşam boyunca tüm vücuttaki metabolik aktiviteyle yaklaşık doğru orantılı olarak düzenlenmektedir. Bu nedenle, kalp indeksinde azalma yaşla birlikte aktivitede veya kas kütlesinde oluşan azalmanın bir göstergesidir.

Kalp Debisinin Venöz Dönüş Tarafından Kontrolü-Kalbin Frank-Starling Mekanizmasının Rolü

Kalp debisinin venöz dönüş tarafından kontrol edildiği belirtildiği zaman, kalp debisini birincil olarak kontrol edenin kalbin kendisi olmadığı anlatılmaktadır. Bunun yerine, birincil kontrol edici faktörler, *venöz dönüş* olarak adlandırılan venlerden kalbe kan akışını etkileyen perifer dolaşıma ait çeşitli faktörlerdir.

Kalp debisinin kontrolünde genellikle perifer faktörlerinin kalbin kendisinden daha önemli olmasının ana sebebi; kalbin, venlerle sağ atriya gelen tüm kanın otomatik olarak pompalanmasını sağlayan bir mekanizmaya sahip olmasıdır. *Kalbin Frank-Starling yasası* denilen bu mekanizma Bölüm 9'da tartışılmıştır. Bu yasa temel olarak, kalbe gelen kan miktarı arttığı zaman kalp odacıklarının duvarının gerildiğini ifade eder. Gerilmenin bir sonucu olarak kalp kası, artmış bir güçle kasılır ve bu da sistemik dolaşımdan gelen fazla kanı boşaltır. Bundan dolayı, kalbe fazladan gelen kan otomatik olarak hiç gecikmeden aorta pompalanır ve tekrar dolaşıma katılır.

Bölüm 10'da tartışılmış olan diğer bir önemli faktör, kalbin gerilmesiyle oluşan kalp hızlanmasının daha hızlı pompalamaya neden olmasıdır. Yani sağ atriya duvarındaki *sinüs düğümünün* gerilmesi, düğümün ritmisitesi üzerine kalp hızını yüzde 10-15 artıracak doğrudan bir



Şekil 20-1 Farklı yaşlardaki insanlar için kalp indeksi (vücut yüzeyinin metrekaresi başına kalp debisi). (Guyton AC, Jones CE ve Coleman TB'den yeniden çizilmiştir: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2. baskı Philadelphia, W.B. Saunders, 1973.)

etkiye sahiptir. Ek olarak, gerilmiş sağ atriyum *Bainbridge refleksi* olarak adlandırılan, önce beyindeki vazomotor merkeze geçen daha sonra sempatik sinirler ve vagus yoluyla kalbe dönen sinirsel bir refleksi başlatarak da kalp hızını artırır.

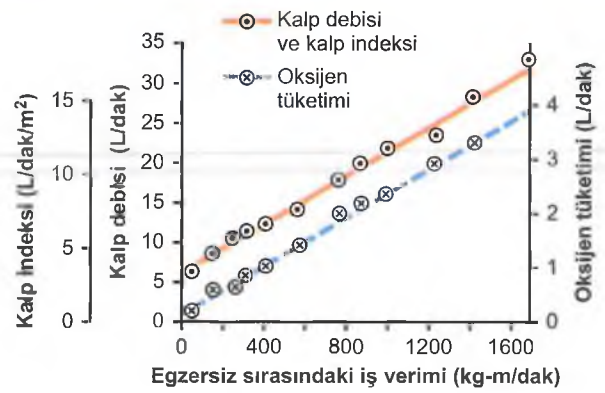
Kalp debisi *pek çok normal, stressiz koşullarda*, hemen hemen tamamen venöz dönüşü belirleyen periferde ait faktörlerle kontrol edilir. Bu bölümde daha sonra, kalbe dönen kan miktarı kalbin pompalayabileceğinden fazla olduğunda, kalp debisini belirleyen sınırlayıcı faktörün kalp olacağını tartışacağız.

Kalp Debisinin Düzenlenmesi Vücuttaki Tüm Yerel Doku Kan Akımı Düzenlenmelerinin Toplamıdır - Yerel Kan Akımının Çoğunu Doku Metabolizması Düzenler

Kalbe venöz dönüş, perifer dolaşımın tüm bölümlerindeki yerel kan akımlarının toplamıdır. Buna bağlı olarak, kalp debisi düzenlenmesinin tüm yerel kan akımı düzenlenmelerinin toplamı olduğu anlaşılmaktadır.

Yerel kan akımını düzenleyici mekanizmalar Bölüm 17'de tartışılmıştır. Pek çok dokuda kan akımı, başlıca o dokunun metabolizmasıyla orantılı olarak artar. Örneğin, doku oksijen tüketimi arttığı zaman yerel kan akımı hemen daima artar; bu etki Şekil 20-2'de farklı egzersiz düzeyleri için gösterilmiştir. Egzersiz esnasındaki iş verimi düzeyinin her artışında, oksijen tüketiminin ve kalp debisinin birbirine paralel şekilde arttığına dikkat edin.

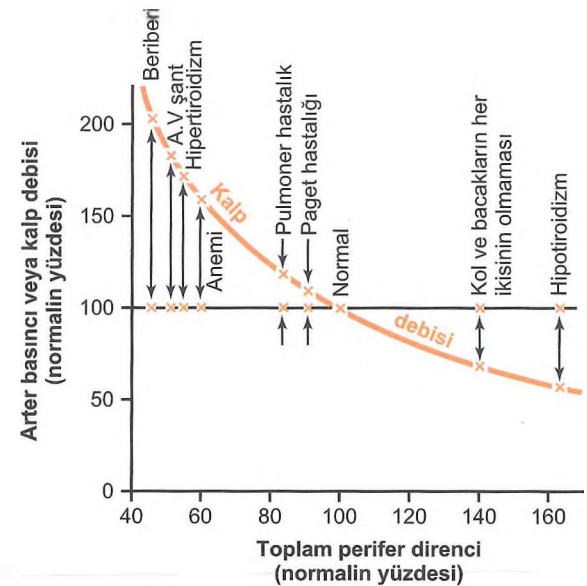
Özetle, kalp debisi vücuttaki yerel kan akımını kontrol eden çeşitli faktörlerin hepsinin toplamı tarafından belirlenir. Yerel kan akımlarının tümü venöz dönüşü oluşturmak üzere toplanır ve kalp dönen bu kanı sistem-



Şekil 20-2 Artan egzersiz düzeylerinin artan kalp debisi (kırmızı düz çizgi) ve oksijen tüketimine (mavi kesikli çizgi) etkisi. (Guyton AC, Jones CE ve Coleman TB'den yeniden çizilmiştir: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2. baskı Philadelphia, W.B. Saunders, 1973.)

de tekrar dolaşmak üzere otomatik şekilde arterlere geri pompalar.

Toplam Perifer Direncinin Uzun Süreli Kalp Debisi Düzeyine Etkisi. Şekil 20-3, Şekil 19-5 ile aynıdır. Kalp debisinin kontrolündeki çok önemli bir ilke burada tekrar gösterilmektedir: Pek çok koşulda, arter basıncı değişmediği sürece, uzun süreli kalp debisi düzeyi toplam perifer direncindeki değişikliklerle karşılıklı olarak değişmektedir. Şekil 20-3'te toplam perifer direnci tamamen normal olduğu zaman (şekildeki yüzde 100 işareti) kalp debisinin de normal olduğuna dikkat ediniz. Bu durumda, toplam perifer direnci normalin üzerinde



Şekil 20-3 Farklı toplam perifer direnç düzeylerinin kalp debisi üzerindeki kronik etkileri. Şekilde toplam perifer direnciyle kalp debisi arasındaki ters ilişki görülmektedir (Guyton AC'den yeniden çizilmiştir: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia, W.B. Saunders, 1980).

arttığında kalp debisi düşer; tersine toplam perifer direnci azaldığında kalp debisi artar. Bölüm 14'de bahsedilen Ohm yasasının aşağıdaki şekline dikkat edilirse bu durum kolayca anlaşılabilir:

$$\text{Kalp Debisi} = \frac{\text{Arter Basıncı}}{\text{Toplam Perifer Direnci}}$$

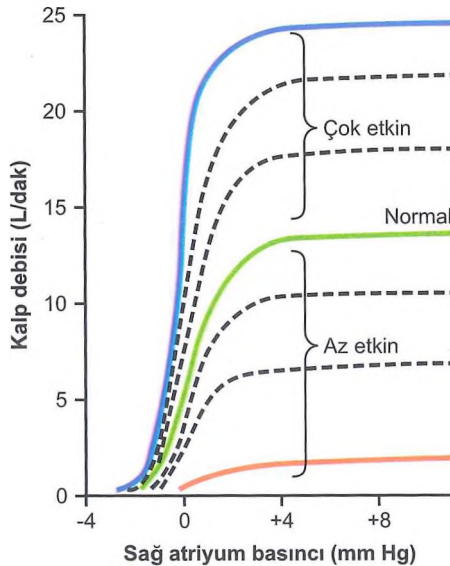
Bu formülün ve Şekil 20-3'ün anlamı basitçe şudur: Toplam perifer direncinin uzun süreli düzeyi değiştiği zaman (ancak dolaşımın diğer işlevleri değişmediğinde), kalp debisi nicelik olarak tamamen zıt yönde değişir.

Kalbin Ulaşabileceği Kalp Debisi Sınırlıdır

Kalbin pompalayabileceği kanın miktarında belirli sınırlar vardır ve bu sınırlar nicel olarak en iyi *kalp debisi eğrileri* ile anlatılabilir.

Şekil 20-4'de sağ atriyumun her basınç düzeyine karşılık dakikadaki kalp debisini gösteren *normal kalp debisi eğrisi* sunulmuştur. Bu eğri, Bölüm 9'da tartışılan *kalp fonksiyon eğrisinin* bir tipidir. Bu normal kalp debisi eğrisinin plato düzeyinin yaklaşık 13 L/dak yani 5 L/dak civarında olan normal kalp debisinin 2,5 katı olduğuna dikkat ediniz. Buna göre, özel bir uyarılma olmadan çalışan normal bir insan kalbi, kalp debisinin kontrolünde kalbin kendisi sınırlayıcı bir faktör olana kadar, normal venöz dönüşün 2,5 katı miktarındaki venöz dönüşü pompalayabilir.

Şekil 20-4'de normal kan pompalamayan kalplere ait diğer bazı kalp debisi eğrileri gösterilmiştir. Üstteki eğ-



Şekil 20-4 Normal kalp, az etkin ve çok etkin kalpler için kalp debisi eğrileri. (Guyton AC, Jones CE ve Coleman TB'den yeniden çizilmiştir: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2. baskı Philadelphia, W.B. Saunders, 1973.)

riler normalden daha iyi pompalayan *çok etkin kalpler* içindir. Alttaki eğriler normalin altında kan pompalayan *az etkin kalpler* içindir.

Çok Etkin Kalbe Neden Olan Faktörler

Kalbi normalden daha iyi bir pompa haline getirebilen iki tip faktör: (1) sinirsel uyarı ve (2) kalp kasının hipertrofisidir.

Sinirsel Uyarılmanın Kalbin Pompalamasını Artırıcı Etkisi. Bölüm 9'da, (1) sempatik *uyarılma* ve (2) parasempatik *inhibisyonun* birleşiminin kalbin pompa etkinliğini artırmada iki şey yaptığını gördük: (1) kalp hızında büyük artış -gençlerde bazen normal düzey olan 72 atım/dak'dan 180-200 atım/dak'ya kadar- ve (2) kalbin kasılma gücünün normalin iki katına kadar çıkması ("kontraktilite" artışı adı verilir). Bu iki etkinin birleşmesiyle, kalbin maksimum sinirsel uyarısı, Şekil 20-4'de en üstte 25 L/dak düzeyindeki eğride görüldüğü gibi, kalp debisinin plato düzeyini normal plato eğrisinin hemen hemen iki katına çıkarabilir.

Kalp Hipertrofisinin Neden Olduğu Artmış Pompa Etkinliği. Kalpte hasar yapacak kadar aşırı olmayan uzun süreli artmış iş yükü, ağır egzersizin iskelet kaslarında hipertrofiye neden olması gibi, kalp kasının kitlesinde ve kasılma gücünde artışa yol açar. Örneğin, maraton koşucularının kalbinde yüzde 50-75 kütle artışı yaygındır. Bu durum kalp debisi eğrisinin plato düzeyini bazen yüzde 60-100 artırır ve bu nedenle kalbin, kalp debisinin alışılmış miktarlarından çok daha fazla kan pompalamasına izin verir.

Kalbin sinirsel uyarılması ve hipertrofisi maraton koşucularındaki gibi birleştirilirse, bu etkilerin toplamı kalbin normalin yaklaşık 2,5 katı yani dakikada 30-40 litre kan pompalamasına izin verebilir. Bu artmış pompalama düzeyi koşucunun koşma süresini belirleyen en önemli faktörlerden biridir.

Az Etkin Kalbe Neden Olan Faktörler

Kalbin kan pompalama yeteneğini azaltan herhangi bir faktör etkinliğin azalmasına neden olur. Bunu yapabilen faktörlerin bazıları şunlardır:

- Kalbin kanı pompalamak için yenmek zorunda olduğu basıncın, hipertansiyonda olduğu gibi artması
- Kalbin sinirsel uyarılmasının inhibisyonu
- Kalp atımının hızında veya ritminde bozulmaya neden olan patolojik faktörler
- "Kalp krizi"ne yol açabilen koroner arter tıkanması
- Kalp kapak hastalıkları
- Konjenital kalp hastalığı
- Miyokardit (kalp kasının inflamasyonu)
- Kalp hipoksisi

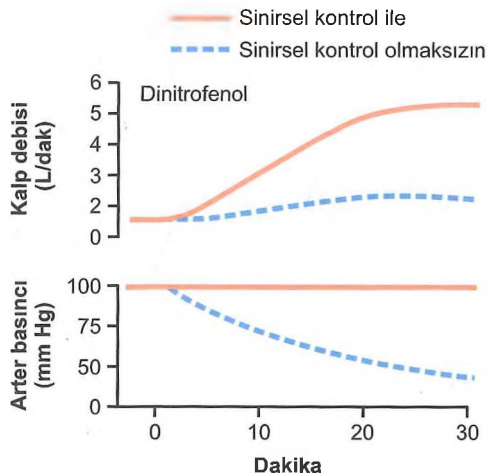
Kalp Debisinin Kontrolünde Sinir Sisteminin Rolü

Perifer Kan Damarları Genişlediği, Kalp Debisi ve Venöz Dönüş Arttığı Zaman Arter Basıncının Sürdürülmesinde Sinir Sisteminin Önemi

Şekil 20-5, otonom sinir sistemi çalıştığı ve çalışmadığı zaman, kalp debisinin kontrolünde ortaya çıkan önemli bir farklılığı göstermektedir. Düz eğriler, vücuttaki tüm dokuların metabolizmasını yaklaşık dört katma çıkaran bir madde olan dinitrofenol uygulanmasına bağlı perifer kan damarlarında oluşan yoğun dilatasyonun normal köpekteki etkisini göstermektedir. Periferdeki tüm kan damarlarındaki genişlemenin, arter basıncının düşmesini önleyen sinirsel kontrol sayesinde arter basıncında hemen hemen hiç değişikliğe neden olmadığına, fakat kalp debisini yaklaşık dört kat artırdığına dikkat ediniz. Bununla birlikte, sinir sisteminin otonom kontrolü bloke edildikten sonra arter basıncını koruyan normal dolaşım reflekslerinin hiçbirisi işlemediğinde ve damarların dinitrofenolle dilate olarak (kesikli eğriler) arter basıncında normalin yaklaşık yarısına kadar ciddi bir düşme gerçekleştiğinde, kalp debisi 4 kat yerine yalnızca 1,6 kat artmıştır.

Dolayısıyla, normal arter basıncının sinirsel refleksler tarafından Bölüm 18'de açıklanan mekanizmalarla korunması, periferdeki dokular venöz dönüşü artırmak amacıyla damarları genişlettiği zaman, yüksek kalp debisinin sağlanması için gereklidir.

Egzersiz Sırasındaki Arter Basıncı Artışına Sinir Sisteminin Etkisi. Egzersiz sırasında, aktif iskelet kaslarının metabolizmasındaki yoğun artış doğrudan kaslardaki arteriyollere etki ederek bunları gevşetir ve kasılmanın sürdürülmesi için gerekli olan oksijen ve diğer



Şekil 20-5 Kalp debisinin kontrolünde, arter basıncının sinirsel sürdürülmesinin bir önkoşul olarak önemini gösteren köpek deneyi. Basıncı kontrolü olduğunda, metabolik uyarıcı *dinitrofenolün* kalp debisini büyük ölçüde artırdığına, basınç kontrolünün yokluğunda ise arter basıncının düştüğüne ve kalp debisinin de çok az arttığına dikkat ediniz. (Dr. M. Banet'in deneylerinden çizilmiştir.)

besin maddelerinin ulaşmasına izin verir. Gerçekte bu durumun, toplam perifer direncinde büyük bir azalmaya neden olarak bunun sonucunda normalde arter basıncını da düşürmesi beklenir. Bununla birlikte, sinir sistemi durumu hızla kompanse eder. Kaslara motor sinyaller gönderen beyin aktivitesi, aynı zamanda otonom merkezlere de dolaşım aktivitesini uyararak eşzamanlı sinyaller göndererek büyük venlerde daralma ile kalp hızında ve kontraktilitesinde artmaya sebep olur. Beraberce etki eden bütün bu değişiklikler, arter basıncını normalin de üzerine çıkartarak, aktif kaslara daha fazla kan gitmesini sağlar.

Özet olarak, yerel dokulardaki damarlar genişleyip venöz dönüş ve kalp debisini normalin üzerine çıkarttığı zaman, sinir sistemi son derece önemli bir rol oynayarak arter basıncının zarar verecek kadar düşük düzeylere inmesini önler. Gerçekte egzersiz esnasında sinir sistemi daha da ileri giderek, arter basıncının hatta normalin üzerinde artması için ilave sinyal sağlar, böylece kalp debisini fazladan yüzde 30-100 artırıcı görev yapar.

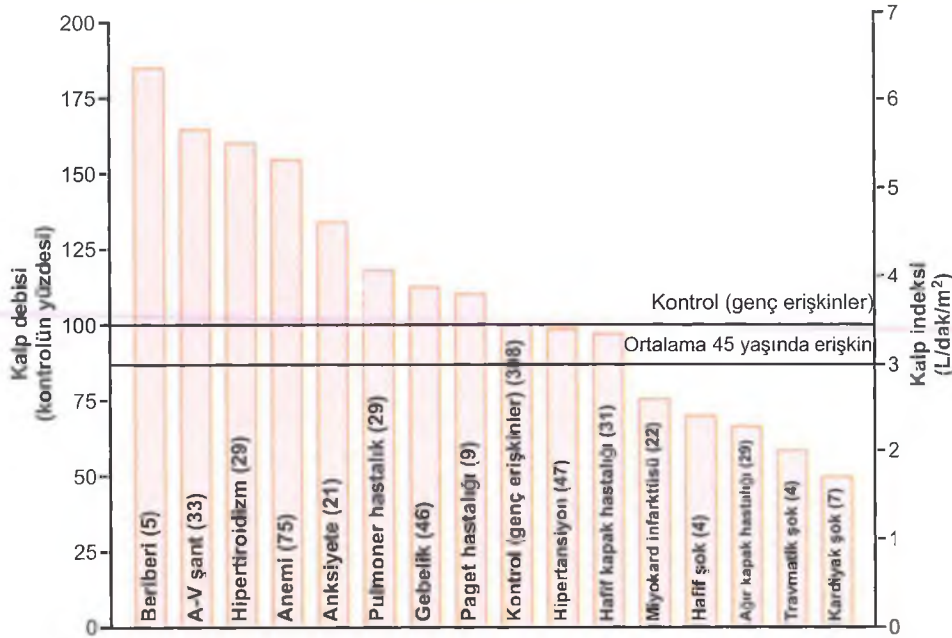
Patolojik Olarak Yüksek ve Düşük Kalp Debileri

Sağlıklı insanlarda ortalama kalp debisi kişiden kişiye şaşılacak derecede sabittir. Bununla birlikte, çok sayıda klinik bozukluk yüksek veya düşük kalp debilerine sebep olabilir. Bunların daha önemli olanlarından bazıları Şekil 20-6'da gösterilmiştir.

Toplam Perifer Direncinde Azalma Nedeniyle Oluşan Yüksek Kalp Debisi

Şekil 20-6'nın sol tarafı normalden yüksek kalp debisine sık neden olan durumları tanımlamaktadır. Bu durumların ayırıcı özelliklerinden biri bunların tümünün toplam perifer direncinde kronik azalma sonucu ortaya çıkmalarıdır. Daha sonra açıklayacağımız gibi, bu durumların hiçbirisi kalbin kendisinin aşırı uyarılmasından kaynaklanmaz. Şimdi perifer direncini azaltabilen ve aynı anda kalp debisini normalin üzerine çıkartan koşulların bazılarına bakalım.

- Berberi.** Bu hastalık *diyette tiyamin (B₁ vitamini)* miktarının yetersizliği nedeniyle ortaya çıkar. Bu vitaminin eksikliği, dokuların bazı hücrel besinleri kullanma yeteneğinin azalmasına yol açar ve daha sonra yerel doku kan akımı mekanizmaları belirgin kompensatuvar vazodilatasyona neden olur. Bazen toplam perifer direnci normalin yarısına kadar iner. Bunun sonucunda venöz dönüş ve kalp debisinin uzun süreli düzeyleri de sıklıkla normalin iki katına çıkar.
- Arteriyovenöz fistül (şant).** Daha önce de belirttiğimiz gibi, büyük arterlerle büyük venler arasında bir fistül (*A-V şant* olarak da adlandırılır) oluştuğu zaman çok büyük miktarlarda kan doğrudan arterden vene akar. Bu da toplam perifer direncini çok azaltarak venöz dönüş ve kalp debisini artırır.



Şekil 20-6 Çeşitli patolojik koşullarda kalp debisi. Parantez içindeki sayılar her bir koşulda incelenen hasta sayısını vermektedir (Guyton AC, Jones CE ve Coleman TB'den yeniden çizilmiştir: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2. baskı Philadelphia, W.B. Saunders, 1973).

3. **Hipertiroidizm.** Hipertiroidizmde vücuttaki pek çok dokunun metabolizması çok artmış durumdadır. Oksijen kullanımı artar ve dokulardan vazodilatör ürünler salgılanır. Bu nedenle, vücudun her tarafındaki yerel doku kan akımı kontrol mekanizmaları yüzünden toplam perifer direnci belirgin şekilde düşer; sonuç olarak, venöz dönüş ve kalp debisi sıklıkla normalin yüzde 40-80 üzerine çıkar.
4. **Anemi.** Anemide perifere ait iki etki toplam perifer direncini büyük miktarda düşürür. Bunlardan biri düşük eritrosit konsantrasyonu sonucu kan viskozitesinde azalmadır. Diğer dokulara oksijen dağıtımının azalmasının neden olduğu yerel vazodilatasyondur. Bunun sonucu olarak kalp debisi büyük oranda artar.

Arter basıncı çok fazla azalmadığı sürece, toplam perifer direncini kronik olarak azaltan diğer bütün faktörler de kalp debisini artırır.

Düşük Kalp Debisi

Şekil 20-6'nın sağ tarafında anormal düşük kalp debisine neden olan birkaç durum görülmektedir. Bu durumlar iki gruba ayrılır: (1) kalbin pompa etkinliğinin çok azalmasına ve (2) venöz dönüşün çok azalmasına neden olan bozukluklar.

Kalbe Ait Faktörlere Bağlı Kalp Debisinde Azalma. Herhangi bir sebeple kalp şiddetli hasar gördüğü zaman, kalbin sınırlı pompalama düzeyi dokular için uygun kan akımı ihtiyacının altına düşebilir. Bunun bazı örnekleri arasında (1) *şiddetli koroner kan damarı tıkanıklığı ve takiben miyokard infarktüsü*, (2) *ağır kalp kapak hastalığı*, (3) *miyokardit*, (4) *kalp tamponadı* ve (5) *kalbin metabo-*

lik bozuklukları yer alır. Bunlardan düşük kalp debisiyle sonuçlanmış birkaç tanesinin etkisi Şekil 20-6'da sağda gösterilmektedir.

Kalp debisi vücudun her tarafındaki dokular beslenme eksikliği çekmeye başlayacak kadar aşağıya düştüğü zaman bu duruma *kardiyak şok* denir. Bu konu Bölüm 22'de kalp yetmezliği ile ilgili olarak daha geniş tartışılmıştır.

Kalp Dışı Perifer Faktörlere Bağlı Kalp Debisi Azalması - Venöz Dönüşte Azalma. Venöz dönüşü bozan herhangi bir olay kalp debisinde de azalmaya neden olabilir. Bu faktörlerin bazıları şunlardır:

1. **Kan hacminin azalması.** Kalp debisinde azalmaya neden olan en yaygın kalp dışı perifer faktörü kan hacminin azalmasıdır ve en sık kanama sonucunda ortaya çıkar. Bu durumun kalp debisini neden azalttığı açıktır: Kan kaybı, damar sisteminin doluluğunu, perifer damarlarda kanın kalbe geri dönmesi için yeterince yüksek perifer damar basıncı yaratmaya yeterli kan kalmayacak düzeye kadar azaltır.
2. **Akut venöz dilatasyon.** Bazı durumlarda perifer venler akut olarak genişlerler. Bu, en sık sempatik sinir sistemi aniden inaktive olduğu zaman ortaya çıkar. Örneğin bayılma, çoğu kez sempatik sinir sistemi aktivitesinin birden kaybolmasına bağlı olarak periferdeki kapasite damarlarının özellikle venlerin belirgin genişlemesi sonucu meydana gelir. Bu da damar sisteminin doluş basıncını düşürür, çünkü kan hacmi bu gevşemiş periferdeki kan damarlarında artık yeterli basınç oluşturamaz. Sonuç olarak, kan damarlarda "göllenir" ve kalbe geri dönmez.

3. *Büyük venlerin tıkanması.* Nadiren, kalbe kan getiren büyük venler tıkanmaya uğrar, böylece perifer damarlardaki kan kalbe geri dönemez. Buna bağlı olarak da kalp debisi belirgin şekilde düşer.
4. *Doku kütlesinde, özellikle iskelet kası kütlesinde azalma.* Normal olarak yaşlanmayla veya uzun süre fiziksel aktivite yapmamaya bağlı olarak iskelet kaslarının büyüklüğünde bir azalma olur. Bu da toplam oksijen tüketimini ve kasların ihtiyacı olan kan akımını azaltarak iskelet kası kan akımının ve kalp debisinin düşmesine yol açar.
5. *Dokuların metabolizma hızında azalma.* Eğer uzun süreli yatak istirahati sırasında iskelet kaslarında olduğu gibi doku metabolizmasının hızı düşerse, dokuların oksijen tüketimi ve besin ihtiyacı da azalacaktır. Bu durum, dokulara kan akımını azaltarak kalp debisinde düşüşe neden olur. *Hipotiroidizm* gibi diğer bazı durumlar da metabolizma hızını azaltarak doku kan akımını ve kalp debisini düşürebilir.

Eğer kalp debisi dokulara yeterli besin sağlayacak düzeyin altına düşerse, düşük kalp debisinin sebebinin periferik veya kalbe ait bir faktör olup olmadığına bakılmaksızın kişinin *dolaşım şokuna* uğradığı söylenir. Bu durum birkaç dakika ile birkaç saat içerisinde öldürücü olabilir. Bölüm 24'de ayrıntılı olarak tartışılan dolaşım şoku, böylesine önemli bir klinik sorundur.

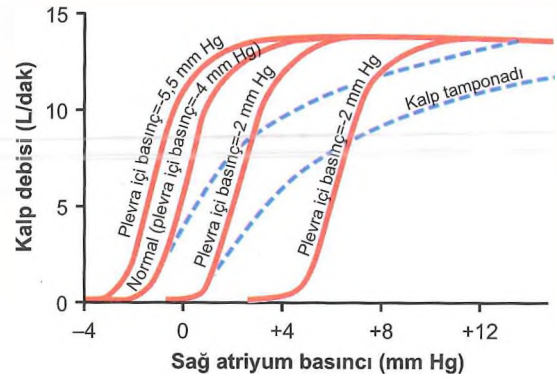
Kalp Debisi Düzenlenmesinin Daha Nicel Analizi

Kalp debisi düzenlenmesiyle ilgili buraya kadarki tartışmamız, kalp debisini en basit koşullarda kontrol eden faktörleri anlamaya yeterlidir. Bununla birlikte, şiddetli egzersiz, kalp yetmezliği ve dolaşım şoku gibi özellikle stresli durumlardaki kalp debisi düzenlenmesini anlamak için, ileriki bölümlerde daha karmaşık nicel analizler verilmiştir.

Daha nicel analiz yapabilmek için, kalp debisi düzenlenmesiyle ilgili iki temel faktörü ayrı ayrı incelemek gerekir: (1) *kalp debisi eğrileriyle* gösterilen kalbin pompalama yeteneği ve (2) *venöz dönüş eğrileriyle* gösterilen kalbe venlerden kan akışını etkileyen periferik faktörler. Bu eğriler aynı anda kalp debisini, venöz dönüşü ve sağ atriyum basıncını belirlemek için birbirlerini nasıl etkilediklerini göstermek amacıyla nicel şekilde birarada düşünülebilir.

Nicel Analizlerde Kullanılan Kalp Debisi Eğrileri

Kalbin pompa etkinliğini nicel olarak açıklamak için kullanılan kalp debisi eğrilerinin bazıları, Şekil 20-4'te gösterilmiştir. Bununla birlikte, gelecek konuda açıklandığı gibi, kalbin dışındaki dış basınçlardaki değişikliklerin kalp debisi üzerinde oluşturduğu etkileri göstermek için ek olarak bir grup eğri gerekir.

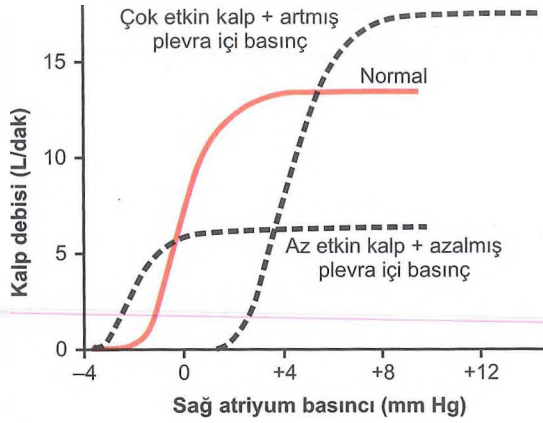


Şekil 20-7 Çeşitli plevraiçi basınç düzeylerinde ve farklı kalp tamponadı derecelerinde kalp debisi eğrileri. (Guyton AC, Jones CE ve Coleman TB'den yeniden çizilmiştir: *Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation*. 2. baskı Philadelphia, W.B. Saunders, 1973.)

Kalbin Dışındaki Dış Basıncın Kalp Debisi Eğrileri Üzerine Etkisi. Şekil 20-7 dış kalp basıncındaki değişikliklerin kalp debisi eğrisi üzerindeki etkisini göstermektedir. Normal dış basınç, -4 mm Hg'lık normal plevraiçi basınca (göğüs boşluğundaki basınç) eşittir. Şekilde plevre içi basıncın -2 mm Hg'ya çıkmasının tüm kalp debisi eğrisini aynı miktarda sağa kaydıracağına dikkat ediniz. Kalbin dışındaki artmış basıncı yenmek için kalp odacıklarını kanla doldurmak üzere sağ atriyum basıncında 2 mm Hg fazlalığa ihtiyaç olduğu için bu kayma meydana gelir. Aynı şekilde plevraiçi basıncın +2 mm Hg'ya çıkması da sağ atriyum basıncını normal değeri olan -4 mm Hg'dan 6 mm Hg'ya yükselten, böylece tüm kalp debisi eğrisini 6 mm Hg sağa kaydıran bir artışı gerektirir.

Dış basıncı değiştirebilen ve bu suretle kalp debisi eğrisinde kaymaya neden olan faktörlerin bazıları şunlardır:

1. *Solunum sırasında plevraiçi basıncın döngüsel değişiklikleri*, normal solunum esnasında ± 2 mm Hg iken zorlu solunum esnasında ± 50 mm Hg kadar yüksek olabilir.
2. *Negatif basınca karşı soluma*, eğriyi daha negatif sağ atriyum basıncına (sola) kaydırır.
3. *Pozitif basınçlı soluma*, eğriyi sağa kaydırır.
4. *Göğüs kafesinin açılması*, plevraiçi basıncı 0 mm Hg'ya çıkartarak kalp debisi eğrisini 4 mm Hg sağa kaydırır.
5. *Kalp tamponadı*, büyük miktarda sıvının kalbin çevresindeki perikard boşluğunda birikmesi sonucunda dış kalp basıncının artması ve eğrinin sağa kayması anlamına gelir. Şekil 20-7'de kalp tamponadının eğrinin üst bölümlerini alt bölümlerinden daha fazla sağa kaydıracağına dikkat ediniz, çünkü yüksek kalp debisi sırasında kalp boşlukları daha yüksek hacimlerle dolduğu için dış "tamponad" basıncı daha yüksek değerlere ulaşır.



Şekil 20-8 Kalp debisi eğrilerinde iki ana kalıbın birleşimi. Şekilde hem kalp dışındaki basınçta hem de kalbin pompa etkinliğinde oluşan değişikliklerin etkisi görülmektedir. (Guyton AC, Jones CE ve Coleman TB'den yeniden çizilmiştir: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2. baskı Philadelphia, W.B. Saunders, 1973.)

Kalp Debisi Eğrilerinin Farklı Kalıplarının Birleşimi. Şekil 20-8, sonuçta oluşan kalp debisi eğrisinin, (a) dış kalp basıncında ve (b) kalbin pompa etkinliğinde eşzamanlı değişikliklerin bir sonucu olarak değişebileceğini göstermektedir. Örneğin, çok etkin kalp ve artmış plevra içi basınç kombinasyonu; kalbin artmış pompalama yeteneği sayesinde kalp debisinde en üst seviyede artışa yol açarken, aynı zamanda kalp debisi eğrisi de artmış plevra içi basınç nedeniyle sağa doğru (daha yüksek atriyum basınçlarına) kayabilirdi. Bu nedenle, kalbin pompalama yeteneği kadar dış basınca ne olduğu da bilinirse, kalbin anlık kan pompalama yeteneği tek bir kalp debisi eğrisiyle ifade edilebilir.

Venöz Dönüş Eğrileri

Kalp düzenlenmesinin tam analizinin yapılabilmesi için önce tüm sistemik dolaşım gözden geçirilmelidir. Sistemik dolaşımın işlevini analiz etmek içinse, önce hayvanın kalp ve akciğerini dolaşımından ayırarak yerlerine bir pompa ve yapay oksijenlendirme sistemi koyarız. Bundan sonra farklı dolaşım durumlarında sistemik dolaşımın nasıl çalıştığını belirlemek için kan hacmi, damar direnci ve sağ atriyumdaki santral venöz basınç gibi farklı faktörler değiştirilir. Bu çalışmalarda sistemik dolaşımdan kalbe dönüşü etkileyen üç temel faktör tespit edilir. Bunlar aşağıdadır:

1. *Sağ atriyum basıncı* venlerde geriye doğru bir güç oluşturarak kanın venlerden sağ atriyuma akışını engeller.
2. Sistemik dolaşımın doluş derecesi (*ortalama sistemik doluş basıncıyla* ölçülür) sistemik kanı kalbe yönelten güçtür (bütün kan akımı durdurulduğu zaman sistemik dolaşımın herhangi bir yerinde ölçülen basınçtır -bunu daha sonra ayrıntılı olarak tartışacağız).

3. Perifer damarları ve sağ atriyum arasında *kan akımına direnç*.

Gelecek konuda açıklayacağımız gibi, bütün bu faktörler nicel olarak *venöz dönüş eğrisiyle* ifade edilebilir.

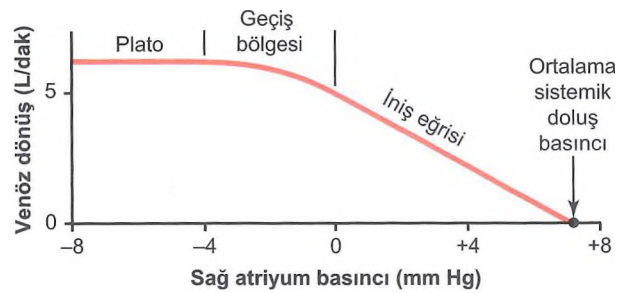
Normal Venöz Dönüş Eğrisi

Kalp debisi eğrisinin, kalp tarafından pompalanan kanın sağ atriyum basıncıyla ilişkisini göstermesine benzer şekilde, *venöz dönüş eğrisi de venöz dönüşü, yani farklı sağ atriyum basınçlarında sistemik dolaşımdan kalbe venöz kan akışının sağ atriyum basıncıyla ilişkisini gösterir*.

Şekil 20-9'daki eğri *normal* venöz dönüş eğrisidir. Bu eğri, kalbin pompalama kapasitesi azaldığı ve sağ atriyum basıncında artışa neden olduğu zaman, artan atriyum basıncının sistemik dolaşımın venlerindeki geriye doğru etkisiyle, kalbe venöz kan dönüşünün azaldığını gösterir. Eğer bütün sinirsel dolaşım reflekslerinin etkileri engellenirse, sağ atriyum basıncı yaklaşık 7 mm Hg'ya çıktığı zaman venöz dönüş sıfıra iner. Sistemik dolaşım genişleyebilen bir torba gibi olduğu için, sağ atriyum basıncındaki hafif artışın venöz dönüşte şiddetli düşmeye neden olması gibi, sağ atriyumun gerisindeki basınç artışı da kanın kalbe dönmek yerine bu torbada depolanmasına neden olur.

Sağ atriyum basıncının artarak venöz göllenmeye neden olmasıyla beraber, azalmış venöz dönüş sebebiyle kalbin pompalaması da sıfıra yaklaşır. Sistemik dolaşımdaki tüm akım durduğu zaman, arter basıncı ve venöz basıncın her ikisi de, *ortalama sistemik doluş basıncı (Bsd)* olan 7 mm Hg'da dengeye gelir.

Büyük Venlerdeki Kollaps Nedeniyle Negatif Atriyum Basınçlarında Venöz Dönüş Eğrisinde Oluşan Plato. Sağ atriyum basıncı sıfırın altına -atmosfer basıncının altı düştüğü zaman venöz dönüşteki hızlı artış hemen kesilir. Ve sağ atriyum basıncı yaklaşık -2 mm Hg'ya indiği anda venöz dönüş plato düzeyine ulaşır. Sağ atriyum basıncı -20 mm Hg'ya, -50 mm Hg'ya hatta fazlasına düşse bile bu plato düzeyinde kalır. Bu plato, göğüse giren *venlerin kollapsına* bağlıdır. Sağ atriyumdaki negatif basınç ven çeperlerini göğüse girdikleri yerde sürekli olarak



Şekil 20-9 Normal venöz dönüş eğrisi. Sağ atriyum basıncı atmosfer basıncının altına düştüğü zaman göğüse giren büyük venlerin kollabe olması platoya neden olur. Sağ atriyum basıncı ortalama sistemik doluş basıncına eşit olacak kadar yükseldiği zaman, venöz dönüşün sıfır olduğuna da dikkat ediniz.

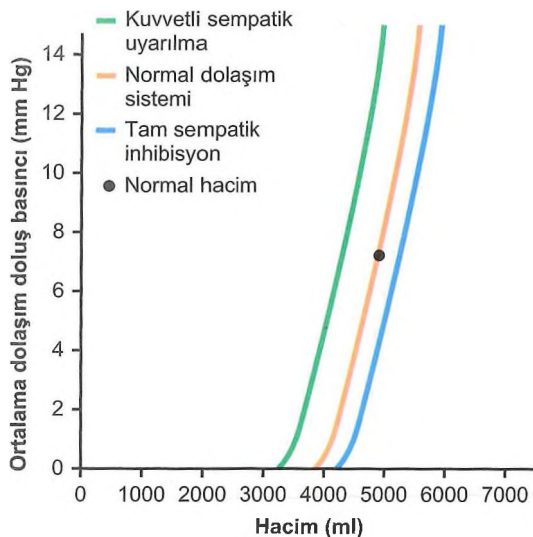
kollabe ederek, periferdeki venlerden ilave kan akışını önler. Bunun sonucunda, sağ atriyumdaki çok negatif basınçlar bile venöz dönüşü, normal atriyum basıncı olan 0 mm Hg'da mevcut olan venöz dönüşün üzerine anlamlı şekilde çıkartamaz.

Ortalama Dolaşım Doluş Basıncı, Ortalama Sistemik Doluş Basıncı ve Bunların Venöz Dönüş Etkileri

Kalbin ventriküler fibrilasyonunu durdurmak için elektrikle şok veya başka herhangi bir nedenle kalbin kan pompalaması durduğu zaman, dolaşımın her yerinde kan akımı birkaç saniye içinde kesilir. Kan akımı olmayınca, dolaşımın her yerindeki basınçlar eşitlenir. Bu dengelenmiş basınç düzeyine, *ortalama dolaşım doluş basıncı* denir.

Ortalama Dolaşım Doluş Basıncına Kan Hacminin Etkisi. Dolaşımdaki kan hacmi ne kadar fazlaysa ortalama dolaşım doluş basıncı da o kadar büyüktür, çünkü fazladan kan hacmi damarların çeperini germektedir. Şekil 20-10'daki *kırmızı eğri*, farklı düzeylerdeki kan hacimlerinin ortalama dolaşım doluş basıncı üzerindeki normal etkilerini yaklaşık olarak göstermektedir. Kan hacmi yaklaşık 4000 mililitre iken ortalama dolaşım doluş basıncının sıfıra yaklaştığına dikkat ediniz, çünkü bu dolaşımın "germeyen hacmi" dir; fakat kan hacmi 5000 mililitre olduğunda doluş basıncı normal değeri olan 7 mm Hg'dadır. Benzer şekilde, daha da yüksek kan hacimlerinde, ortalama dolaşım doluş basıncı hemen hemen doğrusal şekilde artar.

Dolaşımın Sempatik Sinirler ile Uyarılmasının Ortalama Dolaşım Doluş Basıncına Etkisi. Şekil 20-10'daki *yeşil eğri* ve *mavi eğri*, sırasıyla yüksek ve düşük düzey-



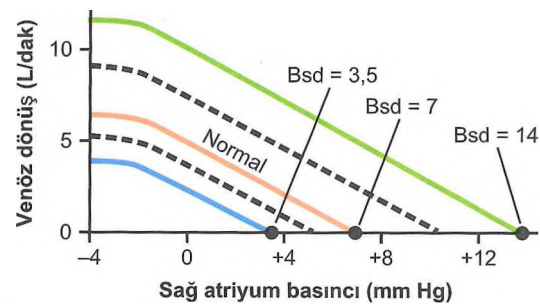
Şekil 20-10 Toplam kan hacmindeki değişikliklerin ortalama sistemik doluş basıncına etkisi (yani, tüm dolaşım sisteminin "hacimbasinç eğrileri"). Bu eğriler kuvvetli sempatik uyarılmanın ve tam sempatik inhibisyonun etkilerini de göstermektedir.

deki sempatik sinir aktivitesinin ortalama dolaşım doluş basıncına etkilerini göstermektedir. Güçlü sempatik uyarılma hem bütün sistemik kan damarlarını hem de büyük pulmoner kan damarlarını ve hatta kalbin odacıklarını daraltır. Bundan dolayı, sistemin kapasitesi azalarak her bir kan hacmindeki ortalama dolaşım doluş basıncı artar. Normal kan hacminde, maksimum sempatik uyarılma ortalama dolaşım doluş basıncını 7 mm Hg'dan bu değerin yaklaşık 2,5 katına veya 17 mm Hg'ya çıkarır.

Bunun aksine, sempatik sinir sisteminin tam inhibisyonu, hem kan damarlarını hem de kalbi gevşeterek, ortalama dolaşım doluş basıncını normal değeri olan 7 mm Hg'dan yaklaşık 4 mm Hg'ya düşürür. Şekil 20-10'dan ayrılmadan önce, özellikle eğrilerin ne kadar dik olduğuna dikkat ediniz. Bu dik eğim, ortalama dolaşım doluş basıncının kan hacmindeki hafif değişikliklerden veya farklı sempatik aktivite düzeylerinin sistemin kapasitesinde oluşturduğu hafif değişikliklerden bile ne derece etkilenebileceğinin bir göstergesidir.

Ortalama Sistemik Doluş Basıncı ve Bunun Ortalama Dolaşım Doluş Basıncıyla İlişkisi. *Ortalama sistemik doluş basıncı*, yani Bsd, ortalama dolaşım doluş basıncından hafifçe farklıdır. Büyük kan damarları kalpte klemlenerek kan akımı durdurulduktan sonra *sistemik dolaşımın* her yerinde ölçülen basınç ortalama sistemik doluş basıncıdır, böylece sistemik dolaşımdaki basınçlar pulmoner dolaşımdaki basınçlardan bağımsız olarak ölçülebilir. Canlı hayvanda ölçülmesi hemen hemen imkansız olmasına rağmen, ortalama sistemik basınç, venöz dönüşün belirlenmesi için önemli bir basınçtır. Bununla birlikte, ortalama sistemik doluş basıncı, ortalama dolaşım doluş basıncına hemen hemen daima yaklaşık olarak eşittir, çünkü pulmoner dolaşım sistemik dolaşımın sekizde birinden daha az kapasitansa ve yaklaşık olarak kan hacminin yalnızca onda birine sahiptir.

Ortalama Sistemik Doluş Basıncındaki Değişikliklerin Venöz Dönüş Eğrisine Etkisi. Şekil 20-11, ortalama siste-



Şekil 20-11 Venöz dönüş eğrileri. Şekilde ortalama sistemik doluş basıncı (Bsd) 7 mm Hg olduğu zaman kaydedilen normal eğri ile, Bsd'nin 3,5 veya 14 mm Hg arasında değişmesinin bu eğri üzerindeki etkileri görülmektedir. (Guyton AC, Jones CE ve Coleman TB'den yeniden çizilmiştir: *Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation*. 2. baskı Philadelphia, W.B. Saunders, 1973.)

mik doluş basıncında (Bsd) artış veya azalmanın venöz dönüş eğrisi üzerindeki etkilerini göstermektedir. Şekil 20-11'de, ortalama sistemik doluş basıncının normalde 7 mm Hg olduğuna dikkat ediniz. Daha sonra, ortalama sistemik doluş basıncı, şeklin üstündeki eğri için 14 mm Hg'ya yükselmiş ve altındaki eğri için 3,5 mm Hg'ya düşmüştür. Bu eğriler, ortalama sistemik dolaşım basıncı ne kadar büyükse (ki bu durum kanla dolu olan dolaşım sisteminin "gerginliğinin" de fazla olması anlamına gelir), venöz dönüş eğrisinin de o kadar çok *yukarıya* ve *sağa* kayacağını göstermektedir. Bunun aksine, ortalama sistemik doluş basıncının azalması eğriyi *aşağıya* ve *sola* kaydırır.

Başka bir deyişle sistem ne kadar fazla doluyorsa kanın kalbe akışı da o kadar kolaydır. Doluluk ne kadar azsa kanın kalbe akması o kadar zordur.

"Venöz Dönüş İçin Basınç Farkı"-Bu Sıfır Olduğu Zaman Venöz Dönüş Yoktur. Sağ atriyum basıncı yükselecek ortalama sistemik doluş basıncına eşit olduğu zaman, periferdeki damarlarla sağ atriyum arasında artık basınç farkı kalmaz. Sonuç olarak, artık periferdeki damarlardan sağ atriya kan akımı yoktur. Bununla birlikte, Şekil 20-11'deki venöz dönüş eğrilerinden herhangi birini inceleyerek görebileceğiniz gibi, sağ atriyum basıncı giderek ortalama sistemik doluş basıncının altına düştüğü zaman, kalbe kan akımı bununla orantılı bir şekilde artar. Yani, *ortalama sistemik doluş basıncı ile sağ atriyum basıncı arasındaki fark ne kadar büyükse, venöz dönüş de o kadar büyük olur.* Bu nedenle, bu iki basınç arasındaki farka *venöz dönüş için basınç gradyanı* denir.

Venöz Dönüş Direnç

Ortalama sistemik doluş basıncının venöz kanı periferden kalbe doğru iten bir basıncı ifade etmesine benzer şekilde, bu *venöz kan akımına karşı direnç* de mevcuttur. Bu dirence venöz dönüş direnci denir. Bir kısmı da arteriyol ve küçük arterlerde meydana gelmekle birlikte, venöz dönüş direncin büyük bölümü venlerde oluşur.

Venlerdeki direnç venöz dönüş direncin belirlenmesinde neden bu derece önemlidir? Bunun yanıtı, venlerdeki direnç arttığı zaman, başlıca venlerin kendisinde olmak üzere kanın göllenmeye başlamasıdır. Fakat venöz basınç çok az artar, çünkü venler yüksek oranda esneyebilir. Bundan dolayı, venöz basınçtaki bu artış direnci yenmek için etkin değildir ve sağ atriya kan akışı şiddetli bir şekilde azalır. Bunun aksine, arteriyol ve küçük arterlerdeki direnç arttığı zaman kan venlerin yalnızca 1/30'u kadar kapasitansa sahip arterlerde birikmektedir. Bundan dolayı, kanın arterlerde hafifçe birikmesi dahi basıncı çok artırır - venlerdekinin 30 katı - ve bu yüksek basınç dirençteki artışın büyük bir bölümünü yener. Matematiksel olarak, "venöz dönüş direncin" yaklaşık üçte ikisini venlerdeki direnç ve yaklaşık üçte birini küçük arter ve arteriyollerdeki direnç belirlemektedir.

Venöz dönüş aşağıdaki formülle hesaplanabilir:

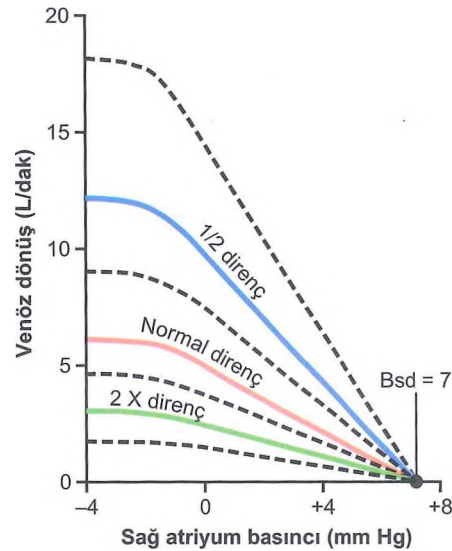
$$VD = \frac{Bsd - BSA}{VDR}$$

Burada *VD* venöz dönüş, *Bsd* ortalama sistemik doluş basıncı, *BSA* sağ atriyum basıncı ve *VDR* venöz dönüş direnci temsil etmektedir. Bunların sağlıklı erişkin bir insandaki değerleri: venöz dönüş 5 L/dak, ortalama sistemik doluş basıncı 7 mm Hg, sağ atriyum basıncı 0 mm Hg ve venöz dönüş direnci, dakikadaki kan akımının litresi başına 1,4 mm Hg'dır.

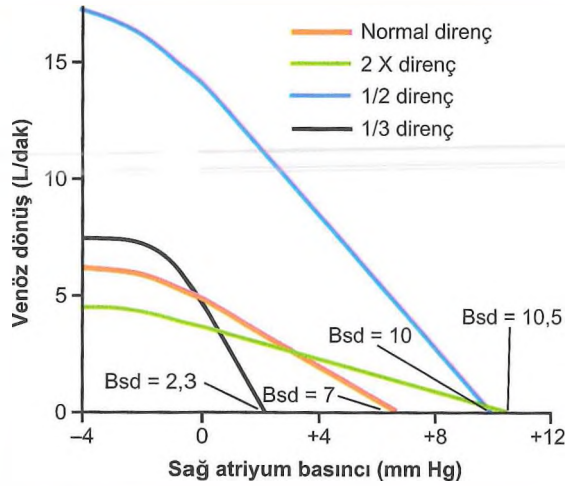
Venöz Dönüş Direncin Venöz Dönüş Eğrisi Üzerine Etkisi. Şekil 20-12, farklı venöz dönüş direnç düzeylerinin venöz dönüş eğrisi üzerindeki etkilerini göstermektedir. Görüldüğü gibi, bu direncin normalin yarısına *azalması* kan akımını iki katına çıkartır ve bu nedenle eğri iki kat eğimle *yukarıya* kayar. Bunun aksine, direncin normalin iki katına artması, eğriyi *yarı eğimle aşağıya* kaydırır.

Sağ atriyum basıncı ortalama sistemik doluş basıncına eşit olacak kadar arttığı zaman, tüm venöz dönüş direnç düzeylerinde venöz dönüşün sıfıra eşit hale geldiğine de dikkat ediniz, çünkü kanın akmasını sağlayacak basınç farkı olmadığı zaman dolaşımdaki direncin ne olduğu önemli değildir; akım hala sıfırdır. Bundan dolayı, kalpte ne kadar yetmezlik olduğuna bakmaksızın, *sağ atriyum basıncının ulaşabileceği en yüksek basınç*, ortalama sistemik doluş basıncına eşittir.

Venöz Dönüş Eğrisi Kalıplarının Birleşimi. Şekil 20-13, ortalama sistemik basınçtaki (Bsd) ve venöz dönüş dirençteki eşzamanlı değişikliklerin venöz dönüş eğrisi üzerinde yaptığı etkileri, her iki faktörün eş zamanlı çalışabileceğini göstermektedir.



Şekil 20-12 Venöz dönüş eğrileri. Şekilde "venöz dönüş direnci" değişikliklerinin etkileri görülmektedir. Bsd, ortalama sistemik doluş basıncı. (Guyton AC, Jones CE ve Coleman TB'den yeniden çizilmiştir: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2. baskı Philadelphia, W.B. Saunders, 1973).



Şekil 20-13 Venöz dönüş eğrilerindeki temel kalıpların birleşimi. Şekilde ortalama sistemik doluş basıncı (Bsd) ile “venöz dönüşe direnç”teki eşzamanlı değişikliklerin etkileri görülmektedir. (Guyton AC, Jones CE ve Coleman TB’den yeniden çizilmiştir: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2. baskı Philadelphia, W.B. Saunders, 1973.)

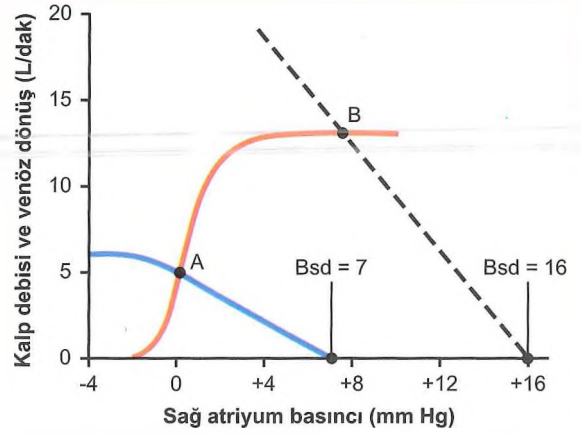
Kalp Debisi ve Venöz Dönüş Eğrilerinin Eşzamanlı Kullanılmasıyla Kalp Debisinin ve Sağ Atriyum Basıncının Analizi

Dolaşımın bütününde, kalp ve sistemik dolaşım beraber çalışmak zorundadır. Buna göre (1) sistemik dolaşımdan gelen venöz dönüş, kalpten çıkan kalp debisine eşit olmalıdır ve (2) sağ atriyum basıncı, kalp ve sistemik dolaşımın her ikisi için de aynıdır.

Dolayısıyla, kalp debisi ve sağ atriyum basıncı şu şekilde belirlenebilir: (1) Kalbin her an için pompalama yeteneği tespit edilir ve bu kalp debisi eğrisi şeklinde gösterilir; (2) sistemik dolaşımdan kalbe kan akışının durumu her an tespit edilir ve bu venöz dönüş eğrisi şeklinde gösterilir; ve (3) Şekil 20-14’de görüldüğü gibi bu iki eğri birbirleriyle “eşitlenir”.

Şekildeki iki eğri *normal kalp debisi eğrisini* (kırmızı çizgi) ve *normal venöz dönüş eğrisini* (mavi çizgi) temsil etmektedir. Çizimde venöz dönüşün kalp debisine eşit olduğu yalnızca bir nokta (A noktası) vardır ve bu noktada sağ atriyum basıncı, kalp ve sistemik dolaşımın her ikisi için de aynıdır. Bu nedenle, normal dolaşımda sağ atriyum basıncı, kalp debisi ve venöz dönüşün hepsi, *denge noktası* denilen A noktası tarafından temsil edilmekte olup, bu noktada normal kalp debisi L/dak ve sağ atriyum basıncı 0 mm Hg olarak verilir.

Kan Hacmi Artmasının Kalp Debisi Üzerine Etkisi. Kan hacminin ani olarak yaklaşık yüzde 20 artması, kalp debisini normalin yaklaşık 2,5-3 katına çıkarır. Bu etkinin analizi Şekil 20-14’de gösterilmiştir. Büyük miktarda fazladan kan infüzyonu yapıldığında, sistemin artmış doluluğu ortalama sistemik doluş basın-

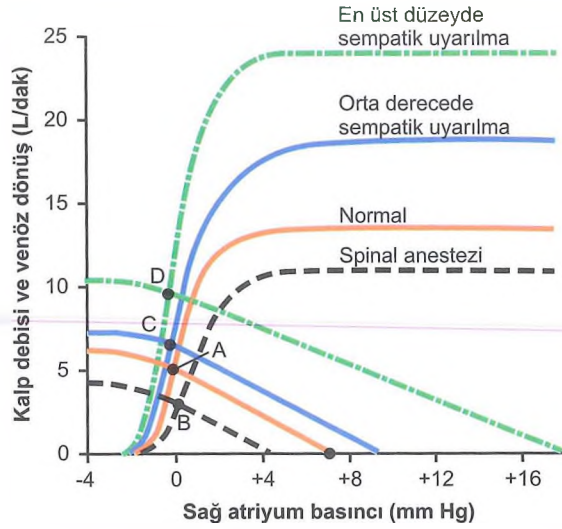


Şekil 20-14 İki düz eğri, kalp debisi (kırmızı çizgi) ve venöz dönüş (mavi çizgi) eğrileri normal kalp debisi ve sağ atriyum basıncının analizini göstermektedir. Kan hacminin yüzde 20’sine eşit bir kan transfüzyonu, venöz dönüş eğrisinin *kesikli çizgilerle* gösterilen şekle dönüşmesine neden olur. Bunun sonucunda kalp debisi ve sağ atriyum basıncı A noktasından B noktasına kayar. Bsd, ortalama sistemik doluş basıncı.

cını (Bsd) 16 mm Hg’ya yükselterek venöz dönüş eğrisini sağa kaydırır. Aynı anda artmış kan hacmi damarları genişleterek direnci azaltır ve venöz dönüşe direncin azalmasıyla eğri yukarıya doğru döner. Bu iki etkinin bir sonucu olarak Şekil 20-14’deki venöz dönüş eğrisi sağa kayar. Bu yeni eğri, kalp debisi ve venöz dönüşün 2,5-3 kat arttığını ve sağ atriyum basıncının +8 mm Hg’ya çıktığını gösteren B noktasında, kalp debisi eğrisine eşit olmaktadır.

Kan Hacmi Artışına Yanıt Olarak Başlayan Daha Fazla Dengeleyici Etkiler. Artmış kan hacminin neden olduğu kalp debisi artışı sadece birkaç dakika sürer, çünkü pek çok dengeleyici etki hemen oluşmaya başlar: (1) Artmış kalp debisi *kapiller basıncı yükseltir*, böylece sıvı kapillerlerden doku aralarına sızmaya başlayarak kan hacmini normale çevirir. (2) Venlerdeki basınç artışı, *stres-gevşeme* mekanizmasıyla venlerin giderek genişlemesine yol açar, özellikle karaciğer ve dalak gibi venöz kan depolarının genişlemesi neticesinde, *ortalama sistemik basınç azalır*. (3) Periferdeki dokuların aşırı kan akımı, otoregülasyonla perifer direncinin artmasına neden olarak, *venöz dönüş direnci yükseltir*. Bu faktörler, ortalama sistemik doluş basıncının normale dönmesine ve sistemik dolaşımdaki direnç damarlarının daralmasına neden olur. Böylece, 10-40 dakikalık bir sürede kalp debisi giderek normale yakın bir değere döner.

Sempatik Uyarılmanın Kalp Debisine Etkisi. Sempatik uyarılma kalp ve sistemik dolaşımın her ikisini de etkiler: (1) Kalbi daha kuvvetli bir pompa yapar. (2) Sistemik dolaşımda, periferdeki damarların -özellikle venlerin-

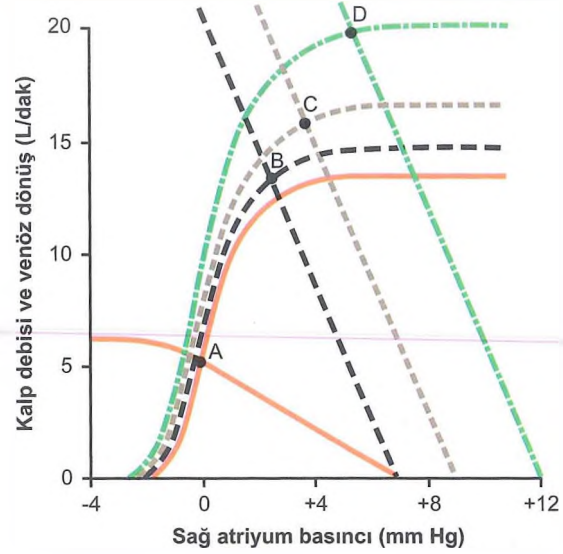


Şekil 20-15 Kalp debisi üzerine (1) orta derecede sempatik uyarılma (A noktasından C noktasına), (2) en üst düzeyde sempatik uyarılma (D noktası) ve (3) tam spinal anestezinin neden olduğu sempatik inhibisyon (B noktası) etkilerinin analizi. (Guyton AC, Jones CE ve Coleman TB'den yeniden çizilmiştir: *Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation*. 2. baskı Philadelphia, W.B. Saunders, 1973.)

kasılmasıyla ortalama sistemik doluş basıncını yükseltir ve venöz dönüşü direnci artırır.

Şekil 20-15'te, normal kalp debisi ve venöz dönüş eğrileri gösterilmektedir; bu iki eğrinin birbirine eşitlendikleri A noktasında normal venöz dönüş ve kalp debisi 5 L/dak ve sağ atriyum basıncı 0 mm Hg'dır. Şekilde en üst düzeydeki sempatik uyarının (yeşil eğriler) ortalama sistemik doluş basıncını 17 mm Hg'ya yükselttiğine (venöz dönüş eğrisinin sıfır venöz dönüş seviyesine ulaştığı nokta ile gösterilmiştir) dikkat ediniz. Sempatik uyarılma kalbin pompa etkinliğini de yaklaşık yüzde 100 artırmaktadır. Sonuç olarak, kalp debisi, A denge noktasındaki normal değerinden D denge noktasında normalin iki katına çıkar - ve henüz sağ atriyum basıncı hemen hemen hiç değişmemiştir. Böylece, farklı derecelerdeki sempatik uyarılma, saniyeler veya dakikalar içinde diğer kompanse edici etkiler oluşuncaya kadar *kısa bir süre için* kalp debisini normalin iki katına çıkarır.

Sempatik İnhibisyonun Kalp Debisine Etkisi. Sempatik sinir sistemi, *tam spinal anesteziyle* veya sinir sinyallerinin otonom gangliyonlara geçişini engelleyen *heksametonyum* gibi bazı ilaçların kullanılmasıyla bloke edilebilir. Şekil 20-15'de en alttaki eğriler, tam spinal anestezinin neden olduğu sempatik inhibisyonun etkisini göstermektedir. Buna göre (1) *ortalama sistemik doluş basıncı yaklaşık 4 mm Hg'ya düşer* ve (2) *kalbin pompa olarak etkinliği normalin yaklaşık yüzde 80'ine iner*. Kalp debisi A noktasından B noktasına, normalin yaklaşık yüzde 60'ına düşmüştür.



Şekil 20-16 Bir insanda aniden açılan büyük bir arteriyovenöz (AV) fistül sonrasında, kalp debisi ve sağ atriyum basıncında meydana gelen değişikliklerin analizi. Analizin kademeleri denge noktalarıyla gösterilmiştir; A, normal durum; B, AV fistülün açılmasından hemen sonra; C, sempatik reflekslerin aktive olmasından 1 dakika kadar sonra; ve D, kan hacminin artmasından ve kalbin hipertrofi olmaya başlamasından birkaç hafta sonra. (Guyton AC, Jones CE ve Coleman TB'den yeniden çizilmiştir: *Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation*. 2. baskı Philadelphia, W.B. Saunders, 1973.)

Büyük Bir Arteriyovenöz Fistül Açılmasının Etkisi.

Şekil 20-16, büyük bir arteriyovenöz fistül açıldıktan sonra oluşan dolaşım değişikliklerinin çeşitli evrelerini göstermektedir. Buradaki fistül doğrudan büyük bir arterle büyük bir ven arasında açılmıştır.

1. A noktasında kesişen kırmızı renkli iki eğri normal durumu göstermektedir.
2. B noktasında kesişen eğriler, *büyük fistülün açılmasından hemen sonraki* dolaşım durumunu göstermektedir. Başlıca etkiler (1) kanın hemen hemen hiç engelle karşılaşmadan büyük arterden venöz sisteme doğrudan akmasına izin verildiği zaman, periferdeki dolaşımın direnç elemanlarının çoğu atlanarak, *venöz dönüşü direncin büyük oranda azalması* nedeniyle, venöz dönüş eğrisinin aniden ve dik bir eğimle yukarıya doğru dönmesi ve (2) açılan fistül periferdeki direnci azalttığı ve kalbin daha kolay pompalayabileceği arter basıncında akut azalma oluşturduğu için *kalp debisi eğrisinin seviyesinde hafif bir artış* olmasıdır. B noktasıyla temsil edilen net sonuç, *kalp debisinin 5 L/dak'dan 13 L/dak'ya çıkması ve sağ atriyum basıncında yaklaşık +3 mm Hg'lık artış* olmasıdır.
3. C noktası sempatik sinir reflekslerinin arter basıncını hemen hemen normale çevirdiği, yaklaşık 1 dakika sonraki etkileri ve bu reflekslerin neden olduğu diğer iki etkiyi göstermektedir: (1) ortalama sistemik doluş basıncının 7 mm Hg'dan 9 mm Hg'ya çıkması (tüm arter ve venlerin daralması nedeniyle) neticesinde

venöz dönüş eğrisinin 2 mm Hg sağa kayması ve (2) kalbin sempatik sinirlerle uyarılması nedeniyle, kalp debisi eğrisinin daha da yükselmesi. Bu durumda kalp debisi hemen hemen 16 L/dak'ya ve sağ atriyum basıncı yaklaşık 4 mm Hg'ya yükselir.

4. D noktası birkaç hafta sonraki etkiyi göstermektedir. Bu zaman süresince, hem arter basıncındaki hafif azalmaya, hem de sempatik uyarılmaya bağlı olarak böbreklerin idrar atımını azaltması sonucu kan hacmi artmıştır. Bu durumda ortalama sistemik dolaşım basıncı 12 mm Hg'ya çıkararak venöz dönüş eğrisini 3 mm Hg daha sağa kaydırır. Kalbin iş veriminin uzun süre yüksek kalması ayrıca kalp kasında hafif bir hipertrofiye yol açarak, kalp debisi eğrisinin seviyesini daha fazla yükseltir. Dolayısıyla, şimdi D noktası, hemen hemen 20 L/dak'lık kalp debisini ve yaklaşık 6 mm Hg'lık sağ atriyum basıncını göstermektedir.

Kalp Debisi Düzenlenmesinin Diğer Analizleri. Kalp debisinin egzersiz sırasındaki düzenlenmesine ait değerlendirmeler Bölüm 21'de sunulmuş ve kalp debisinin konjestif kalp yetmezliğinin çeşitli evrelerinde düzenlenmesine ait analizler Bölüm 22'de gösterilmiştir.

Kalp Debisini Ölçme Yöntemleri

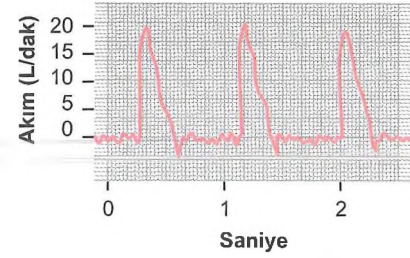
Hayvan deneylerinde aort, pulmoner arter veya kalbe giren büyük venlere kanül yerleştirilebilir ve herhangi bir tipteki akımölçer kullanılarak kalp debisi ölçülebilir. Aort veya pulmoner arterin üzerine kalp debisini ölçmek için elektromanyetik veya ultrasonik akımölçerler de yerleştirilebilir.

İnsanda kalp debisi nadir durumlar dışında cerrahi işlem gerektirmeyen dolaylı yöntemlerle ölçülür. Yaygın olarak kullanılan bu yöntemlerden ikisi, *oksijen Fick yöntemi* ve *indikatör seyreltme yöntemidir*.

Kalp debisi, kalp odacıklarının büyüklüğünü olduğu kadar, sol ventrikülden aorta fırlatılan kan akımının hızını ölçmek için de kullanılan, hastanın yemek borusuna veya göğüs duvarına yerleştirilen bir transdüserden yayılan ultrason dalgalarını kullanan *ekokardiyografi* yöntemiyle de tahmin edilebilir. Aorttaki kan akımının hızından ve ultrason görüntüsüyle ölçülen aort çapından belirlenen aortun enine kesit alanından atım hacmi hesaplanır. Ardından da, atım hacmi ve kalp hızından kalp debisi hesaplanır.

Elektromanyetik veya Ultrasonik Akımölçerler ile Ölçülen Nabızlı Kalp Debisi

Şekil 20-17, köpeğin aort kökünde elektromanyetik akım-ölçer kullanılarak yapılan bir kan akımı kaydını göstermektedir. Şekilde, kan akımının sistol sırasında bir tepeye kadar hızla yükseldiği ve daha sonra sistolün sonunda, saniyenin bir bölümü kadar bir süre için, ters yöne döndüğü görülmektedir. Bu ters akım aort kapaklarının kapanmasına ve akımın sıfıra dönmesine neden olur.



Şekil 20-17 Aort kökünden elektromanyetik akımölçer kullanılarak kaydedilen nabızlı kan akımı.

Kalp Debisinin Oksijen Fick Prensibi Kullanılarak Ölçülmesi

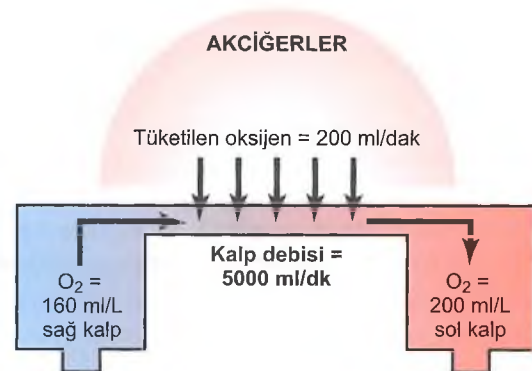
Fick prensibi Şekil 20-18'de açıklanmıştır. Bu şekil, bir dakikada akciğerlerden pulmoner kana 200 mililitre oksijenin emildiğini göstermektedir. Aynı zamanda, sağ kalbe giren kanın litrede 160 mililitre oksijen konsantrasyonuna, sol kalpten ayrılan kanın litrede 200 mililitre oksijen konsantrasyonuna sahip olduğunu da göstermektedir. Bu bilgilerden bir litre kanın akciğerlerden geçerken 40 mililitre oksijen absorbe ettiği hesaplanabilir.

Bir dakikada akciğerlerden kana emilen oksijen miktarı 200 mililitre olduğuna göre, 200'ün 40'a bölünmesiyle bu miktar oksijeni absorbe etmek için bir dakikada pulmoner dolaşımdan toplam beş tane 1 litrelik kan porşiyonu geçmelidir. Dolayısıyla, akciğerlerden bir dakikada geçen kan miktarı 5 litredir ve bu kalp debisinin de bir ölçüsüdür. Buna göre, kalp debisi aşağıdaki formül-den hesaplanabilir:

Kalp debisi (L/dak)

$$= \frac{\text{Akciğerlerden bir dakikada absorbe edilen } O_2 \text{ (ml/dak)}}{\text{Arteriyovenöz } O_2 \text{ farkı (ml/L kan)}}$$

İnsanda kalp debisinin ölçülmesi için Fick işleminin uygulanmasında; karışık venöz kan, genellikle ön koldaki brakial vene sokulan bir kataterin subklavyen venden sağ atriya ve sonunda da sağ ventrikül veya

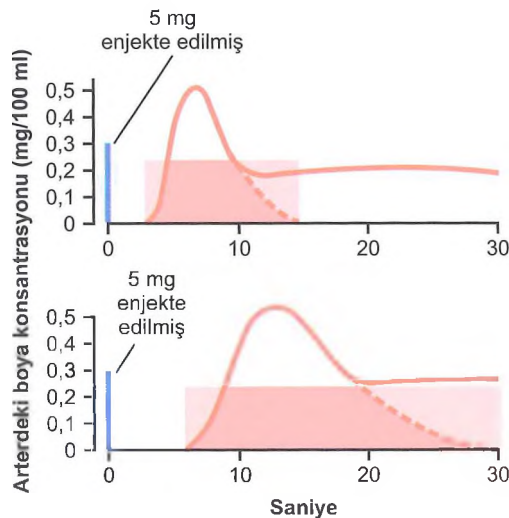


Şekil 20-18 Kalp debisinin belirlenmesinde Fick prensibi.

pulmoner artere yerleştirilmesiyle elde edilir. *Sistemik arter kanı* vücuttaki herhangi bir sistemik arterden elde edilebilir ve herhangi bir tipteki oksijen ölçer kullanılarak solunum havasından oksijenin eksilme hızının saptanmasıyla da akciğerlerde *oksijenin emilme hızı* ölçülmüş olur.

Kalp Debisi Ölçümünde İndikatör Seyreltme Yöntemi

Kalp debisinin iyi bilinen “indikatör seyreltme yöntemiyle” ölçülmesi için, küçük bir miktar indikatör, örneğin bir boya, büyük bir sistemik vene veya tercihen sağ atriya enjekte edilir. Bu boya hızla kalbin sağ tarafına oradan da akciğerlerin kan damarlarına, kalbin sol tarafına ve sonunda sistemik arter sistemine geçer. Periferdeki arterlerin birinden geçen boyanın konsantrasyonu kaydedilerek Şekil 20-19’da görüldüğü gibi bir eğri elde edilir. Bu örneklerin her ikisinde de, sıfır zamanda 5 miligram Cardio-Green boyası enjekte edilmiştir. Üstteki kayıta, enjeksiyondan sonraki yaklaşık 3 saniye içinde arter sistemine hiç boya geçmemiş, fakat daha sonra arterde boya konsantrasyonu yaklaşık 6-7 saniye içinde hızla en üst düzeye çıkmıştır. Bundan sonra, boya konsantrasyonu süratle düşer, fakat konsantrasyon sıfıra ulaşmadan önce bir miktar boya periferin sistemik damarlarından geçerek dolaşımını tamamlamış ve ikinci defa kalbe dönmüştür. Buna bağlı olarak, arterdeki boya konsantrasyonu yeniden artmaya başlar. Hesaplama yapabilmek için, eğrinin erken iniş safhasını her eğride kesikli çizgilerle gösterildiği şekilde sıfır noktasına doğru *ekstrapole* etmek gerekir. Bu yöntemle, sistemik arterdeki boyanın *ekstrapole edilmiş zaman-konsantrasyon eğrisi*, tekrar dolaşım olmadan, ilk bölümde kolayca ölçülebildiği gibi daha sonraki bölümde de oldukça doğru bir şekilde hesaplanabilir.



Şekil 20-19 Seyreltme yöntemiyle iki ayrı kalp debisinin hesaplanmasında kullanılan, *ekstrapole edilmiş boya konsantrasyonu eğrileri*. (Dikdörtgen alanlar, bu ekstrapole edilmiş eğriler sırasında arter kanında hesaplanan ortalama boya konsantrasyonlarıdır.)

Ekstrapole edilmiş zaman-konsantrasyon eğrisi bir kez belirlendikten sonra, eğri süresince arter kanındaki ortalama boya konsantrasyonu hesaplanır. Örneğin, bu hesaplama, Şekil 20-19’da üstteki eğride, başlangıç ve ekstrapole edilmiş tüm eğrinin altındaki alan ölçülerek ve eğri süresince boya konsantrasyonunun ortalaması alınarak yapılmıştır. Üst şekildeki eğrinin altında yeralan taranmış alandan kandaki ortalama boya konsantrasyonunun 0,25 mg/dl ve bu ortalama değerin süresinin 12 saniye olduğu görülebilir. Deneyin başında 5 miligram boya enjekte edilmişti. Yüz mililitresinde 0,25 miligram boya taşıyan kanın 5 miligram boyanın tümünü 12 saniyede kalp ve akciğerlerden geçirebilmesi için kanın 100 mililitrelik hacim birimlerinden, toplam 20 tanesinin 12 saniye içinde kalpten geçmesi gerekmektedir. Kalp debisine eşit olan bu miktar 2 L/12 saniye veya 10 L/dak’dır. Şekil 20-19’da alttaki *ekstrapole* edilmiş eğriden kalp debisi hesaplamasını okuyucuya bırakıyoruz. Özetle kalp debisi aşağıdaki formül kullanılarak belirlenebilir:

Kalp debisi (ml/dak)

Enjekte edilen boya (mg) x 60

$$\left(\begin{array}{c} \text{Eğri süresince bir} \\ \text{mililitre kandaki ortalama} \\ \text{boya konsantrasyonu} \end{array} \right) \times \left(\begin{array}{c} \text{saniye} \\ \text{cinsinden} \\ \text{eğrinin süresi} \end{array} \right)$$

Kaynaklar

- Gaasch WH, Zile MR: Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure, *Annu Rev Med* 55:373, 2004.
- Guyton AC: Venous return. In Hamilton WF, editor: *Handbook of Physiology*, Sec 2, vol 2, Baltimore, 1963, Williams & Wilkins, p 1099.
- Guyton AC: Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves, *Physiol Rev* 35:123, 1955.
- Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: *Circulatory physiology: cardiac output and its regulation*, Philadelphia, 1973, WB Saunders.
- Guyton AC, Lindsey AW, Kaufmann BN: Effect of mean circulatory filling pressure and other peripheral circulatory factors on cardiac output, *Am J Physiol* 180:463-468, 1955.
- Hall JE: Integration and regulation of cardiovascular function, *Am J Physiol* 277:S174, 1999.
- Hall JE: The pioneering use of systems analysis to study cardiac output regulation, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 287:R1009, 2004.
- Klein I, Danzi S: Thyroid disease and the heart, *Circulation* 116:1725, 2007.
- Koch WJ, Lefkowitz RJ, Rockman HA: Functional consequences of altering myocardial adrenergic receptor signaling, *Annu Rev Physiol* 62:237, 2000.
- Mathews L, Singh RK: Cardiac output monitoring, *Ann Card Anaesth* 11:56, 2008.
- Rothe CF: Mean circulatory filling pressure: its meaning and measurement, *J Appl Physiol* 74:499, 1993.
- Rothe CF: Reflex control of veins and vascular capacitance, *Physiol Rev* 63:1281, 1983.
- Sarnoff SJ, Berglund E: Ventricular function. 1. Starling’s law of the heart, studied by means of simultaneous right and left ventricular function curves in the dog, *Circulation* 9:706-718, 1953.
- Uemura K, Sugimachi M, Kawada T, et al: A novel framework of circulatory equilibrium, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 286:H2376, 2004.
- Vatner SF, Braunwald E: Cardiovascular control mechanisms in the conscious state, *N Engl J Med* 293:970, 1975.

Egzersizde Kas Akımı ve Kalp Debisi; Koroner Dolaşım ve İskemik Kalp Hastalığı



Bu bölümde (1) iskelet kasına olan kan akımını ve (2) kalbe olan koroner arter kan akımını tartışacağız. Bu iki bölgedeki kan akımı başlıca kas dokusunun metabolik gereksinimlerine

yanıt olarak, damar direncinin bölgesel kontrolü tarafından düzenlenir.

Ayrıca, (1) egzersiz sırasında kalp debisinin kontrolü, (2) kalp krizinin özellikleri ve (3) anjina pectoris ağrısı gibi ilişkili bazı konular da bu bölümde tartışılmıştır.

İskelet Kaslarındaki Kan Akımının İstirahatte ve Egzersiz Sırasında Düzenlenmesi

Çok ağır egzersiz normal dolaşım sisteminin karşılaştığı en stresli durumlardan biridir. Bu gerçekten doğrudur; çünkü vücutta, hepsi de çok miktarda kan akımına ihtiyaç duyan, büyük bir iskelet kası kütlesi bulunmaktadır. Ayrıca, egzersiz sırasında kalp debisi egzersiz yapan kasların metabolik ihtiyaçlarını karşılamak için sıklıkla sporcu olmayan bir bireyde normal değer in dört ile beş katına, iyi antrenmanlı bir sporcuda 6 ila 7 katına artmak zorundadır.

Kaslarda Kan Akımının Hızı

Dinlenim durumunda 100 gr kas dokusu başına iskelet kası kan akımı yaklaşık 3-4 ml/dakikadır. Yoğun egzersiz sırasında, iyi kondüsyonlu sporcularda bu miktar 25-50 kat artarak 100 gr kas dokusu için 100-200 ml/dak düzeyine yükselebilir. Dayanıklılık sporcularının uyluk kaslarında 400 ml/dak kadar yüksek akım değerleri bildirilmiştir.

Kas Kasılmaları Sırasında Kan Akımı. Şekil 21-1 şiddetli ritmik kas egzersizi sırasında insan bacağının baldır kasında kan akımı değişikliklerinin kaydını göstermektedir. Akımın her kasılma sırasında artıp azaldığına dikkat ediniz. Kasılmaların sonunda, kan akımı birkaç saniye çok yüksek kalırken sonraki birkaç dakikada normale inmektedir.

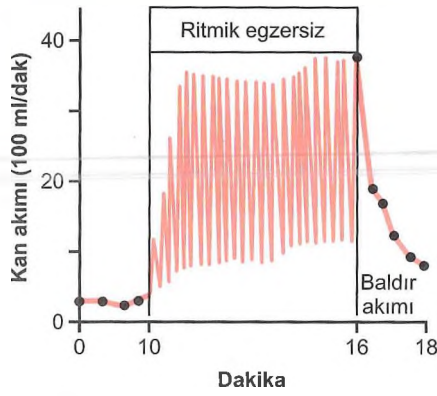
Egzersizin kas kasılması dönemi sırasında kan akımının azalmasının nedeni, kasılmış olan kasın kan damarlarına bası yapmasıdır. Kan damarları üzerinde uzun süren basıya neden olan güçlü tetanik kasılma sırasında kan akımı hemen hemen tamamen durabilir; fakat bu aynı zamanda kasılmanın hızla zayıflamasına da sebep olur.

Egzersiz Sırasında Kas Kapillerlerinde Artmış Kan Akımı. Dinlenme sırasında bazı kas kapillerlerinde akım çok azdır ya da hiç görülmez. Ancak, yoğun egzersiz sırasında tüm kapillerler açılır. İstirahattaki kapillerlerin açılması, oksijen ve diğer besinlerin kapillerlerden kasılan kas liflerine difüze olmaları gereken uzaklığı azaltarak, oksijenin ve besinlerin kandan dokulara difüze olabileceği kapiller yüzey alanının bazen iki ile üç kat artmasına katkıda bulunur.

İskelet Kaslarında Kan Akımının Kontrolü

Bölgesel Düzenleme - Kasta Oksijenin Azalması Akımı Büyük Ölçüde Artırır. İskelet kası aktivitesi sırasında görülen kas kan akımındaki büyük artışın temel nedeni, kimyasal etkenlerin doğrudan kas arteriyolları üzerine etki ederek dilatasyona yol açmasıdır. En önemli kimyasal etkilerden biri kas dokularında oksijenin azalmasıdır. Kas aktivitesi sırasında kas oksijeni hızla kullanır; bu nedenle doku sıvılarında oksijen konsantrasyonu düşer. Bu azalma, hem oksijen yokluğunda arteriyol duvarları kasılmayı devam ettiremediğinden hem de oksijen eksikliği vazodilatör maddelerin salgılanmasına yol açtığı için, bölgesel arteriyol vazodilatasyonuna sebep olur. En önemli vazodilatör madde olasılıkla adenozin-dir; ancak deneyler kas arterine doğrudan infüze edilen büyük miktarlardaki adenozinin bile iskelet kasında kan akımını yoğun egzersiz sırasındaki kadar artırmadığını ve yaklaşık 2 saatten daha uzun vazodilatasyon sağlamadığını göstermiştir.

Neyse ki, kasların kan damarları adenozinin vazodilatör etkilerine karşı duyarsızlaştıktan sonra bile, egzersiz devam ettiği sürece diğer vazodilatör faktörler artmış kapiller kan akımını devam ettirirler. Bu faktörler, (1) potasyum iyonları, (2) adenozin trifosfat (ATP), (3) laktik asit ve (4) karbondioksittir. Bu maddelerden her birinin



Şekil 21-1 Güçlü ritmik kasılma sırasında bir bacağın baldırında kas egzersizinin kan akımına etkileri. Kasılma sırasındaki kan akımı, kasılmalar arasındaki akımdan çok daha azdır. (Barcroft ve Dornhorst'tan: J Physiol 109:402, 1949.)

kas aktivitesi sırasında kas kan akımı artışında nicel olarak ne oranda rol oynadığını henüz bilmiyoruz; bu konu daha ayrıntılı olarak Bölüm 17'de tartışılmıştır.

Kas Kan Akımının Sinirsel Kontrolü. Bölgesel doku vazodilatör mekanizmalarına ek olarak, iskelet kaslarında sempatik vazokonstriktör ve (bazı hayvan türlerinde) sempatik vazodilatör sinirler de bulunur.

Sempatik Vazokonstriktör Sinirler. Sempatik vazokonstriktör sinir lifleri, uçlarından norepinefrin salgırlar. En üst düzeyde uyarıldıklarında istirahatteki kasların kan akımını normalin yarısı ile üçte birine kadar azaltabilirler. Bu vazokonstriksiyon, normal, hatta yüksek bir arter basıncının sürdürülmesinin gerektiği dolaşım şokunda ve diğer stres dönemlerinde fizyolojik açıdan önemlidir.

Sempatik vazokonstriktör sinir uçlarından salgılanan norepinefrine ek olarak, yoğun egzersiz sırasında iki böbreküstü bezinin medullasında da dolaşıma büyük miktarda norepinefrin ve daha da fazla epinefrin salgılanır. Dolaşımdaki norepinefrin, doğrudan sempatik sinir uyarılması sonucu salgılanan norepinefrin gibi, kas damarları üzerinde vazokonstriktör etki gösterir. Diğer taraftan, epinefrin vazokonstriktör alfa reseptörlerine bağlanan norepinefrinin tersine, damarların vazodilatör beta adrenajik reseptörlerini daha fazla uyardığı için sıklıkla hafif bir vazodilatör etkiye sahiptir. Bu reseptörler Bölüm 60'da tartışılmıştır.

Egzersiz Sırasında Tüm Vücutta Dolaşımın Yeniden Düzenlenmesi

Egzersiz sırasında kasların gereksinim duyduğu büyük miktardaki kan akımını karşılayabilmek için dolaşım sisteminde üç önemli etki ortaya çıkar: (1) vücutta sempatik sinir sisteminin kütle deşarjı sonucu bütün dolaşımın uyarılması, (2) arter basıncının artması ve (3) kalp debisinin artması.

Kütle Sempatik Deşarjının Etkileri

Egzersiz başında, beyinden yalnızca kaslara kasılmalarını sağlayan sinyaller iletilmekle kalmaz; aynı zamanda bazı sinyaller vazomotor merkeze iletilerek vücutta kütle sempatik deşarjı da başlatılır. Eşzamanlı olarak, kalbe gelen parasempatik uyarılar azaltılır. Sonuçta, dolaşımda üç önemli etki ortaya çıkar.

Birincisi, kalp üzerindeki sempatik etkinin artması ve kalbin normal parasempatik inhibisyonundan kurtulması sonucunda kalp hızında ve pompalama gücünde büyük bir artma olacak şekilde kalp uyarılır.

İkincisi, daha önce belirtildiği gibi aktif kaslarda bölgesel vazodilatör etkiler tarafından kuvvetli şekilde genişletilen arteriyoller dışında, perifer dolaşımdaki arteriyollerin çoğu güçlü şekilde kasılır. Böylece kalp, kasların gereksindiği artmış kan akımını sağlamak üzere uyarılır ve aynı anda vücudun çoğu kas dışı dokusuna olan kan akımı azaltılarak bu bölgelerin kanı geçici olarak kaslara "ödünç verilir". Bu etki, kaslara fazladan dakikada 2 litre kan sağlar. Yaşamını kurtarmak için koşan, koşu hızındaki küçük bir artışın bile yaşamla ölüm arasındaki sınırı belirleyebildiği bir kişiyi düşündüğümüzde bu son derece önemlidir. Perifer damar sistemlerinden ikisi olan koroner ve serebral sistemler, bu vazokonstriktör etkinin dışındadır; çünkü, bu bölgelerde vazokonstriktör inervasyon zayıftır. Egzersiz sırasında iskelet kasları kadar kalp ve beyin de önemli olduğu için, böyle olması gereklidir.

Üçüncüsü, venlerin kas duvarları ve dolaşımın diğer depo bölgeleri güçlü biçimde kasılarak ortalama sistematik doluş basıncını büyük oranda artırır. Bölüm 20'de öğrendiğimiz gibi, bu olay kanın kalbe venöz dönüşünü, dolayısıyla kalp debisini artıran en önemli faktörlerden biridir.

Egzersiz Sırasında Arter Basıncının Artışı Sempatik Uyarılmaya Bağlıdır

Egzersizde sempatik aktivite artışının en önemli etkilerinden biri, arter basıncını artırmasıdır. Bu artış, birçok uyarıcı etkiden kaynaklanır. Bu etkiler arasında şunlar sayılabilir: (1) aktif kas dokusu hariç, vücuttaki dokuların çoğundaki arteriyollerin ve küçük arterlerin vazokonstriksiyonu, (2) kalbin pompa aktivitesinin artması ve (3) temelde venöz kasılmaya bağlı olarak ortalama sistematik doluş basıncındaki büyük artış. Bu etkiler birlikte çalışarak hemen daima egzersiz sırasında arter basıncını artırır. Bu artış, egzersizin gerçekleştirildiği koşullara bağlı olarak 20 mm Hg kadar küçük, 80 mm Hg kadar büyük olabilir. Kişi egzersizi gergin koşullar altında yapıyor, ama yalnızca birkaç kasını kullanıyorsa, sempatik sinir cevabı yine tüm vücutta etkili olur. Yalnızca birkaç aktif kasta vazodilatasyon ortaya çıkarken, vücudun başka yerlerindeki net etki başlıca vazokonstriksiyondur ve ortalama arter basıncı 170 mm Hg'ye kadar çıkabilir. Böyle bir durum, bir merdiven üzerinde başının üstün-

deki bir yere çivi çakan bir insanda meydana gelebilir. Bu durumdaki gerginlik açıktır.

Diğer yandan, koşu ya da yüzme gibi bütün vücudun katıldığı bir egzersizi yapan kişide, arter basıncındaki artış sıklıkla sadece 20-40 mm Hg'dir. Basıncıta büyük bir artış görülmemesi, büyük aktif kas kütlelerinde aynı anda meydana gelen aşırı vazodilatasyondan kaynaklanır.

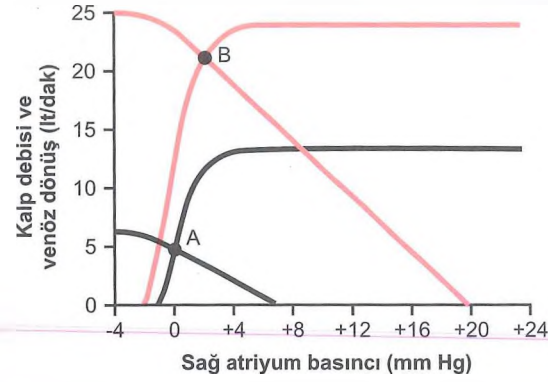
Egzersiz Sırasında Arter Basıncının Artışı Neden Önemlidir? Laboratuvar deneylerinde kaslar en üst düzeyde uyarıldığı halde arter basıncındaki artış engellenirse, kas kan akımı çok nadiren yaklaşık sekiz kattan fazla artabilir. Oysa, maraton koşucularında, dinlenme durumunda bütün vücut için 1 L/dak olan kas kan akımının maksimal egzersiz sırasında 20 L/dak'nın üstüne kadar çıkabildiği bilinmektedir. Bu nedenle, kas kan akımının adı geçen basit laboratuvar deneyleri sırasında olduğundan çok daha fazla artabildiği açıktır. Aradaki fark nedir? Başlıca fark normal egzersiz sırasında arter basıncının artmasıdır. Örneğin, arter basıncının (ağır egzersiz sırasında genellikle olduğu gibi) %30 oranında arttığını varsayalım. Bu %30'luk artış, kanı kas dokusu damarlarına %30 oranda daha büyük güçle itecektir. Bu, tek önemli etki değildir; bu etkiye ek olarak, kan damarlarının duvarlarını gererek bölgesel olarak salınan vazodilatörler ve daha yüksek kan basıncı, kas toplam akımını normalin 20 katından fazlasına artırabilir.

Egzersiz Sırasında Kalp Debisi Artışının Önemi

Egzersiz sırasında egzersiz şiddetiyle hemen hemen orantılı olarak kalp debisini artıran birçok farklı fizyolojik etki aynı anda meydana gelir. Gerçekte, egzersiz sırasında dolaşım sisteminin kalp debisini oksijen ve diğer besin maddelerinin kaslara dağıtımı için artırma yeteneği, devam eden kas işinin sınırlarının belirlenmesinde, kasın kendi gücü kadar önemlidir. Örneğin, kalp debilerini artırabilen maraton koşucuları ile rekor kıran koşu sürelerine sahip olanlar genellikle aynı kişilerdir.

Ağır Egzersiz Sırasında Kalp Debisi Değişikliklerinin Çizimsel Değerlendirilmesi. Şekil 21-2, ağır egzersiz sırasında kalp debisinde ortaya çıkan büyük değişikliğin çizimle değerlendirilmesini göstermektedir. A noktasında kesişen kalp debisi ve venöz dönüş eğrileri normal dolaşımın analizini, B noktasında kesişen eğriler ağır egzersizin analizini vermektedir. Kalp debisindeki büyük artışın hem kalp debisi eğrisinde hem de venöz dönüş eğrisinde önemli değişiklikler gerektirdiğine dikkat ediniz.

Kalp debisi eğrisindeki artış düzeyini anlamak kolaydır. Bu artış hemen tamamen (1) kalp hızının 170-190 atım/dak kadar yüksek hızlara, (2) kalbin kasılma gücünün sıklıkla normalin iki katına çıkmasına yol açan kalbin sempatik uyarılmasından kaynaklanır. Kalp işlevinin bu ölçüde artışı olmaksızın kalp debisindeki artış normal kalbin plato düzeyiyle sınırlı ve genellikle antrenmanlı



Şekil 21-2 Yoğun egzersizin başlangıcında kalp debisindeki ve sağ atriyum basıncındaki değişikliklerin çizimsel değerlendirilmesi. Siyah eğriler, normal dolaşım; kırmızı eğriler, ağır egzersiz.

koşucular tarafından başarılabilen 4 kat veya bazı maraton koşucularının başarabildiği 7 kat yerine, yalnızca 2,5 kat artış olacaktır.

Şimdi venöz dönüş eğrilerini gözden geçirelim. Normal venöz dönüş eğrisinde hiç bir değişiklik olmasaydı, normal venöz dönüş eğrisinin en üst plato düzeyi sadece 6 L/dak olduğu için egzersiz sırasında kalp debisi pek yükselmezdi. Bununla birlikte, iki önemli değişiklik meydana gelir:

1. Ağır egzersizin başlangıcında ortalama sistemik doluş basıncı büyük ölçüde artar. Bu, kısmen venleri ve dolaşımın diğer depo bölgelerini kasılmaya sevk eden sempatik uyarılmadan kaynaklanır. Ayrıca karın kaslarının ve vücudun diğer iskelet kaslarının gerilmesi çoğu iç organ damarlarına basınç uygulayıp tüm depo damar sistemi üzerine daha fazla baskı uygulanmasını sağlayarak ortalama sistemik doluş basıncını daha da artırır. En yüksek düzeyde egzersiz sırasında bu iki etken birlikte, normalde 7 mm Hg olan ortalama sistemik doluş basıncını 30 mm Hg'ye kadar yükseltebilir.
2. Venöz dönüş eğrisinin eğimi yukarı doğru döner. Bu, aktif kas dokusundaki hemen bütün kan damarlarında direncin azalmasından kaynaklanır. Böylece, venöz dönüş direnci azalır ve venöz dönüş eğrisinin eğimi artar.

Bu yüzden, ortalama sistemik doluş basıncının artması ve venöz dönüş direncinin azalması birlikte venöz dönüş eğrisinin tüm düzeyini yükseltirler.

Venöz dönüş eğrisindeki ve kalp debisi eğrisindeki değişikliklere yanıt olarak kalp debisi ile sağ atriyum basıncı arasında Şekil 21-2'de B noktasıyla gösterilen yeni bir denge durumu oluşur. A noktası ise normal düzeydeki dengeyi göstermektedir. Özellikle sağ atriyum basıncının çok az, yalnızca 1,5 mm Hg değiştiğine dikkat edin. Gerçekte, kalbi güçlü olan kişide egzersiz sırasında kalbin sempatik uyarılmasının büyük ölçüde artması nedeniyle, sağ atriyum basıncı çok yoğun egzersiz sırasında sıklıkla normalin altına düşer.

Koroner Dolaşım

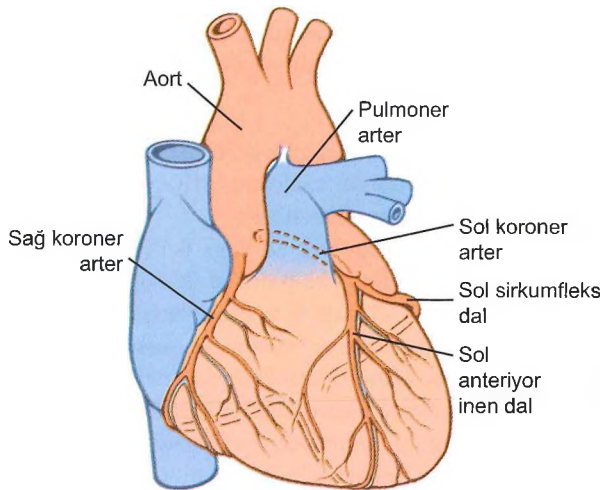
Batı dünyasının zengin toplumlarında bütün ölümlerin yaklaşık üçte biri koroner arter hastalıklarından kaynaklanmaktadır ve hemen hemen bütün yaşlıların koroner arter dolaşımlarında en azından bir miktar bozulma vardır. Bu nedenle, koroner dolaşımın fizyolojisini ve fizyopatolojisini anlamak, tıbbın en önemli konularından biridir.

Koroner Kan Akımı Desteğinin Fizyolojik Anatomisi

Şekil 21-3 kalbi ve koroner kan damarlarını göstermektedir. Ana koroner arterlerin kalbin yüzeyinde yer aldığına ve daha küçük arterlerin yüzeyden kalp kası içine penetre olduğuna dikkat ediniz. Kalp, besleyici kan desteğini hemen hemen tamamen bu arterler aracılığıyla alır. Yalnızca endokard yüzeyindeki 0,1 mm kalınlığa sahip iç bölge doğrudan kalp boşluklarının içindeki kandan yeterli besin alabilir; bu yüzden kasın bu şekilde beslenmesi fazla önem taşımaz.

Sol koroner arter başlıca sol ventrikülün ön ve sol yan bölümlerini, *sağ koroner arter* sağ ventrikülün büyük bir bölümünü ve insanların %80-90'ında sol ventrikülün arka bölümünü besler.

Sol ventrikül kasından gelen koroner venöz kan akımının çoğu (toplam koroner kan akımının yaklaşık %75'i) *koroner sinüs* yoluyla kalbin sağ atriyumuna döner. Sağ ventrikül kasından gelen koroner venöz kanın çoğu ise, koroner sinüs aracılığıyla değil, küçük anterior kardiyak venler yoluyla doğrudan sağ atriyuma dökülür. Koroner venöz kanın çok küçük bir kısmı aynı zamanda kalbin bütün boşluklarına doğrudan boşalan çok küçük *thebesian venler* aracılığıyla kalbe geri döner.



Şekil 21-3 Koroner arterler.

Normal Koroner Kan Akımı – Kalp Debisinin Yaklaşık %5'i

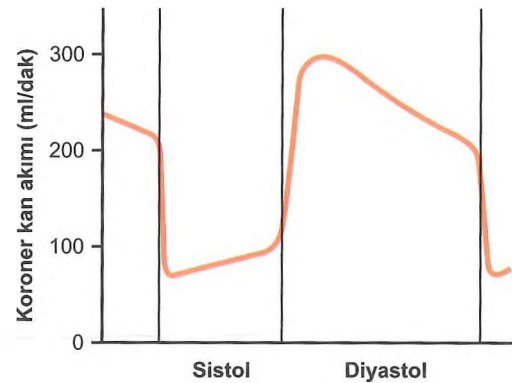
İnsanda istirahatteki koroner kan akımı yaklaşık kalp ağırlığının 100 gramı başına 70 ml/dak veya 225 ml/dak'dır. Bu değer toplam kalp debisinin %4-5'idir.

Yoğun egzersiz sırasında, genç erişkinde kalp debisi 4-7 kat artabilir ve bu kan normalden yüksek bir arter basıncına karşı pompalanır. Sonuç olarak kalbin işi, ağır koşullar altında 6-9 kat artabilir. Aynı zamanda koroner kan akımı da kalbin gereksinim duyduğu besinleri sağlamak için ek 3-4 kat artar. Bu artış iş yükünün artışı kadar fazla değildir. Bu durum, kalbin harcadığı enerjinin koroner kan akımına oranının artması demektir. Koroner kan akımındaki bu göreceli azalmayı dengelemek üzere kalpte enerji kullanımının "etkinliği" artar.

Sistol ve Diyastol Sırasında Koroner Kan Akımındaki Fazik Değişiklikler-Kalp Kasının Bası Etkisi. Şekil 21-4 insan kalbinde sol ventrikül koroner sistemindeki besleyici kapillerlerden sistol ve diyastol sırasında geçen kan akımı değişikliklerini hayvanlardaki deneylerden uyarlanmış olarak ml/dak cinsinden göstermektedir. Bu çizimde, sol ventrikül kasındaki koroner kapiller kan akımının, vücudun diğer bölgelerinin damar yataklarındaki akımın tersine, sistol sırasında düşük bir düzeye indiğine dikkat ediniz. Bunun nedeni, sistol kasılması sırasında sol ventrikül kasının kas içindeki damarlara güçlü bir bası uygulamasıdır.

Diyastol sırasında kalp kası gevşer ve sol ventrikül kası kapillerlerindeki tıkanıklık ortadan kalkar, böylece diyastolün tamamı boyunca kan hızla akar.

Sağ ventrikülün koroner kapillerlerinde de kan akımı kalp döngüsü sırasında fazik değişiklikler gösterir; fakat sağ ventrikül kasının kasılma gücü sol ventrikül kasınınkinden çok daha az olduğu için, bu zıt fazik değişiklikler sol ventrikül kasındakine göre daha küçüktür.



Şekil 21-4 Kalp sistolü ve diyastolü esnasında insan sol ventrikülünün koroner kapillerlerinde fazik kan akımı (köpeklerde ölçülen akımlardan uyarlanmıştır).

Epikard ve Subendokard Kan Akımlarının Karşılaştırılması- Miyokard İçi Basıncın Etkisi. Şekil 21-5 kalp kasının farklı derinliklerindeki koroner damarların özel düzenlenmesini göstermektedir. Kalbin yüzeyindeki *epikard koroner arterleri* kasın önemli kısmını besler. Epikard arterlerinden kaynaklanan daha küçük kasiçi arterleri kasa penetre olarak gerekli besinleri sağlar. Endokardın hemen altında *subendokard arterler* pleksusu bulunur. Kasiçi koroner damarların büyük ölçüde ventrikül kası kasılması tarafından baskıya uğradığı sistol sırasında, sol ventrikülün subendokard pleksusunda kan akımı azalmaya eğilimlidir. Ancak subendokard pleksusun ek damarları normalde bunu telafi eder. Bu bölümde daha sonra, epikard ve subendokard arterlerin kan akımları arasındaki bu ilginç farkın koroner iskeminin belirli tiplerinde önemli rol oynadığını açıklayacağız.

Koroner Kan Akımının Kontrolü

Bölgesel Kas Metabolizması Koroner Kan Akımının Temel Belirleyicisidir

Koroner sistemde kan akımı çoğunlukla kalp kasının besin gereksinimine yanıt olarak ortaya çıkan bölgesel arteriyol vazodilatasyonu tarafından düzenlenir. Yani, nedeni ne olursa olsun, kalp kasılma gücü arttığında koroner kan akımı hızı da artar. Bunun aksine, kalp aktivitesinin azalmasına koroner kan akımındaki azalma eşlik eder. Koroner kan akımının bu lokal düzenlenmesi, özellikle iskelet kaslarında olduğu gibi, diğer çoğu dokuda görülenle hemen hemen aynıdır.

Bölgesel Koroner Kan Akımı Düzenlenmesinde Ana Faktör Olarak Oksijen Gereksinimi. Koroner arterlerdeki kan akımı, genellikle hemen hemen tamamen kalp kasının oksijen gereksinimiyle orantılı olarak düzenlenir. Normalde kan kalp kasından geçerken, koroner arter kanındaki oksijenin yaklaşık %70'i tutulur. Geride alınabilecek çok oksijen kalmadığı için, koroner kan akımı artmadıkça kalp kasına ancak çok az ek oksijen verilebilir. Neyse ki, koroner kan akımı, kalbin ek metabolik oksijen tüketimiyle hemen hemen tamamen orantılı olarak artar.

Bununla birlikte, artmış oksijen tüketiminin hangi mekanizmayla koroner dilatasyona neden olduğu tam

olarak bilinmemektedir. Çoğu araştırmacı, kalpte oksijen yoğunluğunda azalmanın, kas hücrelerinden vazodilatör maddelerin serbestlenmesine yol açtığını ve bu maddelerin arteriyolleri genişlettiğini öne sürmektedir. Vazodilatör etkisi en fazla olan maddelerden biri adenozindir. Kas hücrelerinde oksijen konsantrasyonu çok düşük olduğunda, hücrenin ATP'sinin büyük kısmı adenozin monofosfata yıkılır. Bu maddenin küçük miktarları daha da bölünerek kalp kasının doku sıvılarına adenozin serbestlenmesine ve bölgesel koroner kan akımında artışa yol açar. Vazodilatasyona neden olduktan sonra adenozinin çoğu kalp hücreleri tarafından yeniden kullanılmak üzere geri emilir.

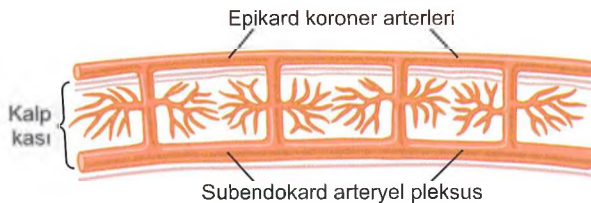
Saptanan tek vazodilatör madde adenozin değildir. Diğer vazodilatörler arasında adenozin fosfat bileşikler, potasyum iyonu, hidrojen iyonu, karbondioksit, prostaglandinler ve nitrik oksit yer alır. Ancak, artmış kalp aktivitesi sırasındaki koroner vazodilatasyonun mekanizmaları tam olarak adenozinle açıklanamamaktadır. Adenozinin vazodilatör etkisini tamamen veya kısmen engelleyen ilaçlar kalp kası aktivitesinin artmasına bağlı koroner vazodilatasyonu önlememektedir. İskelet kasında yapılan çalışmalar, adenozinin sürekli infüzyonunun vazodilatasyonu yalnızca 1-3 saat süreyle sürdürebildiğini göstermiştir. Oysa adenozinin vazodilatör etkisi ortadan kalktıktan sonra bile, kas aktivitesi bölgesel kan damarlarının genişlemiş kalmasını sağlamaktadır. Bu yüzden, yukarıda sayılan diğer vazodilatör mekanizmaları hatırlamak gerekir.

Koroner Kan Akımının Sinirsel Kontrolü

Kalbe gelen otonom sinirlerin uyarılması koroner kan akımını hem doğrudan hem de dolaylı olarak etkileyebilir. Doğrudan etkiler, vagustan serbestlenen asetilkolinin, sempatik sinirlerden serbestlenen norepinefrinin koroner damarlar üzerine etkisinden, dolaylı etkiler ise kalp aktivitesindeki artma veya azalmanın yol açtığı koroner kan akımındaki ikincil değişikliklerden kaynaklanır.

Çoğu kez doğrudan etkilere zıt olan dolaylı etkiler koroner kan akımının normal kontrolünde çok daha önemli rol oynar. Dolayısıyla, norepinefrin ve epinefrin serbestleyen sempatik uyarılma hem kalp hızını hem de kasılma gücünü, kalbin metabolizma hızıyla birlikte artırır. Kalp metabolizmasının artması, bölgesel kan akımını düzenleyici mekanizmaların koroner damarların dilatasyonu yönüne kaymasına neden olur ve kan akımı yaklaşık olarak kalp kasının metabolik gereksinimleri oranında artar. Bunun aksine, vagal uyarılma asetilkolin serbestlenmesine yol açarak kalbi yavaşlatır ve kasılma gücünü hafifçe azaltır. Bu etkiler kalbin oksijen tüketimini azaltır ve böylece dolaylı olarak koroner arterlerin daralmasına yol açar.

Sinirsel Uyarıların Koroner Damarlar Üzerine Doğrudan Etkileri. Parasempatik (vagal) sinir lifleri ventrikülün koroner sistemine çok fazla dağılmaz. Bununla birlikte,



Şekil 21-5 Epikard, kasiçi ve subendokard koroner damarların şeması.

parasempatik uyarıyla serbestlenen asetilkolin koroner arterleri genişleten doğrudan bir etkiye sahiptir.

Koroner damarların sempatik inervasyonu çok daha yaygındır. Bölüm 60'da, sempatik sistemin nörotransmitteri olan norepinefrin ve epinefrinin, kan damarı duvarında konstriktör ya da dilatör reseptörlerin bulunmasına veya bulunmamasına bağlı olarak, ya vazokonstriktör ya da vazodilatatör etki gösterebileceğini göreceğiz. Konstriktör reseptörler *alfa reseptörleri*, dilatatör reseptörler *beta reseptörleri* adını alır. Koroner damarlarda hem alfa hem de beta reseptörleri bulunur. Genelde epikard koroner damarlarında alfa reseptörler, kasiçi arterlerde ise beta reseptörler baskındır. Bu yüzden, sempatik uyarılma en azından teorik olarak, bütün koroner damarlarda hafif bir daralmaya veya gevsemeye yol açabilir; ama genellikle daralma ön plandadır. Bazı insanlarda alfa vazokonstriktör etkiler baskındır ve bu kişilerde şiddetli sempatik uyarı dönemleri sırasında vazospastik miyokard iskemisi ve buna bağlı anjinal ağrı görülebilir.

Metabolik faktörler, özellikle miyokardın oksijen tüketimi, miyokard kan akımının temel belirleyicileridir. Sinirsel uyarılmanın doğrudan etkileri koroner kan akımını yanlış yönde değiştirdiğinde koroner akımının metabolik kontrolü saniyeler içinde bu koroner sinirsel etkilerin üstesinden gelir.

Kalp Kası Metabolizmasının Özel Nitelikleri

Bölüm 67-72 arasında tartışılan hücrel metabolizmanın temel ilkeleri, diğer dokular gibi, kalp kası için de geçerlidir; ancak bazı nicel farklar vardır. En önemli fark, dinlenim koşullarında kalp kasının enerji gereksiniminin çoğunu (yaklaşık %70'ini) karbondhidratlar yerine yağ asitlerinden karşılamasıdır. Bununla birlikte, anaerobik ya da iskemik koşullar altında, diğer dokularda olduğu gibi, kalp metabolizmasında da anaerobik glikoliz mekanizmaları enerji gereksinimini karşılamak üzere devreye girer. Ancak, glikoliz büyük miktarda kan glikozunu kullanır ve aynı zamanda kalp dokusunda çok miktarda laktik asit oluşumuna yol açar. Laktik asit, bu bölümde daha sonra tartışılacağı gibi, olasılıkla kardiyak iskemisi sırasında ortaya çıkan kalp ağrısının da sorumlularından biridir.

Diğer dokularda olduğu gibi kalpte de, yiyeceklerden elde edilen metabolik enerjinin %95'inden fazlası mitokondride ATP oluşumu için kullanılır. ATP, daha sonra kalp kası kasılması ve diğer hücrel işlevler için gereken enerjinin kaynağı olarak iş görür. Ağır koroner iskemide, ATP adenosin difosfata, daha sonra adenosin monofosfata ve adenosine yıkılır. Kalp kasının hücre zarı adenosine hafifçe geçirgen olduğu için, adenosinin çoğu kas hücrelerinden difüzyonla çıkarak dolaşım kanına karışabilir.

Daha önce de belirtildiği gibi, serbestlenen adenosinin koroner hipoksisi sırasında koroner arterlerde dilatasyona yol açan maddelerden biri olduğuna inanılmaktadır. Bununla birlikte, adenosinin hücreden kaybının ciddi hücrel sonuçları da vardır. Miyokard infarktüsünden sonra olduğu gibi, 30 dakikalık kısa bir ciddi

koroner iskemisi sırasında bile, etkilenen kalp kası hücrelerindeki adenin bazının yaklaşık yarısı kaybedilebilir. Üstelik bu kayıp saatte sadece %2'lik bir adenin sentezi hızıyla yerine konabilir. Bu durumda, ciddi bir koroner iskemisi atağı 30 dakika ya da daha uzun sürerse iskeminin düzeltilmesinin kalp hücrelerinin hasarını ve ölümünü önlemek açısından pek yararı olmaz. Bu miyokard iskemisi sırasında kalp hücrelerinin ölümünün hemen hemen en önemli nedenlerinden biridir.

İskemik Kalp Hastalığı

Batı toplumlarında en sık ölüm nedeni yetersiz koroner kan akımına bağlı iskemik kalp hastalığıdır. Amerika Birleşik Devletlerinde insanların yaklaşık %35'i bu nedenle ölmektedir. Bazı ölümler akut koroner tıkanma ya da kalp fibrilasyonu sonucu aniden meydana gelir, diğerlerinde ise kalbin pompa yeteneğinin giderek zayıflamasının bir sonucu olarak haftalar ya da yıllar süren bir dönem sonunda ölüm görülür. Bu bölümde, akut koroner tıkanma ve miyokard infarktüsünün yol açtığı akut koroner iskemiyi, Bölüm 22'de ise yavaş ilerleyen koroner iskemisinin ve kalp kası zayıflamasının en sık görülen nedeni olan konjestif kalp yetmezliğini tartışacağız.

İskemik Kalp Hastalığının Bir Nedeni Olarak Ateroskleroz. Koroner kan akımı azalmasının en sık rastlanan nedeni aterosklerozdur. Aterosklerotik süreç, lipit metabolizmasıyla bağlantılı olarak Bölüm 68'de tartışılmıştır. Bu süreç kısaca şöyle gelişir.

Ateroskleroza genetik yatkınlığı olanlarda veya aşırı kilolu veya şişman olup sedanter bir hayat tarzı sürenlerde veya hipertansiyonu olup koroner kan damarlarında hasar bulunanlarda tüm vücuttaki arterlerin birçok noktasında endotel altında giderek artan biçimde çok miktarda kolesterol birikmeye başlar. Daha sonra, bu birikme bölgeleri yavaş yavaş fibröz doku tarafından kaplanır ve sıklıkla kalsifiye olur. Net sonuç, damar lümeninde çıkıntı yaparak kan akımını kısmen ya da tamamen kapatan aterosklerotik plakların oluşumudur. Aterosklerotik plakların yaygın olduğu yerlerden biri, büyük koroner arterlerin ilk birkaç santimetrelilik bölümüdür.

Akut Koroner Tıkanma

Koroner arterde akut tıkanma en sık daha önce ciddi aterosklerotik koroner kalp hastalığı bulunan kişilerde ortaya çıkar; koroner dolaşımın normal olduğu kişide hemen hiç bir zaman görülmez. Akut tıkanma, aşağıda iki tanesi açıklanan birçok etkinin herhangi birinden kaynaklanabilir:

1. Aterosklerotik plak, *trombüs* adı verilen ve sonuçta arteri tıkayan bölgesel bir kan pıhtısı oluşumuna yol açabilir. Trombüs, genellikle aterosklerotik plağın endotel boyunca kırıldığı yerde oluşarak akan kanla doğrudan temasa geçer. Plağın yüzeyi düzgün olmadığı için bu yüzeye trombositler yapışmaya başlar;

fibrin depolanır ve bu yapının içine damarı tıkayınca-ya kadar büyüyen bir pıhtı oluşturmak üzere eritrositler toplanır. Ya da nadiren pıhtı aterosklerotik plağa tutunduğu yerden koparak koroner arter ağacının daha perifer dallarından birine, arteri bu noktada tıkamak üzere, kan akımıyla sürüklenir. Bu şekilde arter boyunca sürüklenip daha uçtaki bir damarı tıkayan trombüse *koroner emboli* adı verilir.

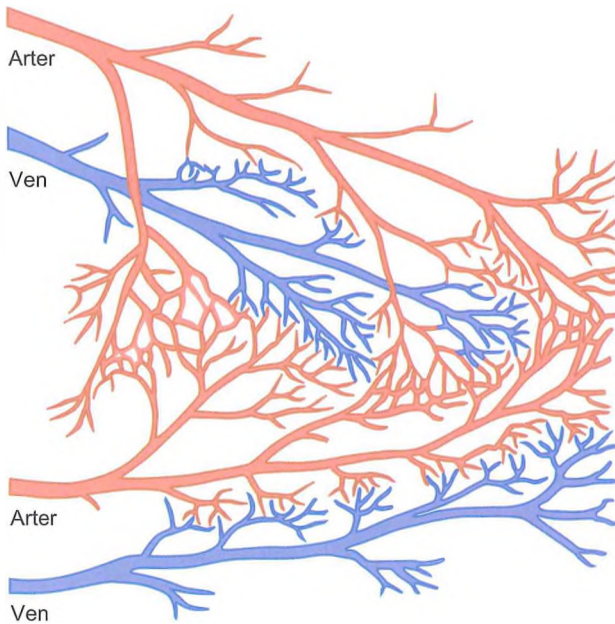
2. Çoğu klinisyen, bir koroner arterde bölgesel kas spazmının da gelişebileceğine inanmaktadır. Spazm, aterosklerotik plağın kenarları tarafından arter duvarındaki düz kasların doğrudan iritasyonundan veya koroner damar duvarının aşırı kasılmasına yol açabilen bölgesel sinirsel bir refleksden de kaynaklanabilir. Spazm daha sonra, damarın *sekonder trombozuna* da yol açabilir.

Kalpde Kollateral Dolaşımın Yaşam Kurtarıcı Önemi.

Koroner arterlerde yavaş gelişen bir aterosklerotik daralmanın ya da ani bir koroner tıkanmanın kalp kasına vereceği zararın derecesi büyük ölçüde, gelişmiş olan veya tıkanmadan sonra dakikalar içerisinde açılabilen kollateral dolaşımın derecesine bağlıdır.

Normal kalpte büyük koroner arterler arasında hemen hiç büyük bağlantılar bulunmaz. Ancak çapları 20 ile 250 mikrometre arasında değişen daha küçük arterler arasında Şekil 21-6'da gösterildiği gibi birçok anastomoz bulunur.

Büyük koroner arterlerden birinde aniden tıkanma oluştuğunda, küçük anastomozlar saniyeler içinde genişlemeye başlar. Ancak bu küçük kollaterallerden geçen kan akımı, kanlanmasını sağladıkları kalp kası hücrelerinin çoğunun canlı kalması için gerekenin yarısından azdır. Kollateral damarların çapları sonraki 8-24 saat için-



Şekil 21-6 Normal koroner arter sistemindeki küçük anastomozlar.

de çok fazla genişlemez. Daha sonra kollateral kan akımı artmaya başlar; ikinci ya da üçüncü gün iki katına çıkar ve sıklıkla yaklaşık bir ay içerisinde kan akımı tamamen normal ya da normale yakın bir düzeye yükselir. Etkilenen kas alanı çok geniş değilse, gelişen bu kollateral kanallar sayesinde, çoğu hasta çeşitli derecelerdeki koroner tıkanmalardan tamamen iyileşebilir.

Ateroskleroz koroner arterleri aniden değil de yıllar içerisinde daraltırsa, ateroskleroz giderek ciddileşirken aynı zamanda kollateral damarlar da gelişebilir. Bu durumda, kişide hiçbir zaman kalpte akut işlev bozukluğu gelişmeyebilir. Ancak sonuçta sklerotik süreç, kan akımını sağlayan kollateral kan akımının sınırlarının ötesinde gelişir ve bazen kollateral kan damarlarının kendisinde ateroskleroz gelişimi ortaya çıkar. Bu durumda, kalp kasının iş kapasitesi sıklıkla kalbin normalde gereksinim duyulan kanı bile pompalayamayacağı kadar ciddi biçimde kısıtlanmaya başlar. Bu durum, çok sayıda yaşlıda ortaya çıkan kalp yetmezliğinin en sık rastlanan nedenlerinden biridir.

Miyokard İnfarktüsü

Akut koroner tıkanmadan hemen sonra tıkanmanın ötesindeki kan damarlarında kan akımı, çevre damarlarda küçük miktardaki kollateral akım dışında, durur. Hiç kan almayan ya da aldığı kan akımı kalp kasının işlevlerini sürdürmesine yetmeyecek ölçüde az olan kas alanının *infarktlı* olduğu söylenir. Bu olayın tümüne *miyokard infarktüsü* adı verilir.

İnfarktüsün başlangıcından hemen sonra küçük miktarlarda kollateral kan infarkt alanına sızmaya başlar ve bu da bölgesel kan damarlarının giderek genişlemesiyle birlikte bölgenin durağan kanla aşırı dolmasına yol açar. Aynı anda kas lifleri kandaki son oksijen kırıntılarını kullanır ve hemoglobinin tamamen deoksijene olmasına yol açar. Bu nedenle, infarktüs alanı mavi-kahverengi bir renk alır ve bu bölgedeki damarlar, kan akımı olmamasına rağmen genişlemiş olarak görülür. Daha sonraki evrelerde, damar duvarları daha fazla geçirgen olmaya başlar ve sıvı sızdırır. Bölgesel kas dokusu ödemli olmaya, kalp kası hücreleri azalmış hücresel metabolizma nedeniyle şişmeye başlar. Birkaç saat süreyle kan akımı olmazsa kalp kası hücreleri ölür.

Kalp kası sadece yaşayabilmek için 100 gr kas dokusu başına dakikada 1,3 ml oksijene gereksinim duyar. Normal dinlenme koşulunda, sol ventrikül kasına 100 gr'ı başına dakikada 8 ml oksijen ulaşır. Dolayısıyla, normal dinlenme durumundaki koroner kan akımının %15-30'u bile hücrelerin yaşamasına yetecektir. Bununla birlikte, büyük bir infarktın hemen hemen hiç kollateral kan akımı olmayan merkezi bölümündeki kas dokusu ölür.

Subendokard infarktüsü. Kasın daha dış bölümlerinde infarktüs belirtisi olmasa bile, subendokard kas tabakası sıklıkla infarkte olur. Bunun nedeni, daha önce açıklandığı gibi, subendokard kasının yeterli kan akımı almadaki ilave güçlüğüne sahip olmasıdır; çünkü, buradaki kan

damarları kalbin sistol kasılmasıyla yoğun şekilde baskı altında kalırlar. Bu yüzden kalbin herhangi bir bölgesine kan akımını güçleştiren herhangi bir durum, genellikle önce subendokard bölgesinde hasara neden olur ve hasar daha sonra epikarda doğru yayılır.

Akut Koroner Tıkanmayı İzleyen Ölümün Nedenleri

Akut miyokard infarktüsünden sonra ölümün en yaygın nedenleri şunlardır: (1) kalp debisinin azalması; (2) pulmoner kan damarlarında kanın göllenmesi ve daha sonra gelişen pulmoner ödem; (3) kalp fibrilasyonu ve nadiren (4) kalbin rüptürü.

Kalp Debisinin Azalması - Sistolde Gerilme ve Kardiyak Şok. Bazı kalp kası lifleri işlevini yitirdiği ve diğerleri de büyük bir güçle kasılamadığı zaman, iskemiden etkilenen ventrikülün genel pompalama yeteneği baskılanır. Aslında infarktüslü kalbin toplam pompalama yeteneği de, Şekil 21-7'de gösterilen, *sistolde gerilme* adlı bir olay nedeniyle, tahmin edilenden daha fazla sıklıkla baskılanır. Ventrikül kasının normal bölümleri kasıldığı zaman, kasın ölü ya da yalnızca işlevsiz olan iskemik bölümleri, kasılmak yerine ventrikül içinde artan basınç nedeniyle dışı doğru itilir. Bu durumda, ventrikülün pompalama gücünün çoğu, işlevsiz kalp kası bölgesinin balonlaşmasıyla boşa gider.

Kalp, yeterli kanı perifer arter ağacına pompalayacak biçimde kasılamadığı zaman, kalp yetmezliği ve perifer iskemisinin bir sonucu olarak perifer dokularının ölümü kaçınılmazdır. Bu durum, *koroner şok*, *kardiyojenik şok*, *kar-*

diyak şok ya da *düşük kalp debili yetmezlik* olarak adlandırılır. Bu konu sonraki bölümde daha geniş şekilde tartışılmıştır. Sol ventrikülün %40'ından fazlası infarkte olduğunda, hemen her zaman kardiyak şok ortaya çıkar ve kardiyak şok gelişen hastaların %70'den fazlasında ölüm görülür.

Kanın Vücudun Venöz Sisteminde Göllenmesi. Kalp kanı ileriye doğru pompalamadığı zaman kanın atriyumlarda ve akciğerin ya da sistemik dolaşımın damarlarında birikmesi gerekir. Bu durum özellikle akciğerlerde olmak üzere, kapiller basıncın artmasına yol açar.

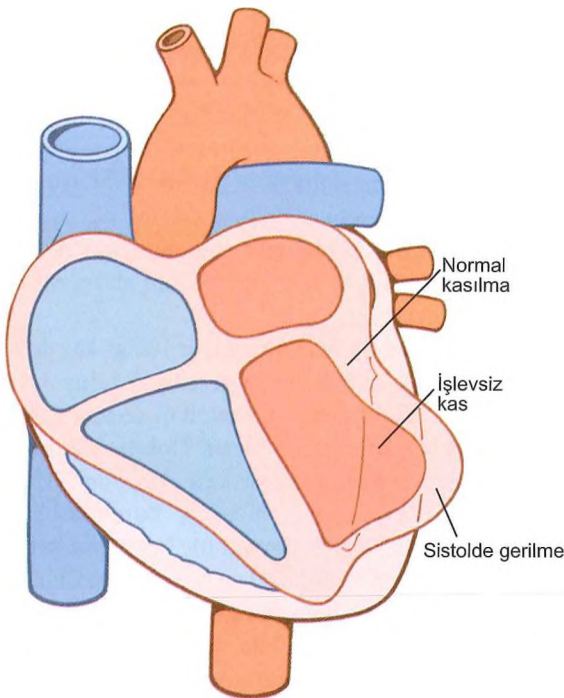
Kanın venlerde göllenmesi miyokard infarktüsünden sonraki ilk birkaç saat içinde fazla zorluk oluşturmaz; ancak birkaç gün sonra şu nedenlerle semptomlar ortaya çıkmaya başlar. Kalp debisinin aniden azalması böbreklere ulaşan kan akımını azaltır. Bu durumda Bölüm 22'de belirtilen nedenlerle böbrekler yeterli miktarda idrar çıkaramaz. Bu da, toplam kan hacminin giderek artmasına ve bu yüzden konjestif semptomlara yol açar. Sonuçta kalp yetmezliğinin başlamasından sonraki birkaç gün iyi gözükken çoğu hastada akut pulmoner ödem gelişir ve hasta sıklıkla akciğer semptomlarının başlamasından sonraki birkaç saat içerisinde ölür.

Miyokard infarktüsünden Sonra Ventriküllerin Fibrilasyonu. Koroner tıkanmadan ölen insanların çoğu ani ventrikül fibrilasyonu nedeniyle ölür. Fibrilasyon gelişme eğilimi özellikle büyük bir infarktüstten sonra daha fazladır; ancak, küçük bir tıkanmadan sonra da fibrilasyon ortaya çıkabilir. Gerçekten de, kronik koroner yetmezliği olan hastaların bazıları akut infarktüs olmadan fibrilasyon nedeniyle aniden ölür.

Koroner infarktüsünden sonra fibrilasyon gelişimi açısından özellikle iki dönem tehlikelidir. İlk dönem infarktüstten sonraki ilk 10 dakikadır. Bundan sonra görece olarak güvenli kısa bir dönemi izleyerek 1 saat ya da daha sonra başlayan ve birkaç saat süren ikinci bir kardiyak iritabilite dönemi ortaya çıkar. Fibrilasyon infarktüstten günler sonra da ortaya çıkabilir, fakat bu olasılık düşüktür.

Kalbi fibrilasyon eğilimine sokan en az dört faktör vardır:

1. Kalp kasına kan akımının aniden durması iskemik kas dokusundan potasyumun hızla kaybedilmesine yol açar. Bu, aynı zamanda kalp kas hücrelerini çevreleyen hücre dışı sıvılarda potasyum konsantrasyonunu artırır. Koroner sisteme potasyum enjekte edilerek yapılan deneyler, hücre dışı potasyum konsantrasyonunun artışının kalp kasının uyarılabilirliğini ve böylece fibrilasyon olasılığını artırdığını göstermiştir.
2. Kasta iskemisi, Bölüm 12'de akut miyokard infarktüsü geçiren hastaların elektrokardiyogramları ile ilişkili



Şekil 21-7 İskemik kalp kasının bir bölgesinde sistolde gerilme.

olarak tanımlandığı gibi bir “hasar akımına” neden olur. Yani, iskemik kas dokusu bir kalp atımından sonra sıklıkla tam olarak repolarize olamaz ve kasın dış yüzeyi kalbin herhangi başka bir bölgesine göre negatif kalır. Bu yüzden, elektrik akımları bu iskemik bölgeden kalbin normal bölgelerine yayılarak fibrilasyona neden olabilen anormal uyarılara yol açabilir.

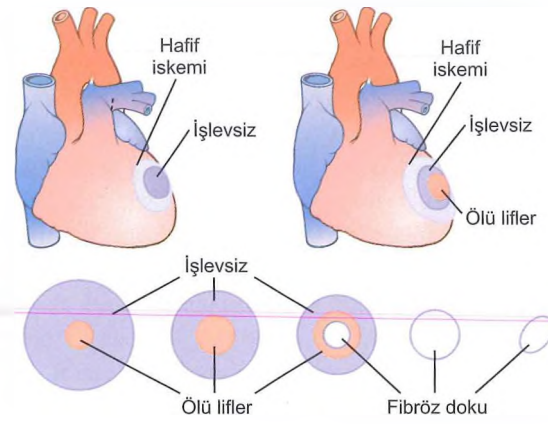
3. Geniş infarktüstten sonra, sıklıkla güçlü sempatik refleksler gelişir; çünkü kalp arter ağacına yeterince kan pompalayamaz ve bu da kan basıncının azalmasına yol açar. Sempatik uyarılma ayrıca kalbin iritabilitesini artırarak fibrilasyona yatkınlığını artırır.
4. Miyokard infarktüsüne bağlı kalp kası güçsüzlüğü sıklıkla ventriküllerin yaygın şekilde genişlemesine yol açar. Bu, kalpte uyarının iletilmesi gereken mesafeyi artırır ve sıklıkla kalp kasının infarktüslü alanı çevresinde anormal ileti yollarının oluşmasına yol açar. Her iki etki de kalpte çember hareketleri oluşumuna yol açar; çünkü, Bölüm 13’de tartışıldığı gibi, ventriküllerde ileti yolunun aşırı uzaması, refrakter dönemden henüz çıkmış olan kasa, uyarıların tekrar girmesine neden olur. Böylece yeni bir eksitasyonun “döngüsel hareketi” başlar ve bu ardarda sürebilir.

İnfarktüs Alanının Rüptürü. Akut infarktüstten sonraki ilk günlerde kalbin iskemik bölümünde rüptür tehlikesi azdır; ancak birkaç gün sonra, ölü kas lifleri dejenere olmaya başlar ve kalp duvarı gerilerek çok incilir. Böyle bir durumda ölü kas her kalp kasılmasıyla dışa doğru ciddi şekilde çıkıntı yapar ve bu sistoldeki gerilme sonuçta kalp yırtılana kadar giderek artar. Gerçekte, ciddi bir miyokard infarktüsünün seyrini takipte kullanılan yollardan biri, sistolde gerilme derecesinin kötüleşip kötüleşmediğini kalbi görüntüleyerek (örn. x-ışınları) kaydetmektir.

Ventrikül yırtıldığı zaman perikard boşluğuna kan kaybı hızla *kalp tamponadına* yol açar. Bu durum, kalbin perikard boşluğuna toplanan kan tarafından sıkıştırılması demektir. Kalbin bu şekilde sıkıştırılması nedeniyle kan sağ atriyuma akamaz ve hasta kalp debisinin birdenbire düşmesi nedeniyle ölür.

Akut Miyokard İnfarktüsünün İyileşme Evreleri

Şekil 21-8’in üst kısmında küçük bir kas bölgesinde iske-mi gelişen hastada, sağda geniş bir kas bölgesinde iske-mi olan kalpte akut koroner tıkanmanın etkileri görülmektedir. İske-mi alanı küçük olduğunda, çok küçük bir kas bölgesi ölür ya da hiç kas ölümü görülmez; ancak kas kasılmalarını desteklemek için gerekli besin sağlanamadığından kasın bir bölgesi geçici olarak işlevini yitirebilir.



Şekil 21-8 Üstte, küçük ve büyük koroner iskemisi alanları. Altta, miyokard infarktüsünün iyileşme evreleri.

İskemik alan geniş ise, alanın merkezindeki kas liflerinin bazıları koroner kan akımının tamamen kesilmesinden sonraki 1-3 saat içinde hızla ölür. Ölü alanın hemen çevresinde işlevsiz kas bölgesi yer alır; çünkü bu bölge kasılamaz ve genellikle uyarıyı iletemez. Daha sonra, işlevsiz alanın etrafında çevresel olarak, hafif iske-mi nedeniyle güçsüz de olsa, hala kasılan bir bölge bulunur.

Ölü Kasın Nedbe Dokusuna Dönüşmesi. Şekil 21-8’in alt kısmında geniş bir miyokard infarktüsünden sonraki iyileşmenin evreleri gösterilmektedir. Tıkanmadan hemen sonra iske-mi alanının merkezindeki kas lifleri ölür. Bunu izleyen günler içinde ölü bölge büyür; çünkü uzun süreli iske-mi sınırındaki liflerin çoğunun ölümüne yol açar. Aynı zamanda infarkt olmuş alanın dış kenarına dal veren kollateral arter kanallarının genişlemesi nedeniyle kasın işlevsiz bölümünün çoğu iyileşir. Birkaç gün ile 3 hafta sonra işlevsiz kasın çoğu ya tekrar işlev kazanır veya ölür. Aynı süre içinde ölü bölgede fibröz doku gelişmeye başlar; çünkü iske-mi fibroblastların büyümesini ve fibröz dokunun normalden daha fazla gelişmesini uyarabilir. Böylece, ölü kas dokusunun yerini giderek fibröz doku alır. Daha sonra, fibröz dokunun genel özellikleri nedeniyle ilerleyici bir kasılma ve küçülme göstermesi nedeniyle, fibröz nedbe birkaç aydan bir yıla kadar değişen bir dönemde küçülebilir.

Son olarak, kalpteki normal alanlar ölü kalp dokusunu en azından kısmen telafi edecek şekilde giderek hipertrofiye olur. Böylece, kalp birkaç ay içerisinde kısmen veya hemen hemen tamamen iyileşir.

Miyokard İnfarktüsünün Tedavisinde Dinlenmenin Önemi. Kalp kasında hücre ölümünün düzeyi, iske-minin ve kalp kası üzerine binen yükün derecesi tarafından belirlenir. Egzersizde, şiddetli duygusal gerginlik

veya yorgunluk sonucunda olduğu gibi, iş yükü büyük ölçüde artarsa kalp, yaşamını sürdürmek için daha fazla oksijene ve diğer besinlere ihtiyaç duyar. Ayrıca kalbin iskemik alanlarını besleyen anastomozlu kan damarları normalde kan sağladıkları kalp alanlarını da beslemeye devam etmelidirler. Kalp normalden daha aktif olduğunda normal kalp kasının damarları büyük ölçüde genişler. Bu, koroner damarlara gelen kanın büyük bölümünün normal kas dokusuna aktarılmasına ve iskemi alanına kan taşıyan küçük anastomozlara ulaşan kanın azalmasına yol açar ve iskemi koşullarını kötüleştirir. Bu duruma “*koroner hırsızlık*” sendromu denir. Sonuç olarak, miyokard infarktüsülü hastalarda tedavinin en önemli faktörlerinden biri iyileşme sürecinde mutlak istirahattir.

Miyokard infarktüsünün iyileşmesinden Sonra Kalbin İşlevi

Geniş bir alanı tutan miyokard infarktüsünden sonra iyileşen kalp, işlevsel kapasitesini nadiren tam olarak kazanır. Daha sık olarak, pompa kapasitesi kalıcı olarak sağlıklı kalbin düzeyinin altına düşer. Bu, kişinin kalbinin hasta olmasını ya da dinlenme durumunda kalp debisinin normalin altına düşmesini gerektirmez. Çünkü normalde kalp vücudun istirahatteki gereksiniminden dakikada %300-400 kadar daha fazla kanı pompalama yeteneğine sahiptir. Bu, normal bir kişinin “kalp yedeğinin” %300-400 olduğu anlamına gelir. Kalp yedeği %100’e kadar azalsa bile, kişi normal günlük aktivitesinin çoğunu normal şekilde gerçekleştirebilir; ancak kalbi aşırı yükleyecek zorlu egzersiz yapamaz.

Koroner Kalp Hastalığında Ağrı

Normalde insan kalbini “hissedemez”, fakat iskemi durumundaki kalp kası sıklıkla ağrı duyusuna, bazen şiddetli ağrıya yol açar. Ağrının nedenleri tam olarak bilinmemektedir; ancak iskeminin kasta yavaşlamış koroner kan akımıyla yeterince hızlı şekilde uzaklaştırılamayan laktik asit gibi asit maddelerin ya da histamin, kininler veya hücrel proteolitik enzimler gibi diğer ağrı uyandıran maddelerin serbestlenmesine yol açtığına inanılmaktadır. Bu anormal ürünlerin yüksek konsantrasyonları daha sonra kalp kasındaki ağrı sinir uçlarını uyarırlar ve ağrı uyarıları duysal aferent sinir lifleriyle merkezi sinir sistemine iletilir.

Anjina Pektoris

Koroner damarları giderek daralan çoğu hastada, kalbin yükü, mevcut koroner kan akımına göre çok fazla olduğunda *anjina pektoris* olarak adlandırılan kalp ağrısı ortaya çıkar. Bu ağrı genellikle sternumun üst kısmının arkasında hissedilir ve ayrıca sıklıkla sol kol ve sol omuza, yine sıklıkla boyun ve hatta yüz gibi vücudun uzak yüzey bölgelerine yansır. Ağrının bu dağılımının nedeni, kalbin

embriyon dönemindeki yaşamda, kollar gibi, boyundan gelişmesidir. Bu yüzden, hem kalp hem de vücudun bu yüzey alanları ağrı siniri liflerini aynı medulla spinalis segmentlerinden alırlar.

Kronik anjinası olan çoğu hasta, egzersiz yaptıklarında ya da kalbin metabolizmasını artıran veya sempatik vazokonstriktör sinir uyarılarının etkisiyle geçici olarak koroner damarları daraltan duygulanımlar yaşadıklarında ağrı hisseder. Soğuk hava ve midenin dolu olması kalp yükünü artırmaları sebebiyle anjinal ağrının ortaya çıkışını kolaylaştırır. Ağrı genellikle yalnızca birkaç dakika sürer. Bununla birlikte, bazı hastalarda iskemi şiddetli ve uzun süreli olabilir; ağrı sürekli bulunabilir. Ağrı sıklıkla sıcak, baskılayıcı, daraltıcı olarak nitelenir; hastalar böyle bir ağrı duyduklarında genellikle bütün gereksiz vücut aktivitelerini bırakıp tümüyle dinlenmeye geçerler.

İlaçla Tedavi. Çeşitli vazodilatör ilaçlar, akut bir anjina atağı sırasında verildiklerinde ağrıyı hemen durdururlar. Yaygın kullanılan kısa etkili vazodilatörler *nitrogliserin* ve diğer *nitratlı ilaçlardır*. Diğer vazodilatörler, örneğin anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri anjiyotensin reseptör blokerler, kalsiyum kanal blokerleri ve ranolazin kronik stabil anjina pektorisin tedavisinde yararlı olabilir.

Anjina pektorisin uzun süreli tedavisinde kullanılan ikinci bir grup ilaç, propranolol gibi *beta blokerlerdir*. Bu ilaçlar egzersiz veya duygusal olaylar sırasında sempatik uyarının kalp hızını ve kalp metabolizmasını artırmasını sağlayan sempatik beta adrenerejik reseptörleri bloke ederler. Bu nedenle, beta blokerlerle tedavi kalbin stresli koşullarda ek metabolik oksijene duyduğu gereksinimi azaltır. Açık nedenlerden dolayı, bu da, anjina ataklarının sıklığını ve şiddetini azaltır.

Koroner Hastalığının Cerrahi Tedavisi

Aort - Koroner Baypas Cerrahisi. Koroner iskemisi olan çoğu hastada, koroner damarlardaki daralmış bölgeler aterosklerotik hastalık tarafından bloke edilmiş sadece birkaç farklı noktadadır ve bu noktaların dışında koroner damarlar normal ya da hemen hemen normaldir. 1960’lı yıllarda *aort - koroner baypası* olarak isimlendirilen bir cerrahi yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemde kol veya bacadan subkutan bir ven parçası çıkarılarak aortun kökünden perifer koroner arterin aterosklerotik blokaj noktasının ötesindeki kısmına kadar greft olarak konur. Operasyon sırasında bir ile beş arasında ven grefti, her biri tıkanmanın ötesindeki perifer koroner arterlere bağlanacak şekilde yerleştirilir.

Ameliyattan sonra çoğu hastada anjina ağrısı hafifler. Ayrıca operasyondan önce kalbi çok fazla hasar görmemiş hastalarda koroner baypas işlemi normal sağkalım beklentisini sağlayabilir. Ancak, kalp ciddi biçimde harap olmuşsa baypas uygulanmasının değeri olasılıkla azdır.

Koroner Anjiyoplasti. 1980'lerden beri, kısmen tıkalı koroner damarları tam olarak tıkanmadan önce açmak için bir işlem uygulanmaktadır. *Koroner arter anjiyoplastisi* olarak adlandırılan bu işlem şu şekildedir: Çapı yaklaşık 1 milimetre olan küçük bir balon uçlu kateter radyolojik yönlendirme altında koroner sistem içine sokulur ve kateterin balon ucu, kısmen tıkalı bölgenin üzerine oturuncaya kadar kısmen tıkalı damar boyunca ilerletilir. Daha sonra balon yüksek basınçla şişirilerek hastalıklı arter gerilir. Bu işlemden sonra damarda kan akımı sıklıkla üç ile dört kat artar ve işlemin yapıldığı hastaların % 75'inde koroner iskemi semptomları en azından birkaç yıl ortadan kalkar. Ancak hastaların çoğunda yine de eninde sonunda koroner baypas cerrahisinin yapılması gerekir.

Bazen arteri açık tutmak, böylece tekrar daralmayı engellemek için anjiyografiyle genişletilen koroner arterin içine "stent" adı verilen küçük bir paslanmaz tel örgü yerleştirilir. Koroner artere stent yerleştirildikten sonraki birkaç hafta içerisinde endotel genellikle stentin metal yüzeyinin üzerinde çoğalarak stent boyunca kanın düzgün şekilde akmasına fırsat verir. Bununla birlikte, sıklıkla ilk işlemin yapılmasından sonraki 6 ay içerisinde anjiyoplastiyle tedavi edilen hastaların yaklaşık %25-40'ında bu koroner arter tekrar tıkanır. Bu, genellikle stentin üzerinde çoğalan sağlıklı yeni endotelin altında aşırı nedbe dokusu gelişimine bağlıdır. Yavaşça ilaç salgılayan stentler skar dokusunun aşırı büyümesini önlemeye yardımcı olabilirler.

Aterosklerotik koroner arterleri açmak için daha yeni uygulamalar deneysel olarak geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bunlardan biri, aterosklerozlu lezyona yönelen bir koroner arter kateterinin ucuna yerleştirilen bir lazer ışığını kullanmaktadır. Lazer arter duvarının kalan kısmına önemli bir zarar vermeden lezyonu tamamen eritir.

Kaynaklar

- Cohn PF, Fox KM, Daly C: Silent myocardial ischemia, *Circulation* 108:1263, 2003.
- Dalai H, Evans PH, Campbell JL: Recent developments in secondary prevention and cardiac rehabilitation after acute myocardial infarction, *BMJ* 328:693, 2004.
- Duncker DJ, Bache RJ: Regulation of coronary blood flow during exercise, *Physiol Rev* 88:1009, 2008.
- Freedman SB, Isner JM: Therapeutic angiogenesis for coronary artery disease, *Ann Intern Med* 136:54, 2002.
- Gehlbach BK, Geppert E: The pulmonary manifestations of left heart failure, *Chest* 125:669, 2004.
- González-Alonso J, Crandall CG, Johnson JM: The cardiovascular challenge of exercising in the heat, *J Physiol* 586:45, 2008.
- Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: *Circulatory pathology: Cardiac output and its regulation*, Philadelphia, 1973, WB Saunders.
- Hester RL, Hammer LW: Venular-arteriolar communication in the regulation of blood flow, *Am J Physiol* 282:R1280, 2002.
- Joyner MJ, Wilkins BW: Exercise hyperaemia: is anything obligatory but the hyperaemia? *J Physiol* 583:855, 2007.
- Koerselman J, van der Graaf Y, de Jaegere PP, et al: Coronary collaterals: an important and underexposed aspect of coronary artery disease, *Circulation* 107:2507, 2003.
- Levine BD: VO2max: what do we know, and what do we still need to know? *J Physiol* 586:25, 2008.
- Reynolds HR, Hochman J: Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes, *Circulation* 117:686, 2008.
- Richardson RS: Oxygen transport and utilization: an integration of the muscle systems, *Adv Physiol Educ* 27:183, 2003.
- Renault MA, Losordo DW: Therapeutic myocardial angiogenesis, *Microvasc Res* 74:159, 2007.
- Saltin B: Exercise hyperaemia: magnitude and aspects on regulation in humans, *J Physiol* 583:819, 2007.
- Tsai AG, Johnson PC, Intaglietta M: Oxygen gradients in the microcirculation, *Physiol Rev* 83:933, 2003.
- Yellon DM, Downey JM: Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology, *Physiol Rev* 83:1113, 2003.

Kalp Yetmezliği



Hekim tarafından tedavi edilmesi gereken en önemli hastalıklardan biri kalp yetmezliğidir. Bu, kalbin kanı pompalama yeteneğini azaltan herhangi bir durumda oluşabilir. Nedeni

genellikle azalmış koroner kan akımı sonucu miyokardın kasılma yeteneğinin azalmasıdır. Bununla birlikte, kalp yetmezliği kalp kapaklarının harabiyeti, kalp çevresinde dış basınç, B vitamini eksikliği, primer kalp kası hastalığı veya kalbin pompalama etkinliğini azaltan herhangi diğer bir anormallik sonucu da oluşabilir.

Bu bölümde esas olarak, kalp yetmezliğinin en sık nedeni olan, koroner kan damarlarının kısmi blokajı sonucu oluşan iskemik kalp hastalığının neden olduğu kalp yetmezliği tartışılacaktır. Bölüm 23'de kapak hastalıkları ve konjenital kalp hastalıkları ele alınacaktır.

Kalp Yetmezliğinin Tanımı. "Kalp yetmezliği" terimi basitçe kalbin vücudun gereksinimini karşılamaya yetecek miktarda kanı pompalamadaki yetersizliği demektir.

Kalp Yetmezliğinde Dolaşımın Dinamiği

Orta Derecede Kalp Yetmezliğinin Akut Etkileri

Miyokard infarktüsünde olduğu gibi, kalp aniden ciddi olarak hasar görürse, kalbin pompalama yeteneği derhal azalır. Sonuç olarak, iki ana etki oluşur: (1) kalp debisinde azalma ve (2) venöz basıncın artmasına bağlı olarak kanın venlerde göllenmesi.

Akut miyokard infarktüsünden sonra farklı zamanlarda kalbin pompalama etkinliğinde oluşan ilerleyici değişiklikler Şekil 22-1'de grafik olarak görülmektedir. Şekilde en üstteki eğri normal bir kalp debisi eğrisini göstermektedir. Bu eğri üzerindeki A noktası dinlenim koşullarında 5 L/dak'lık normal bir kalp debisi ve 0 mm Hg'lık sağ atriyum basıncına karşılık gelen işlevin normal olduğu noktadır.

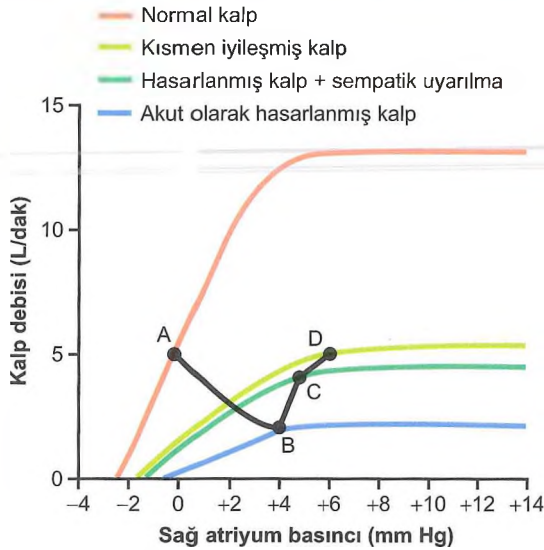
Kalp hasarlandıktan hemen sonra, kalp debisi eğrisi grafikteki en alttaki eğriye incek şekilde büyük ölçüde aşağıya doğru yer değiştirir. Birkaç saniye içinde B nokta-

sında yeni bir dolaşım durumu gelişir. Bu durumda kalp debisi normalin beşte ikisi kadar olan 2 L/dak'ya düşerken, kalbe dönen kanın sağ atriyumda göllenmesi nedeniyle sağ atriyum basıncı +4 mm Hg'ya yükselmiştir. Bu düşük kalp debisi yaşamın belki birkaç saat devam ettirilmesi için hala yeterlidir, ancak olaya baygınlığın eşlik etmesi olasıdır. Neyse ki, bu akut evre genellikle sadece birkaç saniye sürer. Çünkü, sempatik refleksler derhal devreye girer ve aşağıda açıklandığı şekilde hasarlanmış kalp için büyük oranda dengelenme sağlar.

Akut Kalp Yetmezliğinin Sempatik Sinir Refleksleriyle Dengelenmesi. Kalp debisi tehlikeli şekilde düştüğü zaman Bölüm 18'de tartışılan dolaşım reflekslerinin birçoğu hızla aktive olur. Bunların en iyi bilineni arter basıncının azalmasıyla aktifleşen *baroreseptör refleksidir*. *Kemoreseptör refleks*, *merkezi sinir sisteminin iskemik cevabı* ve hatta *hasara uğramış kalpten kaynaklanan refleksler* de sempatik sinir sisteminin aktivasyonuna olasılıkla katkıda bulunur. Böylece, sempatikler birkaç saniye içinde güçlü bir şekilde uyarılırken, aynı anda kalbe giden parasempatik sinir sinyalleri resizitkal şekilde inhibe olur.

Kuvvetli sempatik uyarılma bizzat kalp ve perifer damar sistemi üzerinde büyük etkilere sahiptir. Eğer ventrikül kasının tamamı yaygın olarak hasarlanmış fakat halen işlevsel ise, sempatik uyarılma bu hasarlanmış kas dokusunu güçlendirir. Eğer kasın bir bölümü işlevsiz, bir bölümü hala normal ise normal kas sempatik uyarılmayla kuvvetle uyarılır ve bu yolla işlevsiz kas için kısmi dengelenme sağlanır. Böylece, sempatik uyarılmanın bir sonucu olarak *kalp daha kuvvetli bir pompa haline gelir*. Bu etki Şekil 22-1'de gösterilmiştir. Burada çok düşük olan kalp debisi eğrisinin sempatik dengelenmeden sonra yaklaşık iki kat yükseldiği görülmektedir.

Sempatik uyarılma, dolaşım sisteminde kan damarlarının çoğunun, özellikle venlerin tonusunu artırdığı için, *ortalama sistemik doluş basıncını* 12-14 mm Hg'ya (hemen hemen normalin yüzde 100 üzerine) yükselterek venöz dönüşü de artırır. Bölüm 20'de tartışıldığı gibi, bu artmış doluş basıncı kanın venlerden kalbe geri dönme eğilimini önemli derecede artırır. Bu nedenle, olağandan



Şekil 22-1 Akut miyokard infarktüsünden sonra kalp debisi eğrisinde ilerleyici değişiklikler. Kalp debisi ve sağ atriyum basıncı A noktasından D noktasına doğru (siyah çizgiyle gösterilen) saniyeler, dakikalar, günler ve haftalar içinde değişir.

daha fazla kanın gelişi ve sağ atriyum basıncının daha da yükselmesi ile hasarlanmış kalbin performansı artar. Bu da kalbin daha büyük miktarlarda kan pompalamasına yardım eder. Böylece, Şekil 22-1'de, bu yeni dolaşım durumu kalp debisinin 4,2 L/dak ve sağ atriyum basıncının 5 mm Hg olduğu C noktasıyla gösterilmiştir.

Sempatik refleksler yaklaşık 30 saniye içinde en üst düzeye çıkarlar. Bu nedenle, ani olarak orta şiddette kalp krizi geçiren bir kişi kalp ağrısı ve birkaç saniyelik baygınlıktan başka bir şey yaşamayabilir. Bundan kısa süre sonra, ağrı devam etse de sempatik refleks kompensasyonları yardımıyla kalp debisi sakin durumdaki kişinin yaşamını sürdürmesi için yeterli düzeye geri dönebilir.

Yetmezliğin Kronik Evresi - Sıvı Tutulması ve Kalp Debinin Dengelenmesi

Akut bir kalp krizinin ilk birkaç dakikasından sonra, uzun süreli yarı-kronik ikinci bir evre başlar. Bu dönem başlıca iki olayla karakterizedir: (1) Böbrekler tarafından sıvı tutulması ve (2) Şekil 22-1'de açık yeşil eğriyle gösterildiği gibi haftalardan aylara kadar uzayan bir sürede kalbin değişen derecelerde iyileşmesi. Bu durum da Bölüm 21'de tartışılmıştır.

Böbreklerde Su Tutulması ve Kan Hacminde Saatler ve Günler İçinde Oluşan Artış

Düşük kalp debisi böbrek işlevi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Bazen, kalp debisi normalin yüzde 50-60'ına indiği zaman anüriye neden olur. Genel olarak, kalp debisi ve arter basıncı normalden önemli ölçüde düşük kaldığı sürece idrar debisi de normalin altında kalır ve akut bir kalp krizinden sonra kalp debisi ve arter basıncı normal düzeylere yükselene kadar idrar debisi genellikle tamamen normale dönmeyiz.

Kalp Yetmezliğinde Orta Derecede Sıvı Retansiyonu Yararlı Olabilir. Çoğu kardiyolog, kalp yetmezliğinde sıvı tutulmasının daima zararlı bir etkiye sahip olduğunu düşünmüştür. Ancak günümüzde, vücut sıvısı ve kan hacmindeki orta derecede artışın venöz dönüşü artırmak suretiyle kalbin azalmış pompalama yeteneğini dengelemeye yardımcı önemli bir faktör olduğu bilinmektedir. Artmış kan hacmi iki yolla venöz dönüşü artırır: Birincisi, ortalama sistemik dolu basıncını yükseltir, bu da *kalbe venöz kan akışı sağlayan basınç farkını büyütür*. İkincisi, venleri gerer, bu *venöz direnci azaltır* ve kalbe kan akışını daha da kolaylaştırır.

Eğer kalp çok fazla hasarlanmamışsa, artan venöz dönüş kalbin azalmış pompalama yeteneğini çoğu kez tamamen dengeleyebilir -öyle ki, kalbin pompalama yeteneği normalin yüzde 40-50'sine düşmüş olsa bile, artmış venöz dönüş kişi tam bir dinlenme durumunda kaldığı sürece çoğu kez neredeyse tamamen normal bir kalp debisi sağlayabilir.

Kalbin pompalama yeteneği daha fazla düştüğü zaman, böbrek kan akımı böbreklerin su ve tuz alımını eşitlemek üzere vücuttan yeterli tuz ve su çıkarması için gerekli olandan çok düşük hale gelir. Bu nedenle, sıvı retansiyonu başlar ve bunu önlemek için etkin tedavi işlemleri yapılmadığı sürece devam eder. Ayrıca, kalp zaten kendi maksimum pompalama kapasitesinde çalıştığı için *bu aşırı sıvı dolaşım üzerinde daha fazla yararlı bir etki oluşturmaz*. Bunun yerine, sıvı retansiyonu zaten hasarlı olan kalbin iş yükünü artırır ve tüm vücutta ciddi ödem gelişir, ki bu durum çok zararlı olabilir ve ölüme yol açabilir.

Ağır Kalp Yetmezliğinde Aşırı Sıvı Tutulmasının Zararlı Etkileri. Kalp yetmezliğinde orta derecede sıvı retansiyonunun yararlı etkilerine karşın, ağır yetersizlikte aşırı sıvı fazlalığı ciddi fizyolojik sonuçlara yol açabilir. Bunlar (1) hasarlı kalpte iş yükünü artırması, (2) kalbin aşırı gerilmesi ve böylece kalbi daha da fazla zayıflatması, (3) pulmoner ödeme neden olacak şekilde sıvının akciğerlere filtrasyonu ve dolayısıyla kanın oksijenlenmesinde yetersizlik ve (4) vücutun çoğu kısımlarında aşırı ödem gelişmesidir. Aşırı sıvının bu zararlı etkileri bu bölümün daha sonraki kısımlarında tartışılacaktır.

Miyokard İnfarktüsünden Sonra Miyokardın İyileşmesi

Bir miyokard infarktüsü sonucu kalp ani olarak hasarlandıktan sonra, normal kalp işlevini geri getirmek üzere vücutun doğal onarım süreçleri başlar. Örneğin, yeni bir kollateral kan desteği infarkt alanının perifer bölgelerine ilerlemeye başlar, bu da sıklıkla kenar kesimlerdeki kalp kasının çoğunun yeniden işlev kazanmasını sağlar. Ayrıca, kalp kasının hasarlanmamış bölümünde hipertrofi olur, bu yolla kalp hasarının çoğu karşılanır.

Düzelmeyen derecesi kalp hasarının tipine bağlıdır ve hiç düzelme olmamasından neredeyse tam iyileşmeye kadar farklılık gösterir. Akut miyokard infarktüsünden sonra, kalp ilk birkaç gün ya da haftalar içinde genellikle

hızla düzelir ve 5-7 haftada son iyileşme durumuna ulaşır. Ancak hafif derecelerde ilave düzelmeler aylarca devam edebilir.

Kısmi İyileşmeden Sonra Kalp Debisi Eğrisi. Şekil 22-1 akut miyokard infarktüsünden bir hafta kadar sonra kısmen iyileşmiş kalbin işlevini göstermektedir. Bu süreçte, vücutta önemli miktarda sıvı tutulmuş ve venöz dönüş eğilimi de belirgin olarak artmıştır. Bu nedenle, sağ atriyum basıncı daha da yükselmiştir. Sonuç olarak, dolaşımın durumu şimdi C noktasından D noktasına değişmiştir. Bu nokta 5 L/dak'lık normal bir kalp debisini göstermektedir, fakat sağ atriyum basıncı 6 mm Hg'ya yükselmiştir.

Kalp debisinin normale dönmesi nedeniyle, böbrek sıvı debisi de normale döner ve *orta derecede sıvı fazlasını sürdürmek için zaten meydana gelmiş olan sıvı tutulması dışında* ilave sıvı retansiyonu oluşmaz. Bu nedenle, şekilde D noktasıyla gösterilen yüksek sağ atriyum basıncı hariç olmak üzere, kişi *dinlenim durumunda kaldığı sürece* aslında normal kardiyovasküler dinamiğe sahiptir.

Eğer kalp önemli derecede iyileşir ve uygun miktarda sıvı tutulacak olursa, sempatik uyarılma aşağıdaki nedenlerle giderek normale döner: Kalbin kısmi iyileşmesi, kalp debisi eğrisini aynı sempatik uyarılmanın artırabileceği şekilde artırabilir. Bu nedenle, hafifçe bile olsa kalp iyileştikçe, kalp yetmezliğinin akut safhasındaki sempatik uyarılmanın yol açtığı hızlı nabız, derinin soğuk oluşu ve solgunluk giderek kaybolur.

Akut Kalp Yetmezliğinden Sonra Oluşan Değişikliklerin Özeti - "Kompanse Kalp Yetmezliği"

Akut, orta şiddette bir kalp krizi sonrasında dolaşım dinamiğinde oluşan değişiklikleri anlatmak üzere son birkaç bölümde tartışılan olayları özetlemek için evreleri şu şekilde ayırabiliriz; (1) kalp hasarının ani etkisi, (2) en fazla ilk 30 saniye ile 1 dakika içinde sempatik sinir sistemi ile sağlanan dengelenme ve (3) kalbin kısmi iyileşmesi ve böbrekte sıvı retansiyonundan kaynaklanan kronik dengelenmeler. Bütün bu değişiklikler Şekil 22-1'de siyah çizgi ile grafik olarak gösterilmiştir. Bu çizgi dolaşımın normal durumunu (A noktası), kalp krizinden birkaç saniye sonra fakat sempatik refleksler oluşmadan önceki durumu (B noktası), sempatik uyarılmayla kalp debisinin normale doğru yükselmesini (C noktası), ve birkaç gün-birkaç hafta süren kalbin kısmi iyileşmesi ve sıvı retansiyonu süreci sonrasında kalp debisinin hemen hemen normale dönüşünü (D noktası) göstermektedir. Bu son durum *kompanse kalp yetmezliği* olarak adlandırılır.

Kompanse Kalp Yetmezliği. Şekil 22-1'de açık yeşil eğrinin plato düzeyiyle tanımlandığı şekilde kısmen iyileşmiş kalbin maksimum pompalama yeteneğinin hala normalin yarısından daha düşük olduğuna özellikle dikkat ediniz. Bu, kalpteki güçsüzlüğün devam etme-

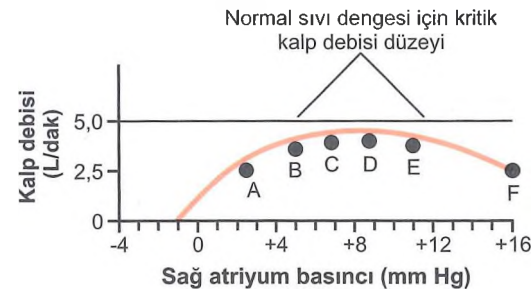
sine rağmen sağ atriyum basıncındaki artışın kalp debisini normal bir düzeyde tutabildiğini göstermektedir. Bu nedenle, birçok kişide, özellikle yaşlı kişilerde sağ atriyum basıncı, normal dinlenim kalp debilerine sahip olmalarına rağmen farklı derecede "kompanse kalp yetmezliği" nedeniyle hafif veya orta derecede yüksektir. Bu kişiler kalplerindeki hasarın farkında olmayabilirler, çünkü sıklıkla hasar başlangıçta küçük olarak gerçekleşmiş ve hasar ilerledikçe aynı zamanda kompensasyon gelişmiştir.

Bir kişide kompanse kalp yetmezliği olduğu zaman, herhangi bir ağır egzersiz yapma girişimi genellikle akut yetmezlik semptomlarının hemen ortaya çıkmasına neden olur. Çünkü kalp pompalama kapasitesini egzersiz için gerekli düzeylere yükseltemez. Bu nedenle, kompanse kalp yetmezliğinde kalp yedeğinin azalmış olduğu ifade edilir. Kalp yedeği kavramı bölümde daha sonra daha kapsamlı tartışılacaktır.

Ağır Kalp Yetmezliğinin Dinamiği - Kompanse Olmayan Kalp Yetmezliği

Eğer kalp ağır bir şekilde hasara uğrarsa, ne sempatik sinir refleksleri ne de sıvı retansiyonu dengelemeye yeterli olmaz ve aşırı şekilde zayıflamış kalp normal bir kalp debisi pompalayamaz. Sonuç olarak, kalp debisi böbreklerin normal miktarlarda sıvı atmasını sağlayacak düzeye yükselemez. Bu nedenle, sıvı tutulması devam eder, kişide gittikçe artan ödem gelişir ve bu durum sonuçta ölüme götürür. Buna *kompanse olmayan kalp yetmezliği* denir. Bu durumda, kompanse olmayan kalp yetmezliğinin ana nedeni kalbin böbrekler tarafından günlük gerekli miktarda sıvı atılması için yeterli olacak miktarda kanı pompalamadaki yetersizliğidir.

Kompanse Olmayan Kalp Yetmezliğinin Grafik Analizi. Şekil 22-2 kalp ağır şekilde zayıfladıktan sonra farklı zamanlardaki (A- F noktaları) büyük ölçüde azalmış kalp debisini göstermektedir. Bu eğri üzerindeki A noktası hiç dengelenme oluşmadan önce dolaşımın yaklaşık durumunu ve B noktası, sempatik uyarılma ile olabildiğince dengelenme sağlandıktan birkaç dakika sonraki fakat sıvı retansiyonu başlamadan önceki durumu göstermektedir. B noktasında kalp debisi 4 L/dak'ya ve



Şekil 22-2 Kompanse olmayan kalp hastalığını gösteren büyük ölçüde azalmış kalp debisi. İlerleyici sıvı tutulması günler içinde sağ atriyum basıncını yükseltir ve kalp debisi ölüm gerçekleşinceye kadar A noktasından F noktasına ilerler.

sağ atriyum basıncı 5 mm Hg'ya yükselmiştir. Kişi nisbeten iyi durumda görünmektedir, fakat bu durum stabil kalmayacaktır. Çünkü kalp debisi böbreklerin yeterli miktarda sıvıyı atmasına yetecek kadar yükselmemiştir; bu nedenle sıvı retansiyonu devam eder ve sonuçta ölüme yol açabilir. Bu olaylar nicel olarak aşağıdaki gibi açıklanabilir.

Şekil 22-2'de 5 L/dak'lık kalp debisi düzeyindeki düz çizgiye dikkat ediniz. Bu normal erişkin insanda böbreklerin normal sıvı dengesini tekrar oluşturabilmeleri için -yani tuz ve suyun vücuda alındıkları düzeyde atılması için- gerekli olan kritik kalp debisi düzeyidir. Bu düzeyin altındaki herhangi bir kalp debisinde, daha önceki bölümde tartışılmış olan sıvı retansiyonu mekanizmalarının hepsi çalışır ve vücut sıvı hacmi giderek artar. Sıvı hacmindeki bu ilerleyici artış nedeniyle, dolaşımın ortalama sistemik doluş basıncı yükselmeye devam eder. Bu da giderek artan miktarlarda kanı kişinin periferik venlerinden sağ atriya doğru zorlar, böylece sağ atriyum basıncı artar. Bir gün kadar sonra dolaşımın durumu Şekil 22-2'deki B noktasından sağ atriyum basıncının 7 mm Hg'ya ve kalp debisinin 4,2 L/dak'ya yükseldiği C noktasına değişir. Kalp debisinin hala böbreklerden normal miktarda sıvı atılmasına yetecek düzeyde olmadığına dikkat ediniz. Bu nedenle, sıvı retansiyonu devam eder ve ilave bir gün kadar sonra sağ atriyum basıncı 9 mm Hg'ya yükselerek, dolaşım D noktasıyla tanımlanan duruma gelir. Kalp debisi hala normal sıvı dengesini oluşturmak için yeterli değildir.

Birkaç gün daha süren sıvı retansiyonu sonrası, sağ atriyum basıncı daha da yükselir, fakat bu sırada, kalp işlevi daha düşük bir düzeye doğru inmeye başlar. Bu düşüş kalbin aşırı gerilmesi, kalp kasının ödemi ve kalbin pompalama etkinliğini azaltan diğer faktörlerden ileri gelir. Bu durumda, daha fazla sıvı retansiyonunun dolaşıma yarardan çok zarar getireceği açıktır. Kalp debisi hala normal böbrek işlevini sağlamaya yetecek kadar yüksek olmadığından, sıvı retansiyonu sadece devam etmekle kalmaz, kalp debisinin azalması (arter basıncının da düşmesi) nedeniyle hızlanır. Sonuç olarak, birkaç gün içinde, dolaşımın durumu eğri üzerinde kalp debisinin 2,5 L/dak'dan daha az ve sağ atriyum basıncının 16 mm Hg olduğu F noktasına ulaşmıştır. Bu durum yaşamla bağdaşmazlığa yaklaşmış veya ulaşmıştır ve olaylar zinciri tersine döndürülmezse hasta kaybedilir. Kalp yetmezliğinin ağırlaşmaya devam ettiği bu durum *kompanse olmayan kalp yetmezliği* olarak adlandırılır.

Böylece, bu analizden kalp debisinin (ve arter basıncının) normal böbrek işlevi için gerekli olan kritik düzeye yükselme yetersizliğinin sonuçları görülebilir. Bunlar (1) gittikçe artan sıvı retansiyonu ve bunun yol açtığı (2) ortalama sistemik doluş basıncının giderek artması ve (3) sağ atriyum basıncının giderek yükselmesidir. Sonuçta, kalp o kadar fazla gerilir veya o kadar ödemli hale gelir ki, orta miktarlardaki kanı bile pompalayamaz ve bu ne-

denle tamamen yetersiz hale gelir. Dekompansasyonun bu ciddi durumu, klinik olarak, en başta ilerleyici ödem, özellikle akciğerlerde kreptan raller ve dispneye (hava açlığı) yol açan akciğer ödemi ile tespit edilebilir. Olaylar bu aşamaya geldiği zaman uygun tedavinin yapılmaması hızla ölüme neden olur.

Dekompansasyonun Tedavisi. Dekompansasyon süreci sıklıkla şu yollarla durdurulabilir. (1) Birkaç yoldan biriyle, özellikle *dijital* gibi bir kardiyotonik ilaç verilerek *kalbi kuvvetlendirmek*. Bu şekilde, kalp böbreklerin normal şekilde işlev görmesi için gereken yeterli miktarda kanı pompalayacak kadar güçlü hale gelir, ya da (2) böbrek yoluyla atılmayı artırmak üzere *diüretik ilaçların uygulanması* ve aynı zamanda su ve tuz alımı azaltılarak, düşük kalp debisine rağmen sıvı alımı ve atılması arasında bir denge oluşturmak.

Her iki yöntem de normal sıvı dengesini yeniden kurarak dekompanasyon sürecini durdurur. Bu şekilde en azından vücuda giren miktarda sıvının vücuttan çıkması sağlanır.

Dijital Gibi Kardiyotonik İlaçların Etki Mekanizması. Dijital gibi kardiyotonik ilaçlar sağlıklı bir kalbi olan bir kişiye uygulandığında kalp kasının kasılma gücünü artırmada çok az etkiye sahiptir. Bununla birlikte, kronik kalp yetmezliği olan bir kişiye verildiğinde, aynı ilaçlar zayıf miyokardın gücünü bazen yüzde 50-100 kadar artırabilmektedir. Bu nedenle, kardiyotonik ilaçlar kronik kalp yetmezliğinde tedavinin başlıca dayanaklarından biridir.

Dijital ve diğer kardiyotonik glikozidlerin kas liflerinde kalsiyum iyonlarının miktarını artırmak suretiyle kalp kasılmalarını güçlendirdiklerine inanılmaktadır. Bu etki olasılıkla kalp kası hücre zarlarındaki sodyum-potasyum ATPaz'ın inhibisyonundan kaynaklanmaktadır. Sodyum-potasyum pompasının inhibisyonu hücre içi sodyum konsantrasyonunu artırır ve kalsiyumu sodyum karşılığında hücre dışına çıkaran sodyum-kalsiyum değişim pompasını yavaşlatır. Sodyum-kalsiyum değişim pompası hücre zarının iki tarafı arasında yüksek bir sodyum konsantrasyon farkına bağımlı olduğu için, hücre içinde sodyumun birikmesi pompanın aktivitesini azaltır.

Zayıflamış kalp kasında, sarkoplazmik retikulum normal miktarlarda kalsiyum biriktiremez ve bu nedenle kas liflerinin serbest-sıvı bölmesine kasın tam kasılma yapmasını sağlamak üzere yeterli miktarda kalsiyum iyonunu açığa çıkarmakta yetersizdir. Dijitalin sodyum-kalsiyum değişim pompasını baskılamaya ve kalp kasında kalsiyum iyon konsantrasyonunu artırmaya yönelik etkisi kasın kasılma kuvvetini artırmak için gerekli olan fazladan kalsiyumu sağlar. Bu nedenle, dijital kullanılarak kalsiyum pompalama mekanizmasını orta derecede baskılamak kas lifinin hücre içi kalsiyum düzeyinin hafifçe yükselmesine izin verdiği için genellikle yararlıdır.

Tek Taraflı Sol Kalp Yetmezliği

Bu bölümdeki tartışmalarda şimdiye kadar kalp yetmezliğini bir bütün olarak ele aldık. Ancak çok sayıdaki hastada, özellikle akut yetmezliği olanlarda, sol taraf yetmezliği sağ taraf yetmezliğine göre baskındır ve nadir durumlarda önemli ölçüde sol taraf yetmezliği olmaksızın sağ kalp yetmezliğe düşer. Bu nedenle, tek taraflı kalp yetmezliğinin özgül niteliklerini tartışmamız gerekmektedir.

Sağ kalp yetmezliği ile birlikte olmayan sol kalp yetmezliğinde, sağ kalbin normal gücü ile kan akciğerlere pompalanmaya devam eder. Buna karşın, akciğerlerden gelen kan sol kalp tarafından yeterli şekilde sistemik dolaşıma pompalanmaz. Sonuçta, büyük miktarda kan sistemik dolaşımdan pulmoner dolaşıma kaydığı için *ortalama pulmoner dolaşım basıncı* artar.

Akciğerlerdeki kan hacmi arttığı için, pulmoner kapiller basınç artar ve eğer bu basınç yaklaşık 28 mm Hg'ya eşit olan plazma kolloid ozmotik basıncının üzerinde bir değere yükselirse sıvı kapillerlerden akciğer interstisyel alanlarına ve alveollere sızmaya başlar, sonuçta pulmoner ödem gelişir.

Bu nedenle, *pulmoner damar konjesyonu* ve *pulmoner ödem* sol kalp yetmezliğinin en önemli problemleri arasındadır. Şiddetli akut sol kalp yetmezliğinde, pulmoner ödem bazen o kadar hızlı gelişir ki, 20-30 dakikada boğulma ile ölüme neden olur. Bu konuyu bölümde daha sonra tartışacağız.

Düşük Debili Kalp Yetmezliği-Kardiyojenik Şok

Akut kalp krizlerinden sonra ve sıklıkla uzun süreli, yavaş ilerleyen kalp bozukluğu dönemlerinin sonrasında çoğu durumda, kalp yaşam için gerekli en alt düzeyde kan akımı miktarını bile pompalamada yetersiz kalır. Buna bağlı olarak, sıklıkla birkaç saat ile birkaç gün içinde ölüme yol açacak şekilde vücut dokuları etkilenir ve hatta haraplanmaya başlar. Bölüm 24'de açıklandığı şekilde bu tablo bir dolaşım şokudur. Beslenme eksikliğinden kardiyovasküler sistemi de zarar görür ve vücudun geri kalan kısmı ile birlikte haraplanır, bu da ölüme gidişi hızlandırır. Kalbin pompalama yetersizliğinin neden olduğu bu dolaşım şoku sendromuna *kardiyojenik şok* veya basitçe *kardiyak şok* denir. Bir kişide kardiyojenik şok gelişince uygun tıbbi bakımla bile hayatta kalma oranı çoğu kez yüzde 30'dan dahi azdır.

Kardiyojenik Şokta Kalp Haraplanmasının Kısır Döngüsü. Bölüm 24'deki dolaşım şoku tartışmasında şokun seyri sırasında koroner kan desteği azaldığı zaman kalbin giderek daha fazla hasarlanma eğiliminde olduğu vurgulanmaktadır. Şöyle ki, şok sırasında oluşan düşük arter basıncı koroner kan desteğini daha da çok azaltır. Bu kalbi daha zayıf hale getirir, bu da arter basıncını

daha da fazla azaltarak şoku ilerleyici şekilde kötüleştirir. Süreç, sonuçta kalp harabiyetinin bir kısır döngüsü haline gelir. Miyokard infarktüsünün neden olduğu kardiyojenik şokta, bu sorun zaten mevcut olan koroner damar blokajı ile büyük ölçüde abartılmış olur. Örneğin, sağlıklı bir kalpte kalp hasarının başlamasından önce arter basıncının genellikle yaklaşık 45 mm Hg'nın altına düşmesi gerekir. Bununla birlikte, bir ana koroner damarı zaten tıkanmış olan bir kalpte hasarlanma koroner arter basıncı 80-90 mm Hg'nın aşağısına düştüğü zaman başlar. Diğer bir deyişle, arter basıncındaki küçük bir düşüş bile kalp hasarının kısır döngüsünü başlatabilir. Bu nedenle, miyokard infarktüsünün tedavisinde kısa hipotansiyon dönemlerinin önlenmesi bile çok önemlidir.

Tedavinin Fizyolojisi. Çeşitli kompanse edici işlemler kalp debisini (ve arter basıncını) yaşamı devam ettirecek bir düzeye döndüremeden önce hasta sıklıkla kardiyojenik şoktan ölür. Bu nedenle, bu durumun tedavisi akut kalp krizlerinin yönetiminde en önemli problemlerden biridir.

Eğer ventrikül kası hasarlanma belirtileri gösteriyorsa kalbi güçlendirmek için sıklıkla acil dijital uygulaması yapılır. Ayrıca, arter basıncını desteklemek üzere tam kan, plazma infüzyonu veya kan basıncını yükselten bir ilaç kullanılır. Eğer arter basıncı yeterince yüksek düzeye getirilebilirse, koroner kan akımı çoğu kez hasarın kısır döngüsünü önlemek için yeterli düzeye yükselecektir. Bu da, dolaşım sistemindeki uygun kompensasyon mekanizmalarına şoku düzeltmek için yeterli zaman sağlar.

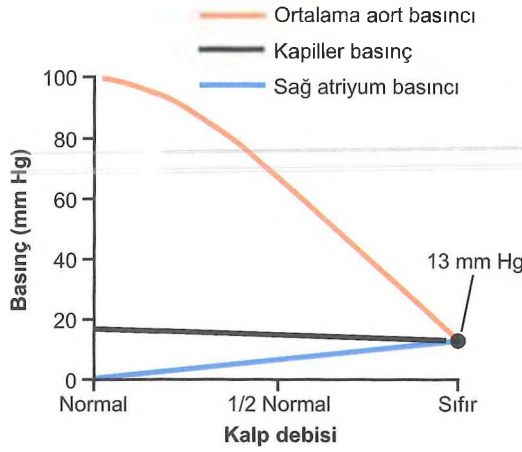
Aşağıdaki işlemlerden biri uygulanarak kardiyojenik şokta hastaların hayatını kurtarmada bazı başarılar da elde edilmiştir: (1) çoğu kez koroner baypas grefti ile birlikte koroner arterdeki pıhtının cerrahi olarak çıkarılması veya (2) tıkalı koroner arterin kateterizasyonu ve pıhtının erimesini sağlayan *streptokinaz* veya *doku tipi plazminojen aktivatör* enzimlerinin infüzyonu. Eğer bu işlemlerden biri kardiyojenik şokun ilk 1 saati içinde uygulanırsa sonuçlar nadiren olumsuzdur, ancak 3 saatten sonraki uygulamalar çok az yarar sağlar veya hiç yararlı olmaz.

Kalp Yetmezliği Olan Hastalarda Ödem

Akut Kalp Yetmezliği Perifer Ödemine Neden Olmaz.

Akut sol kalp yetmezliği akciğerlerin hızlı konjesyonuna, *pulmoner ödem* gelişimine ve hatta dakikalar-saatler içinde ölüme neden olabilir.

Bununla birlikte, sol ya da sağ kalp yetmezliği *perifer ödem*i oluşumuna yol açmada çok yavaştır. Bu durum, Şekil 22-3 kullanılarak en iyi şekilde açıklanabilir. Daha önce normal olan bir kalbin pompa etkinliği akut olarak yetersiz hale geldiğinde aort basıncı düşer ve sağ atriyum basıncı yükselir. Kalp debisi sıfıra yaklaşırken bu iki basınç yaklaşık 13 mm Hg'lık bir denge değerinde birbirine yaklaşır. Kapiller basınç da 17 mm Hg'lık normal değerinden 13 mm Hg'lık yeni denge basıncına düşer. Böylece,



Şekil 22-3 Kalp debisi normalden sıfıra doğru düşerken ortalama aort basıncında, perifer dokuların kapiller basıncında ve sağ atriyum basıncında ilerleyici değişiklikler.

şiddetli akut kalp yetmezliği periferik kapiller basıncında yükselmeden ziyade çoğu kez bir düşmeye neden olur. O nedenle, insanlardaki deneyimlerin yanı sıra, hayvan deneyleri de akut kalp yetmezliğinin hızlı perifer ödem gelişimine hemen hiç neden olmadığını göstermektedir.

Böbrekler Tarafından Uzun Süreli Sıvı Tutulması – Uzun Süreli Kalp Yetmezliğinde Perifer Ödeminin Nedeni

Tam kalp yetmezliğinden veya sağ kalp yetmezliğinden 1 gün kadar sonra, periferde ödem oluşmaya başlar. Bunun başlıca nedeni, *böbrekler tarafından sıvı tutulmasıdır*. Sıvı retansiyonu ortalama sistemik doluş basıncını artırır, sonuçta kanın kalbe geri dönme eğilimi artar. Bu durum sağ atriyum basıncını daha da yüksek bir değere çıkarır ve arter basıncını normale döndürür. Bu nedenle, *kapiller basıncı da önemli derece artar* ve sıvının dokulara geçmesine ve şiddetli ödem gelişmesine neden olur.

Kalp yetmezliği sırasında böbreklerin idrar çıkarmasında oluşan azalmanın bilinen pek çok nedeni vardır.

1. **Glomerül filtrasyon hızında azalma.** Kalp debisindeki azalma (1) *azalmış arter basıncı* ve (2) *böbrek aferent arteriyollerinin şiddetli sempatik konstriksiyonu* nedeniyle, böbreklerde glomerül basıncını azaltma eğilimindedir. Sonuç olarak, hafif derecelerdeki kalp yetmezliği dışında, glomerül filtrasyon hızı normalden daha düşük hale gelir. Bölüm 26-29'daki böbrek işlevlerinin tartışılmasından açıkça anlaşılmaktadır ki, *glomerül filtrasyonundaki hafif bir azalma bile çoğu kez idrar debisini önemli derecede azaltmaktadır*. Kalp debisi normalin yarısına düştüğü zaman, bu hemen hemen tam bir anüri ile sonuçlanır.
2. **Renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonu ve su ve tuzun böbrek tübüllerinde artmış geriemi.** Böbrek kan akımının azalması böbreklerden *renin salgılanmasında* önemli artışa neden olur, bu da Bölüm 19'da

tanımlandığı şekilde *anjiyotensin II oluşumunu* artırır. Anjiyotensin böbrek arteriyolları üzerinde böbreklerden geçen kan akımını daha da azaltan doğrudan bir etkiye sahiptir. Bu durum, böbrek tübüllerini çevreleyen peritübüler kapiller damarlardaki basıncı düşürür ve su ve tuzun böbrek tübüllerinden geriemiiminin büyük oranda artmasına neden olur. Anjiyotensin aynı zamanda böbrek tübül epitel hücrelerine doğrudan etki ederek su ve tuz geriemiimini uyarır. Böylece, idrarla su ve tuz kaybı büyük ölçüde azalır, vücudun her yerindeki kan ve interstisyel sıvılarda tuz ve su birikimi olur.

3. **Artmış aldosteron salgılanması.** Kalp yetmezliğinin kronik evresinde, adrenal korteksten büyük miktarlarda aldosteron salgılanır. Bu, başlıca anjiyotensinin adrenal korteksten aldosteron salgılanmasını uyandırıcı etkisinden kaynaklanır. Bundan başka, aldosteron salgılanmasındaki artışın bir kısmı sıklıkla artmış plazma potasyumuna bağlıdır. Yüksek potasyum, aldosteron salgılanmasının bilinen en güçlü uyarılarından biridir ve kalp yetmezliğinde azalmış olan böbrek işlevine yanıt olarak potasyum konsantrasyonunu yükselir.

Artan aldosteron düzeyi böbrek tübüllerinden sodyum geriemiimini daha da artırır. Bu da iki nedenle su geriemiiminde ikincil bir artışa yol açar. Birincisi, sodyum geriemiilirken tübüllerdeki ozmotik basıncı düşer, fakat böbrek interstisyel sıvılarında ozmotik basıncı artar. Bu değişiklikler suyun ozmozla kana geçişi yönünde etkili olur. İkincisi, emilime uğrayan sodyum ve ona eşlik eden anyonlar (başlıca klor iyonları) vücudun her yerinde hücre dışı sıvının ozmotik konsantrasyonunu artırır. Bu ise hipotalamus-arka hipofiz bez sisteminde *antidiüretik hormon* salgılanmasını uyarır (Bölüm 29'da tartışıldı). Antidiüretik hormon da tübüllerde su geriemiiminin daha da fazla artması yönünde etkili olur.

4. **Sempatik sinir sisteminin aktivasyonu.** Daha önce tartışıldığı gibi, kalp yetmezliği sempatik sinir sisteminde belirgin aktivasyona neden olur, bu da böbrekler tarafından tuz ve su tutulmasına yol açan pek çok etkiye sahiptir: (1) böbrek aferent arteriyollerinde daralma, glomerül filtrasyon hızını azaltır; (2) tübül epitel hücreleri üzerindeki alfa-adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu ile böbrek tübüllerinde tuz ve su geriemiiminin uyarılması; (3) renin salgılanmasının ve anjiyotensin II oluşumunun uyarılması, böbrek tübüllerinde geriemiimi artırır ve (4) arka hipofizden antidiüretik hormon serbestlenmesinin uyarılması, böbrek tübüllerinde su geriemiimini artırır. Sempatik uyarılmanın bu etkileri Bölüm 26 ve 27'de daha ayrıntılı tartışılmaktadır.

Atriyal Natriüretik Peptidin Kalpte Dekompansasyonun Başlangıcını Geciktirici Rolü. *Atriyal natriüretik peptit (ANP)* kalbin atriyum duvarları gerildiğinde atriyumlar-

dan serbestlenen bir hormondur. Kalp yetmezliği hemen daima sağ ve sol atriyum basınçlarında atriyum duvarlarının gerilmesine yol açan artışa neden olur. Bu nedenle, ağır kalp yetmezliğinde kanda dolaşan ANP düzeyleri 5-10 kat artabilmektedir. ANP ise tuz ve su atılmasını belirgin şekilde artırmak üzere böbrekler üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir. Bu nedenle, ANP kalp yetmezliğinin aşırı konjestif semptomlarını önlemeye yardım eden doğal bir role sahiptir. ANP'nin böbrekteki etkileri Bölüm 29'da tartışılmaktadır.

Geç-Evre Kalp Yetmezliğinde Akut Pulmoner Ödem-Diğer bir Öldürücü Kısır Döngü

Kalp yetmezliğinde sık karşılaşılan bir ölüm nedeni, uzun süreden beri kronik kalp yetmezliği olan hastalarda oluşan *akut pulmoner ödemdir*. Akut pulmoner ödem yeni bir kalp hasarı olmayan bir kişide meydana geldiğinde, bu durum genellikle ağır egzersiz, bazı duygusal stresler veya hatta aşırı soğuk gibi kalbin geçici olarak aşırı yüklenmesiyle ortaya çıkar. Akut pulmoner ödemden aşağıdaki kısır döngüden kaynaklandığına inanılmaktadır:

1. Zaten zayıf olan sol ventrikül üzerinde geçici yük artışı kısır döngüyü başlatır. Sol kalbin sınırlı pompalama kapasitesi nedeniyle kan akciğerlerde göllenmeye başlar.
2. Akciğerlerdeki kanın artışı pulmoner kapiller basıncı yükseltir ve küçük miktarda sıvı akciğer dokularına ve alveollere sızmaya başlar.
3. Akciğerlerdeki artmış sıvı kanın oksijenlenme derecesini azaltır.
4. Kanda oksijen azalması kalbi daha fazla zayıflatır ve vücudun her tarafındaki arteriyolları da zayıflatarak periferde vazodilatasyona yol açar.
5. Periferde vazodilatasyon perifer dolaşımdan kanın venöz dönüşünü daha da fazla artırır.
6. Artmış venöz dönüş akciğerlerde kanın göllenmesini daha fazla artırır. Bu da akciğerlerde daha da fazla sıvı transüstasyonuna, arteriyel oksijen desatürasyonunda daha fazla artışa, venöz dönüşte daha fazla artışa neden olur ve böyle devam eder. Böylece bir kısır döngü kurulmuş olur.

Bu kısır döngü belirli bir kritik noktanın ötesine geçince, dakikalar içinde cesur tedavi girişimleri uygulanmaz ise hastanın ölümüne kadar devam eder. Süreci geri döndürebilen ve hastanın hayatını kurtarabilen tedavi girişimleri şunları içerir:

1. Venlerdeki kanın çoğunu tutmak üzere kollara ve bacaklara turnike uygulayarak sol kalbin iş yükünün azaltılması
2. Vücuttan hızlı su kaybı sağlamak üzere furosemid gibi hızlı etkili bir diüretik verilmesi
3. Kanın oksijen desatürasyonunu, kalp dokusunun bozulmasını ve periferde vazodilatasyonu düzeltmek için hastaya saf oksijen solutulması

4. Kalbi güçlendirmek için hastaya dijital gibi hızlı etkili bir kardiyotonik ilaç verilmesi

Bu akut pulmoner ödem kısır döngüsü o kadar hızlı ilerleyebilir ki 20 dakika-1 saat içinde ölümle sonuçlanabilir. Bu nedenle, başarılı olmak için tedavi acilen uygulanmalıdır.

Kalp Yedeği

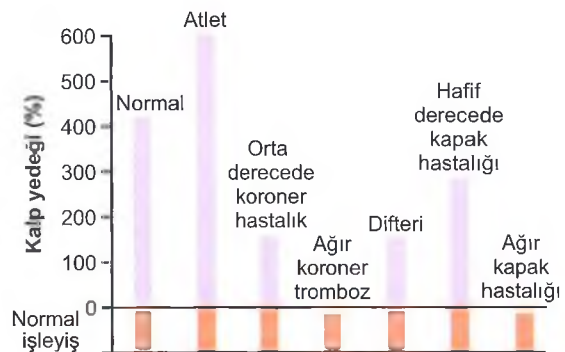
Kalp debisinin normalin üzerinde yükselebileceği maksimum yüzde oranı *kalp yedeği* olarak adlandırılır. Sağlıklı genç erişkinde kalp yedeği yüzde 300-400'dür. Atletik olarak antrenmanlı kişilerde yüzde 500-600 veya daha fazladır. Ancak, kalp yetmezliğinde kalp yedeği yoktur. Normal yedeğe bir örnek olarak, şiddetli egzersiz sırasında sağlıklı genç bir erişkinde kalp debisi normalin yaklaşık 5 katına yükselebilmektedir. Bu normalin üzerinde yüzde 400'lük bir artıştır-yani *kalp yedeği yüzde 400'dür*.

Kalbin yeterli kan pompalamasını önleyen her faktör kalp yedeğini azaltacaktır. Bu, iskemik kalp hastalığı, primer miyokard hastalığı, kalp kasını etkileyen vitamin eksikliği, miyokardın fiziksel hasarı, kalp kapağı hastalığı ve pek çok diğer faktörden kaynaklanabilir. Bunların bir kısmı Şekil 22-4'de gösterilmiştir.

Kalp Yedeği Düşüklüğünün Tanısı-Egzersiz Testi.

Kalp yedekleri düşük olan kişiler dinlenim durumunda kaldıkları sürece genellikle kalp hastalığının ana semptomlarını hissetmezler. Bununla birlikte, genellikle kişiye bir koşu bandında veya merdiven testi ile önemli derecede kalp debisinde artış gerektiren egzersiz yaptırılarak kalp yedeği düşüklüğü tanısı kolaylıkla konulabilir. Kalp üzerindeki artmış yük mevcut küçük miktardaki yedeği hızla tüketir ve kalp debisi vücudun yeni aktivite düzeyini desteklemek için yeterli miktarda artmakta kısa sürede yetersiz kalır. Akut etkiler şunlardır:

1. Kalbin dokulara yeterli kan pompalayamaması sonucu ani ve bazen şiddetli nefes darlığı (dispne) olur, bu



Şekil 22-4 Farklı koşullarda kalp yedeği. İki durumda yedeğin sıfırdan daha düşük olduğu görülmektedir.

da doku iskemisine yol açar ve hava açlığı duygusu yaratır.

2. Kas iskemisine bağlı şiddetli kas yorgunluğu gelişir, böylece kişinin egzersizi sürdürme yeteneğini sınırlar.
3. Kalp hızı aşırı artar, çünkü sinirsel refleksler yetersiz kalp debisini yükseltmek için şiddetle aktive olurlar.

Egzersiz testleri kardiyologların yöntem ve gereçlerinin parçasıdır. Bu testler çoğu klinik ortamda kolaylıkla yapılamayan kalp debisi ölçümlerinin yerini tutar.

Kalp Yetmezliğinin Analizi İçin Nicel Grafik Yöntemi

Bu bölümde şimdiye kadar yaptığımız gibi başlıca nitel bir mantık kullanarak kalp yetmezliğinin genel prensiplerinin çoğunu anlamak mümkün ise de, daha nicel yaklaşımlarla kalp yetmezliğindeki farklı faktörlerin önemi daha derinlemesine kavranabilir. Böyle bir yaklaşım, Bölüm 20'de kalp debisi düzenlenmesinin analizi için ortaya konan grafik yöntemidir. Bu bölümün geri kalan kısımlarında kalp yetmezliğinin çeşitli yönlerini bu grafik tekniğini kullanarak analiz edeceğiz.

Akut Kalp Yetmezliğinin ve Kronik Kompansasyonun Grafik Analizi

Şekil 22-5 kalbin ve periferik dolaşımın çeşitli durumlarındaki *kalp debisi* ve *venöz dönüş eğrilerini* göstermektedir. A noktasından geçen iki eğri (1) *normal kalp debisi eğrisi* ve (2) *normal venöz dönüş eğrisidir*. Bölüm 20'de işaret edildiği gibi, bu iki eğrinin her biri üzerinde dolaşım sisteminin işlev yapabileceği tek bir nokta vardır. Bu nokta iki eğrinin kesiştiği A noktasıdır. Bu nedenle, dolaşımın normal durumu 5 L/dak'lık venöz dönüş ve kalp debisi ile 0 mm Hg'lik sağ atriyum basıncına karşılık gelir.

Akut Kalp Krizinin Etkisi. Orta şiddette bir kalp krizinden sonra ilk birkaç saniye içinde kalp debisi eğrisi en alttaki eğriye iner. Bu birkaç saniye içinde, venöz dönüş eğrisi henüz değişmemiştir, çünkü periferik dolaşım sistemi hala normal olarak çalışmaktadır. Dolayısıyla, dolaşımın yeni durumu, yeni kalp debisi eğrisinin normal

venöz dönüş eğrisini kestiği B noktasıyla belirtilmiştir. Böylece, kalp debisi 2 L/dak'ya düşerken sağ atriyum basıncı derhal 4 mm Hg'ya yükselir.

Sempatik Reflekslerin Etkisi. Sonraki 30 saniye içinde sempatik refleksler çok aktif olurlar. Kalp debisi ve venöz dönüş eğrilerinin her ikisini de yükseltirler. Sempatik uyarılma kalp debisi eğrisinin plato düzeyini yüzde 30-100 kadar artırabilir. Ortalama sistemik doluş basıncını da (venöz dönüş eğrisinin sıfır venöz dönüş eksenini kestiği yerdeki noktaya tanımlanan) birkaç milimetre civa yükseltebilir - şekilde normal değer olan 7 mm Hg'dan 10 mm Hg'ya yükseldiği görülmektedir. Ortalama sistemik doluş basıncındaki bu artış bütün venöz dönüş eğrisini sağa ve yukarı doğru kaydırır. Yeni kalp debisi ve venöz dönüş eğrileri şimdi C noktasında yani, +5 mm Hg'lık bir sağ atriyum basıncı ve 4 L/dak'lık bir kalp debisinde dengelenirler.

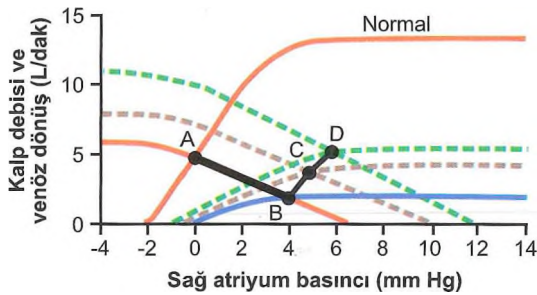
Sonraki Birkaç Gün İçinde Kompansasyon. Takibeden hafta içinde kalp debisi ve venöz dönüş eğrileri şu nedenlerle daha da yükselir: (1) kalbin bir miktar düzelmesi ve (2) böbrekte tuz ve suyun tutulması, bu ortalama sistemik doluş basıncını daha da yükseltir (+12 mm Hg'ya). İki yeni eğri, şimdi D noktasında dengededir. Böylece, kalp debisi şimdi normale dönmüştür. Ancak sağ atriyum basıncı daha da yükselerek +6 mm Hg'ya ulaşmıştır. Kalp debisi şimdi normal olduğundan böbrek debisi de normaldir. Bu sayede yeni bir sıvı denge durumu oluşmuştur. Bazı ilave dış faktörler kalp debisi eğrisini veya venöz dönüş eğrisini değiştirinceye kadar, dolaşım sistemi normal bir kalp debisi ve yükselmiş bir sağ atriyum basıncı ile D noktasında işlev görmeye ve kararlı kalmaya devam edecektir.

Analiz için bu teknik kullanılarak, özellikle orta derecede sıvı tutulmasının önemi ve hafif ve orta derecede kalp yetmezliğinde sonuçta yeni bir kararlı dolaşım durumuna nasıl yol açtığı görülebilir. Kalp yetmezliğinin çeşitli derecelerinde ortalama sistemik doluş basıncı ve kalp pompalaması arasındaki ilişkinin görülmesi de mümkündür.

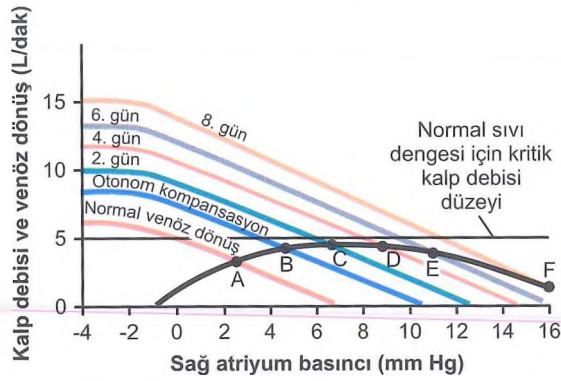
Şekil 22-5'de tanımlanan olayların Şekil 22-1'de gösterilenlerle aynı olduğuna, ancak Şekil 22-5'de bunların daha nicel bir tarzda sunulmuş olduğuna dikkat ediniz.

"Kompanse Olmayan" Kalp Yetmezliğinin Grafik Analizi

Şekil 22-6'daki siyah renkteki kalp debisi eğrisi Şekil 22-2'de görülenle aynıdır ve kalbin ulaşabildiği ölçüde bir iyileşme derecesine ulaşmış belirgin derecede düşük bir eğridir. Biz bu şekle, kalp debisi eğrisinin bu düşük düzeye akut inişini takip eden günlerde oluşan venöz dönüş eğrilerini ekledik. A noktasında, sıfır zamanındaki eğri yaklaşık 3 L/dak'lık bir kalp debisini verecek şekilde normal venöz dönüş eğrisine eşittir. Bununla birlikte, bu düşük kalp debisinin neden olduğu sempatik sinir sistemi uyarılması ortalama sistemik doluş basıncını 30 sa-



Şekil 22-5 Kalp yetmezliğinin farklı evreleri sırasında kalp debisi ve sağ atriyum basıncındaki ilerleyici değişiklikler.



Şekil 22-6 Kompanse olmayan kalp hastalığının grafik analizi. Devam eden sıvı tutulmasının bir sonucu olarak venöz dönüş eğrisinin gittikçe sağa kaydığı görülmektedir.

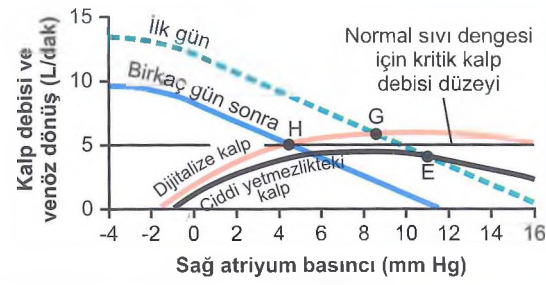
niye içinde 7'den 10,5 mm Hg'ya yükseltir. Bu da "otonom kompensasyon" olarak işaretlenmiş eğriyi oluşturmak üzere venöz dönüş eğrisini yukarı ve sağa kaydırır. Böylece, yeni venöz dönüş eğrisi B noktasında kalp debisi eğrisi ile eşitlenir. Kalp debisi, sağ atriyum basıncının 5 mm Hg'ya yükselmesi pahasına, 4 L/dak'lık bir düzeye ulaşmıştır.

4 L/dak'lık kalp debisi böbreklerin normal şekilde işlev görmesi için hala çok düşüktür. Bu nedenle sıvı tutulması devam eder ve ortalama sistemik doluş basıncı 10,5'tan yaklaşık 13 mm Hg'ya yükselir. Şimdi venöz dönüş eğrisi "2. gün" işaretli olan hale gelir ve kalp debisi eğrisi ile C noktasında dengelenir. Kalp debisi 4,2 L/dak'ya ve sağ atriyum basıncı 7 mm Hg'ya yükselmiştir.

İzleyen günlerde kalp debisi normal böbrek işlevini geri getirecek düzeye asla yükselmez. Sıvı tutulması devam eder, ortalama sistemik doluş basıncı yükselmeye devam eder, venöz dönüş eğrisi sağa kaymaya devam eder ve venöz dönüş eğrisi ile kalp debisi eğrisi arasındaki denge noktası da giderek D noktasına, E noktasına ve sonunda F noktasına kayar. Dengeleme süreci şimdi kalp debisi eğrisinin inen eğimi üzerindedir, öyle ki daha fazla sıvı tutulması daha ciddi kalp ödemine ve kalp debisini kötüleştirici bir etkiye neden olur. Bu durum ölüm olunca dek kötüleşmeyi hızlandırır.

Böylece, "dekompanseasyon" kalp debisi eğrisinin, sıvı alımı ve atılması arasındaki dengenin kurulması için böbreklerden normal sıvı atılmasını yeniden oluşturmak üzere gerekli olan 5 L/dak'lık kritik düzeye asla ulaşamaması gerçeğinden kaynaklanmaktadır.

Kompanse olmayan Kalp Hastalığının Dijital ile Tedavisi. Dekompansasyon evresinin Şekil 22-6'daki E noktasına ulaşmış olduğunu kabul edelim ve Şekil 22-7'deki aynı E noktasına geçelim. Bu noktada kalbi güçlendirmek için dijital verilir. Bu kalp debisi eğrisini Şekil 22-7'de görülen düzeye yükseltir, fakat venöz dönüş eğrisinde hızlı bir değişiklik yoktur. Bu nedenle, yeni kalp debisi eğrisi venöz dönüş eğrisi ile G noktasında eşitlenir. Kalp debisi şimdi 5,7 L/dak'dır ve bu böbreklerin normal miktar-



Şekil 22-7 Kompanse olmayan kalp hastalığının tedavisinde dijitalin kalp debisi eğrisini yükseltici etkisi görülmektedir. Bu da idrar debisinde artışa ve venöz dönüş eğrisinin giderek sola kaymasına neden olur.

larda idrar çıkarması için gerekli olan 5 L/dak'lık kritik düzeyden daha yüksek bir değerdir. Dolayısıyla, böbrekler normalden çok daha fazla sıvıyı vücuttan uzaklaştırır, yani *diürece* neden olur. Bu dijitalin iyi bilinen bir tedavi edici etkisidir.

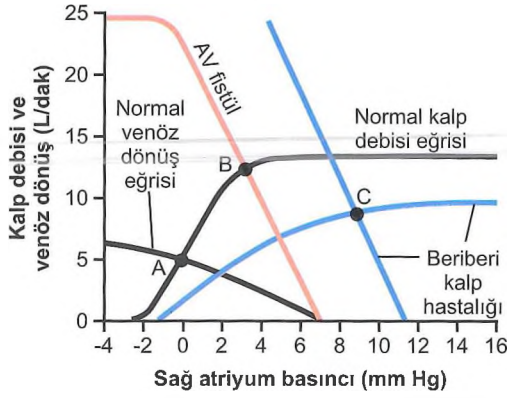
İlerleyici sıvı kaybı birkaç günlük dönem içinde ortalama sistemik doluş basıncını 11,5 mm Hg'ya düşürür ve yeni venöz dönüş eğrisi "Birkaç gün sonra" ibareli eğriye dönüşür. Bu eğri dijital verilen kalbin kalp debisi eğrisi ile H noktasında, 5 L/dak'lık bir kalp debisi ve 4,6 mm Hg'lık bir sağ atriyum basıncı düzeyinde eşitlenir. Bu kalp debisi tam olarak normal sıvı dengesi için gereken düzeydir. Bu nedenle, ne daha fazla sıvı kaybedilecek ne de kazanılacaktır. Sonuç olarak, dolaşım sistemi şimdi kararlı durumdadır veya diğer bir deyişle kompanse olmayan kalp yetmezliği "kompanse" hale gelmiştir. Bunu diğer bir yolla ifade etmek için, dolaşımın son kararlı denge durumu üç eğrinin kesişme noktasıyla tanımlanır: kalp debisi eğrisi, venöz dönüş eğrisi ve normal sıvı dengesi için kritik düzeyi. Bu üç eğri aynı noktada kesiştiği zaman kompanse edici mekanizmalar dolaşımı otomatik olarak kararlı hale getirir.

Yüksek Debili Kalp Yetmezliğinin Grafik Analizi

Şekil 22-8 yüksek debili kalp yetmezliğinin iki tipinin analizini vermektedir. Bunlardan biri kalbin pompalama yeteneği azalmadığı halde aşırı venöz dönüş yüzünden kalbi aşırı yük altında bırakan bir *arteriyovenöz fistül* nedeniyle oluşur. Diğer *beriberi* nedeniyle oluşur; beriberide azalmış sistemik damar direnci nedeniyle venöz dönüş belirgin şekilde artmıştır, fakat aynı zamanda kalbin pompalama yeteneği de azalmıştır.

Arteriyovenöz Fistül. Şekil 22-8'deki "normal" eğriler normal kalp debisi ve normal venöz dönüş eğrilerini temsil etmektedir. Bunlar birbirleriyle 5 L/dak'lık normal bir kalp debisi ve 0 mm Hg'lık normal bir sağ atriyum basıncını gösteren A noktasında kesişmektedirler.

Şimdi büyük bir arteriyovenöz fistülün (büyük bir arter ve büyük bir ven arasındaki doğrudan bağlantı) açılması nedeniyle sistemik damar direncinin (*toplam perifer direnci*) belirgin şekilde azaldığını farzedelim. Venöz dönüş eğrisi "AV fistül" işaretli eğriyi vermek üzere yukarı doğru



Şekil 22-8 Yüksek debili kalp yetmezliğine yol açabilen iki durumun grafik analizi: (1) arteriyovenöz (AV) fistül ve (2) beriberi kalp hastalığı.

dönecektir. Bu venöz dönüş eğrisi normal kalp debisi eğrisiyle 12,5 L/dak'lık bir kalp debisi ve 3 mm Hg'lık bir sağ atriyum basıncına karşılık gelen B noktasında kesişir. Böylece, kalp debisi büyük oranda yükselmiş, sağ atriyum basıncı hafifçe artmış durumdadır ve hafif derecede periferde konjesyon belirtileri vardır. Eğer kişi egzersiz yapmaya teşebbüs ederse, kalp arteriyovenöz fistülden geçen fazladan kanı pompalamak için zaten en üst kapasitede olduğundan az bir kalp yedeğine sahip olacaktır. Bu durum bir yetmezlik durumunu andırır ve "yüksek debili yetmezlik" olarak adlandırılır, fakat gerçekte kalp aşırı venöz dönüşle çok fazla yüklenmiştir.

Beriberi. Şekil 22-8 beriberinin neden olduğu kalp debisi ve venöz dönüş eğrilerindeki tahmini değişiklikleri göstermektedir. Kalp debisi eğrisinin azalmış düzeyi beriberi sendromuna yol açan avitaminoz (başlıca tiyamin eksikliği) nedeniyle kalbin zayıflamasına bağlıdır. Kalbin zayıflaması böbreklere kan akımını azaltmıştır. Bu nedenle, böbrekler büyük miktarda fazladan sıvı tutmuş, bu da ortalama sistemik doluş basıncını (venöz dönüş eğrisi ile sıfır kalp debisi düzeyinin kesiştiği noktayla gösterilmektedir) normal değeri olan 7 mm Hg'dan 11 mm Hg'ya yükseltmiştir. Bu durum venöz dönüş eğrisini sağa kaydırmıştır. Son olarak, venöz dönüş eğrisi normale göre yukarı doğru dönmüştür, çünkü Bölüm 17'de açıklandığı şekilde avitaminoz periferdeki kan damarlarında dilatasyona neden olmuştur.

İki mavi eğri (kalp debisi eğrisi ve venöz dönüş eğrisi) beriberideki dolaşım durumunu tanımlayan C noktasında kesişir. Bu noktada sağ atriyum basıncı 9 mm Hg ve kalp debisi normalden yüzde 65 kadar fazladır. Bu yüksek kalp debisi, kalp debisi eğrisinin azalmış plato düzeyi ile gösterildiği gibi, zayıf kalbe rağmen oluşur.

Kaynaklar

- Abraham WT, Greenberg BH, Yancy CW: Pharmacologic therapies across the continuum of left ventricular dysfunction, *Am J Cardiol* 102:21G–28G, 2008.
- Andrew P: Diastolic heart failure demystified, *Chest* 124:744, 2003.
- Bers DM: Altered cardiac myocyte Ca regulation in heart failure, *Physiology (Bethesda)* 21:380, 2006.
- Braunwald E: Biomarkers in heart failure, *N Engl J Med* 358:2148, 2008.
- Dorn GW 2nd, Molkentin JD: Manipulating cardiac contractility in heart failure: data from mice and men, *Circulation* 109:150, 2004.
- Floras JS: Sympathetic activation in human heart failure: diverse mechanisms, therapeutic opportunities, *Acta Physiol Scand* 177:391, 2003.
- Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: *Circulatory physiology: cardiac output and its regulation*, Philadelphia, 1973, WB Saunders.
- Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, et al: Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure, *Circulation* 117:1717, 2008.
- Ikeda Y, Hoshijima M, Chien KR: Toward biologically targeted therapy of calcium cycling defects in heart failure, *Physiology (Bethesda)* 23:6, 2008.
- Lohmeier TE: Neurohumoral regulation of arterial pressure in hemorrhage and heart failure, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 283:R810, 2002.
- Mehra MR, Gheorghiade M, Bonow RO: Mitral regurgitation in chronic heart failure: more questions than answers? *Curr Cardiol Rep* 6:96, 2004.
- McMurray J, Pfeffer MA: New therapeutic options in congestive heart failure: Part I, *Circulation* 105:2099, 2002.
- McMurray J, Pfeffer MA: New therapeutic options in congestive heart failure: Part II, *Circulation* 105:2223, 2002.
- Morita H, Seidman J, Seidman CE: Genetic causes of human heart failure, *J Clin Invest* 115:518, 2005.
- Pfisterer M: Right ventricular involvement in myocardial infarction and cardiogenic shock, *Lancet* 362:392, 2003.
- Pitt B: Aldosterone blockade in patients with chronic heart failure, *Cardiol Clin* 26:15, 2008.
- Reynolds HR, Hochman JS: Cardiogenic shock: Current concepts and improving outcomes, *Circulation* 117:686, 2008.
- Spodick DH: Acute cardiac tamponade, *N Engl J Med* 349:684, 2003.
- Zile MR, Brutsaert DL: New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function, *Circulation* 105:1387, 2002.

Kalp Kapakları ve Kalp Sesleri; Kapak Bozuklukları ve Doğumsal Kalp Hastalıkları



Kalp kapaklarının işlevinin tartışıldığı Bölüm 9'da kapakların *kapanmasının* işitilebilir seslere neden olduğuna işaret edildi. Normalde kapaklar açılırken işitilebilir ses oluşmaz. Bu

bölümde ilk olarak normal ve anormal koşullarda kalpte seslere neden olan faktörleri, sonrasında kapak bozuklukları veya doğumsal kalp hastalıkları oluştuğunda tüm dolaşım sisteminde neler olduğunu tartışacağız.

Kalp Sesleri

Normal Kalp Sesleri

Normal bir kalp stetoskopi dinlendiğinde genellikle "lab, dab, lab, dab" diye tanımlanan bir ses işitilir. "Lab" sistol başında atriyoventriküler (A-V) kapakların kapanmasıyla ve "dab" sistol sonunda semilunar (aort ve pulmoner) kapakların kapanmasıyla ilişkilidir. Normal bir kalp döngüsünün, sistol başında, A-V kapaklar kapandığı zaman başladığı kabul edildiği için "lab" sesine *birinci kalp sesi* ve "dab"a *ikinci kalp sesi* adı verilir.

Birinci ve İkinci Kalp Seslerinin Nedenleri. Kalp seslerinin nedenleri için ilk açıklama kalp seslerine kapak yaprakçıklarının birbirine "çarpmasından" doğan titreşimlerin yol açtığı şeklinde idi. Ancak kanın tamponlama etkisiyle bunun ses oluşmasında çok az etkiye sahip olduğu veya hiç olmadığı gösterilmiştir. Bunun yerine, sesin nedeni *kapandıktan hemen sonra gergin kapakların titreşmesi ile birlikte çevredeki kanın, komşu kalp duvarlarının ve kalbin yakınındaki büyük damarların titreşimidir*. Yani birinci kalp sesinin oluşmasında, ventriküllerin kasılması ilk önce kanın aniden A-V kapaklara (triküspit ve mitral kapaklar) doğru geri akımına neden olur. Bu geri akım, kapakların kapanmasına ve korda tendineler durduruluncaya kadar kapakların atriyumlara doğru bombeleşmesine yol açar. Daha sonra, korda tendinele-

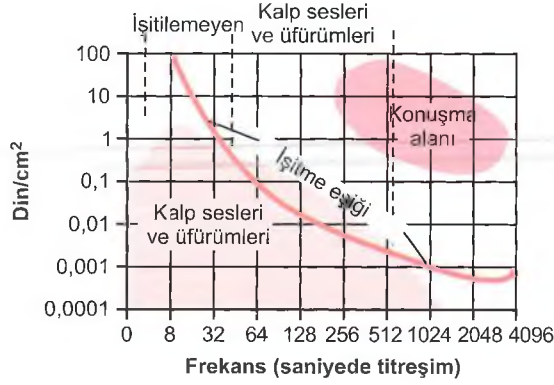
rin ve kapakların elastik gerginlikleri geriye akan kanın tekrar ventriküllere doğru ileriye fırlamasına neden olur. Bu hareket, gergin kapaklarla birlikte kanı ve ventrikül duvarlarını titreştirir ve kanda titreşimli bir girdaba neden olur. Komşu dokular aracılığıyla göğüs duvarlarına iletilen bu titreşimler stetoskopi ses halinde duyulabilir.

İkinci kalp sesi sistolün sonunda semilunar kapakların aniden kapanmasına bağlı olarak oluşur. Semilunar kapaklar kapandıkları zaman geriye, ventriküllere doğru bombeleşirler, sonra elastik gerginlikleriyle kanı arterlere geri iterler. Bu olay kısa süre için kanın arter duvarları ve semilunar kapaklar arasında ve kapaklarla ventrikül duvarları arasında ileri-geri yansıyan hareketine neden olur. Arter duvarlarında oluşan vibrasyonlar arterler boyunca iletilir. Damarların ya da ventriküllerin titreşimleri göğüs duvarı gibi "ses çıkarabilir bir engele" çarptığı zaman işitilebilen ses yaratırlar.

Birinci ve İkinci Kalp Seslerinin Süre ve Şiddetleri. Her bir kalp sesinin süresi 0,10 saniyeden hafifçe daha uzundur -birinci ses 0,14 saniye kadar, ikinci ses 0,11 saniye kadardır. İkinci sesin daha kısa süreli olmasının nedeni semilunar kapakların A-V kapaklara göre daha gergin olmasıdır; bu nedenle, A-V kapaklara göre daha kısa süre titreşirler.

Şekil 23-1'de görüldüğü gibi, birinci ve ikinci kalp seslerinde işitilebilir frekans aralığı kulağın duyabildiği en düşük frekansta 40 titreşim/sn'de başlar ve 500 titreşim/sn civarına uzanır. Bu sesleri kaydetmek için özel elektronik bir cihaz kullanıldığı zaman kaydedilen sesin en büyük kısmı işitme sınırının altındaki frekanslardadır. Şekil 23-1'de aşğıdaki gölgeli alanda gösterildiği gibi, 3-4 titreşim/sn'ye kadar iner ve en üst seviyesi 20 titreşim/sn kadardır. Bu nedenle, bazı kalp sesleri stetoskopi işitilmedikleri halde fonokardiyogramlarda elektronik olarak kaydedilebilirler.

İkinci kalp sesi normal olarak iki nedenle birinci kalp sesinden daha yüksek frekansa sahiptir: (1) semilunar kapakların gerginliği çok daha az olan A-V kapaklara kıyasla daha gergin oluşu ve (2) birinci kalp sesinin vibrasyon sistemini oluşturan çok daha gevşek ventriküllere kı-



Şekil 23-1 Kalp sesleri ve üfürümlerindeki ve üfürümlerindeki farklı frekanstaki titreşimlerin amplitüdü ve işitme eşiği ile ilişkili. Görüldüğü gibi, işitilebilen seslerin frekans aralığı 40-520 titreşim/sn arasındadır. (Butterworth, Chassin and McGrath: Cardiac Auscultation. New York, 1960 Grun and Stratton'dan değiştirilerek alınmıştır).

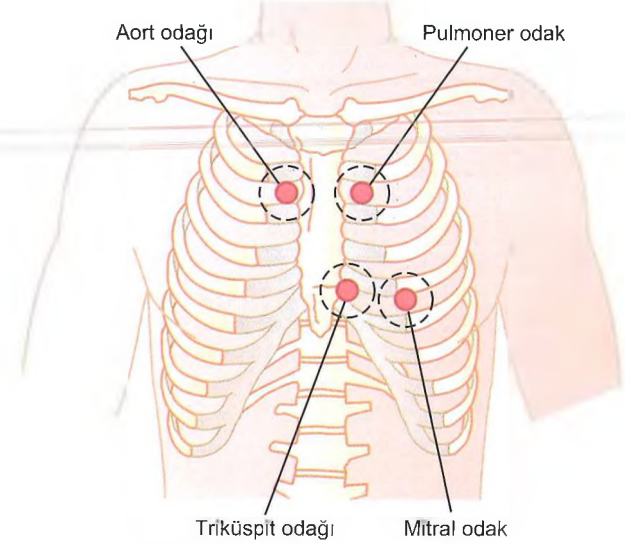
yaşla, ikinci ses için titreşen temel yapılar olan gergin arter duvarlarının esneklik katsayısının daha büyük oluşu. Klinisyen iki sesin özgül niteliklerini ayırmak için bu ses farklılıklarını kullanır.

Üçüncü Kalp Sesi. Bazen *diyastolün üçte bir orta* kesiminin başında zayıf, gürültülü üçüncü bir kalp sesi işitilir. Bu sesin mantığa uygun fakat kanıtlanmamış açıklaması, atriyumlardan ventriküllere hızla akan kanın ventrikül duvarları arasında ileri-geri dalgalanmalarıyla oluştuğu şeklindedir. Bu, bir musluktan bir torbaya su doldurulurken torba içine hızla akan suyun torba çeperleri arasındaki ileri geri hareketinin çeperde titreşimlere neden olmasına benzer bir durumdur. Üçüncü kalp sesinin diyastolün orta üçte birine kadar oluşmamasının nedeni, diyastol başında ventriküllerdeki kan miktarının yansıma için gerekli en küçük elastik gerginliğe bile yol açacak düzeyde olmayışıdır. Bu sesin frekansı genellikle o kadar düşüktür ki işitilemez, ancak çoğunlukla fonokardiyogramla kaydedilebilir.

Atriyal Kalp Sesi (Dördüncü Kalp Sesi). Bazen fonokardiyogramda bir atriyal kalp sesi kaydedilebilir. Ancak frekansı çok düşük olduğu için -genellikle 20 titreşim/sn veya daha az- stetoskopiyle hiç bir zaman işitilemez. Bu ses atriyum kasılması sırasında oluşur ve olasılıkla üçüncü kalp sesine benzer şekilde kanın ventriküllere hızla akışının yol açtığı titreşimlerden kaynaklanır.

Normal Kalp Seslerinin Göğüs Duvarındaki Oskültasyon Alanları

Genellikle bir stetoskop yardımı ile vücuttaki seslerin dinlenmesine *oskültasyon* denir. Şekil 23-2 göğüs duvarında farklı kalp kapak seslerinin en iyi ayırt edilebildikleri alanları göstermektedir. Kapaklarla ilgili tüm sesler bu alanların hepsinden işitilebilir, ancak kardiyolog farklı



Şekil 23-2 Her kapak için sesin en iyi işitildiği göğüs bölgeleri.

kapaklardan kaynaklanan sesleri ayırt eder. Yani, stetoskopi bir bölgeden diğerine hareket ettirerek, farklı alanlardaki seslerin yüksekliğine ve her bir kapağa ait ses bileşenlerinin giderek belirginleşmesine dikkat ederler.

Farklı kalp seslerinin dinlendiği alanlar doğrudan ilgili oldukları kapakların üzerinde değildir. Aort alanı sesin aortta yukarı doğru iletimi nedeniyle aort boyunca yukarıda, pulmoner bölge pulmoner arter boyunca yukarıdadır. Triküspit alanı, sağ ventrikül üzerinde ve mitral bölgesi kalbin göğüs yüzeyine en yakın kısmı olan sol ventrikül apeksi üzerindedir. Kalbin rotasyonu nedeniyle sol ventrikülün büyük bölümü daha arka planda uzanır.

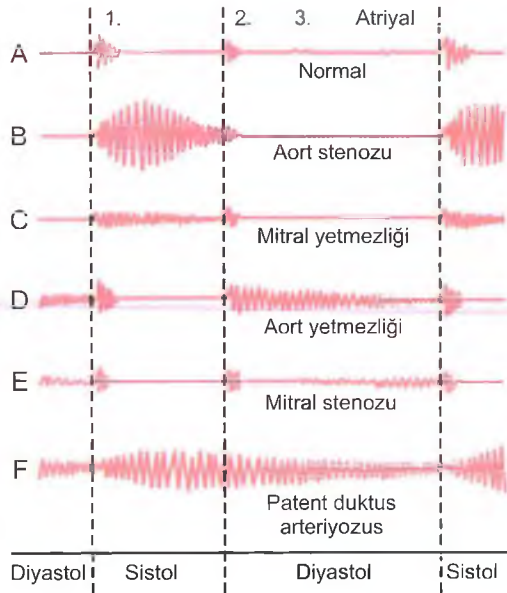
Fonokardiyogram

Eğer göğüs duvarına düşük frekanslı sesi alabilen özel bir mikrofona yerleştirilirse, yüksek hızda yazdırıcı bir cihazla kalp sesleri büyütülebilir ve yazdırılabilir. Bu kayda *fonokardiyogram* denir. Şekil 23-3'de şematik olarak görüldüğü gibi, kalp sesleri dalgalar şeklinde ortaya çıkarlar. A kaydı birinci, ikinci ve üçüncü kalp seslerini ve hatta atriyal sese ait titreşimleri gösteren normal bir kalp sesleri kaydıdır. Üçüncü ve atriyal kalp seslerinin çok düşük şiddette oluşlarına özellikle dikkat ediniz. Üçüncü kalp sesi insanların ancak üçte biri ile yarısında, atriyal kalp sesi belki dörtte biri kadarında kaydedilebilir.

Kapak Lezyonları

Romatizmal Kapak Lezyonları

Kapak lezyonlarının büyük çoğunluğu *romatizmal ateş* sonucu oluşur. Romatizmal ateş kalp kapaklarına zarar verme ya da haraplama olasılığı büyük olan otoimmün bir hastalıktır. Olay, genellikle streptokok toksinleriyle aşağıdaki şekilde başlatılır.



Şekil 23-3 Normal ve anormal kalplerden kaydedilmiş fonokardiyogramlar.

Olaylar zinciri hemen daima özgül olarak A grubu hemolitik streptokokların neden olduğu bir streptokok enfeksiyonu ile başlar. Bu bakteriler başlangıçta bir boğaz ağrısı, kızıl ya da orta kulak enfeksiyonuna neden olurlar. Fakat streptokoklar aynı zamanda kişinin retiküloendotelial sisteminde *antikor* oluşumuna yol açan pek çok farklı proteinler de serbestler. Bu antikorlar hem streptokok proteinleriyle hem de vücudun diğer protein dokularıyla reaksiyona girerek sıklıkla şiddetli immünolojik hasara yol açarlar. Bu reaksiyonlar kanda antikorlar mevcut olduğu sürece 1 yıl veya daha uzun süre devam eder.

Romatizmal ateş özellikle kalp kapakları gibi bazı hassas bölgelerde hasara neden olur. Kalp kapağındaki hasarın derecesi antikorların konsantrasyonları ve vücutta bulunış süreleri ile doğru orantılıdır. Bu tip reaksiyonlarla ilgili bağışıklık prensipleri Bölüm 34’de tartışılmıştır ve Bölüm 31’de akut glomerülofritin benzer immünolojik bir temele dayandığına dikkat çekilmiştir.

Romatizmal ateşte kalp kapaklarının iltihaplı kenarları boyunca geniş hemorajik, fibrinöz, şişkin lezyonlar gelişir. Mitral kapak işlevi sırasında diğer kapaklara göre daha fazla travmaya uğradığından en sık ciddi hasara uğrayan kapaktır. Aort kapağı ikinci derecede sıklıkla hasarlanır. Olasılıkla etkinlikleri sırasında karşılaştıkları stresin sol kalp kapaklarına göre daha hafif olması nedeniyle, sağ kalp kapakları, triküspit ve pulmoner kapaklarda, romatizmal ateş genellikle çok daha hafif hasara neden olur.

Kapaklarda Nedbe (Skar) Oluşumu. Akut romatizmal ateş lezyonları sıklıkla komşu kapak yaprakçıklarında eşzamanlı olarak oluşur ve yaprakçık kenarları birbirine yapışmaya başlar. Haftalar, aylar ya da yıllar sonra lezyonlar kapak yaprakçıklarının komşu kesimlerini kalıcı olarak birbirine kaynaştıran nedbe dokusuna dönüşür. Ayrıca, kapak yaprakçıklarının normal incelikte ve ser-

bestçe hareket eden serbest kenarları da sıklıkla katı nedbe dokularına dönüşür.

Yaprakçıkların birbirine sıkıca kaynaşarak yeterli kan akımını gerçekleştiremediği kapağa *stenozlu* kapak adı verilir. Diğer taraftan, kapak kenarları nedbe dokusuyla öylesine haraplanabilir ki ventriküllerin kasılması sırasında kapanamazlar; kapağın kapalı olması gerektiği zaman kanın *regürjitasyonu* (geriye akımı) olur. Genellikle en azından bir derecede regürjitasyon olmadan stenoz görülmez; ya da tersi, stenoz olmadan regürjitasyon olmaz.

Kapak Lezyonlarının Diğer Nedenleri. Bir kapağın stenozu, ya da bir veya daha fazla kapak yaprakçığının eksikliği sıklıkla *doğumsal bir bozukluk* olarak oluşur. Yaprakçıkların tam yokluğu nadirdir; bu bölümde daha sonra tartışılacağı gibi *doğumsal stenoz* daha yaygındır.

Kapak Lezyonlarının Neden Olduğu Kalp Üfürümleri

Şekil 23-3’teki fonokardiyogramda görüldüğü gibi, kapak anormalliklerinde “kalp üfürümleri” olarak bilinen birçok anormal kalp sesleri oluşur.

Aort Darlığının Sistoldeki Üfürümü. Aort darlığında, kan sol ventrikülden aort kapağının sadece küçük bir fibröz açıklığından fırlatılır. Fırlatmaya karşı koyan direnç nedeniyle aorttaki basınç normal olmasına karşın sol ventrikül basıncı bazen 300 mm Hg’ya kadar yükselir. Böylece *sistol sırasında* kapağın küçük açıklığından kanın çok yüksek bir hızda fırlatılması ile hortum etkisi yaratılır. Bu aort kökünde kanın *şiddetle girdaplanmasına* neden olur. Girdaplı kanın aort duvarlarına çarpması şiddetli titreşimlere yol açar ve sistol sırasında süperiyor torasik aorta ve hatta boyundaki büyük arterler boyunca yayılan kuvvetli bir üfürüm (Bkz. Şekil 23-3’te B kaydı) oluşur. Bu ses çok şiddetlidir ve ciddi darlıkta bazen o kadar yüksektir ki, hastadan 1 metre kadar uzakta iken bile duyulabilir. Ayrıca, ses titreşimleri sıklıkla göğsün üst ve boynun aşağı bölgelerinde elle hissedilebilir. Buna “*tril*” denir.

Aort Yetmezliğinin Diyastoldeki Üfürümü. Aort yetmezliğinde sistol sırasında anormal ses işitilmez. Ancak *diyastol boyunca* kanın yüksek basınçlı aorttan geriye sol ventriküle akması tiz, ısığa benzer nitelikli, nispeten yüksek perdede, en yüksek olarak sol ventrikül üzerinde duyulan kuvvetli “ıslık” benzeri bir üfürüme neden olur (Bkz. Şekil 23-3’te D kaydı). Bu üfürüm düşük basınçlı sol ventrikül içinde mevcut kana doğru fışkıran kanın *girdaplar* oluşturmamasından kaynaklanır.

Mitral Yetmezliğinin Sistoldeki Üfürümü. Mitral yetmezliğinde *sistol sırasında* kan mitral kapak yoluyla geriye sol atriya akar. Bu da yüksek frekanslı, patlayıcı, “ıslık” niteliğinde aort yetmezliğine benzeyen, fakat diyastolde değil de sistolde oluşan bir üfürüme neden olur (Bkz. Şekil 23-3’te C kaydı). Bu ses en kuvvetli olarak sol atriya yayılır. Ancak sol atriya göğüs içinde

derinlerde yer aldığından bu sesi doğrudan sol atriyum üzerinde işitmek güçtür. Sonuç olarak, mitral yetmezliğinin sesi göğüs duvarında başlıca sol ventrikül yoluyla iletiğinden genellikle en iyi şekilde kalbin apeksinde işitilir.

Mitral Darlığının Diyastoldeki Üfürümü. Mitral darlığında kan daralmış mitral kapak yoluyla sol atriyumdan sol ventriküle güçlükle geçer. Sol atriyumda basınç kısa dönemler dışında nadiren 30 mm Hg üzerine yükseldiğinden kanı sol atriyumdan sol ventriküle gönderecek büyük bir basınç farkı oluşmaz. Bu nedenle, mitral darlığındaki anormal sesler (Bkz. Şekil 23-3'te E kaydı) genellikle zayıf ve çok düşük frekanslıdır, öyle ki ses spektrumunun çoğu insanın işitebildiği düşük frekans sınırının altındadır.

Diyastolün başlangıcında mitral kapağı stenozlu sol ventrikülün içindeki kanın çok az miktarda olması ve ventrikül duvarlarının çok gevşek olması nedeniyle kan ventrikül duvarları arasında ileri-geri hareket etmez. Bu nedenle, ağır mitral darlığında bile diyastolün ilk üçte birinde üfürüm işitilemez. Ancak ilk üçte birinden sonra ventrikül kanın ileri-geri yansıması için yeterli düzeyde gerilir ve genellikle alçak, gürültülü bir üfürüm başlar.

Kapak Üfürümlerinin Fonokardiyogramları. Şekil 23-3'deki B, C, D, ve E fonokardiyogramları sırası ile aort darlığı, mitral yetmezliği, aort yetmezliği ve mitral darlığı olan hastalara ait en ideal kayıtları göstermektedir. Bu fonokardiyogramlardan anlaşıldığı gibi, aortun daraltıcı lezyonu en şiddetli üfürüme, mitralin daraltıcı lezyonu en zayıf üfürüme neden olmaktadır. Fonokardiyogramlar sistol ve diyastolün farklı kesimlerinde üfürüm şiddetinin nasıl değiştiğini ve her üfürümün göreceli zamanlamasını da göstermektedir. Aort darlığı ve mitral yetmezliği üfürümlerinin sadece sistol sırasında oluştuğuna, aort yetmezliği ve mitral darlık üfürümlerinin sadece diyastolde oluştuğuna özellikle dikkat ediniz. Eğer okuyucu bu zamanlamayı anlamıyorsa anlaşılncaya kadar incelemesi gereklidir.

Kalp Kapağı Hastalığında Anormal Dolaşım Dinamiği

Aort Stenozu ve Aort Yetmezliğinde Dolaşım Dinamiği

Aort stenozunda sol ventrikül yeterince boşalamaz, oysa *aort yetmezliğinde* ventrikül boşaldıktan sonra kan tekrar ventriküle döner. Bu nedenle, her iki durumda da *kalbin atım hacminin net miktarı* azalmıştır.

Dolaşım bozukluğunun şiddetini azaltan birçok önemli dengelenme mekanizması işlev görür. Bu kompensasyonlardan bazıları aşağıdaki şekildedir.

Sol Ventrikül Hipertrofisi. Aort stenozu ve aort yetmezliğinin her ikisinde de ventrikül yükünün artması nedeniyle sol ventrikül kası hipertrofiye olur.

Yetmezlikte aynı zamanda geri dönen tüm kanı almak üzere ventrikül boşluğu genişler. Bazen sol ventrikül kas kütlesi dört beş kat artarak kalbin sol tarafını aşırı derecede büyütür.

Aort kapağı ciddi şekilde *daraldığı* zaman, hipertrofi olmuş kas sistolik aktivitenin en yüksek olduğu dönemde sol ventrikül basıncını 400 mm Hg'ya kadar çıkarabilir.

Şiddetli aort yetmezliğinde hipertrofi olmuş kas bazen sol ventrikülün 250 ml gibi yüksek bir atım hacmini pompalamasını sağlar. Ancak diyastol sırasında bunun dörtte üçü ventriküle geri döner ve sadece dörtte biri aort yoluyla vücuda akar.

Kan Hacminde Artış. Sol ventrikülün azalmış net pompa hacmini kompanse eden diğer bir etki kan hacmi artışıdır. Bu (1) başlangıçta arter basıncındaki hafif düşme ile (2) basınç azalmasının uyardığı periferik dolaşım reflekslerinden kaynaklanır. Bunlar birlikte böbreğin idrar debisini azaltır. Bu da kan hacminin artmasına ve ortalama arter basıncının normale dönmesine neden olur. Hafif derecede doku hipoksisi nedeniyle eritrosit kütlesi de artar.

Kan hacmindeki artış kalbe venöz dönüşü artırır. Bu da sol ventrikülün anormal pompalama dinamiğini alt etmesi için gereken ek güçle kanı pompalamasını sağlar.

Sonuçta Sol Ventrikül Yetmezliği ve Pulmoner Ödem Gelişmesi

Aort stenozu veya aort yetmezliğinin erken evrelerinde, sol ventrikülün artan yüke karşı intrensek adaptasyon yeteneği, dinlenim durumundaki kişide dolaşım işlevinde önemli anormallikleri önler. Bu nedenle, ileri derecede aort stenozu veya aort yetmezliği sıklıkla kişide ağır bir kalp hastası olduğunu bilmeden önce oluşur (aort stenozunda sol ventrikül sistolik basıncı 200 mm Hg kadar yüksek olabilir veya aort yetmezliğinde sol ventrikül atım hacmi normalin iki katı kadar olabilir).

Aort kapağı lezyonlarında kritik bir evreden sonra, sol ventrikül nihayet iş yükünü karşılayamaz hale gelir. Sonuç olarak, sol ventrikül genişler ve kalp debisi düşmeye başlar. Kan zayıflamış sol ventrikülün gerisinde sol atriyum ve akciğerlerde eşzamanlı olarak göllenmeye başlar. Sol atriyum basıncı giderek yükselir ve ortalama sol atriyum basıncı 25-40 mm Hg üzerine çıktığı zaman Bölüm 38'de detaylı olarak tartışılacağı şekilde akciğerlerde ciddi ödem görülür.

Mitral Stenozu ve Mitral Yetmezliğinin Dinamiği

Mitral stenozunda, sol atriyumdan sol ventriküle kan akımı engellenmiştir. Mitral yetmezliğinde diyastolde sol

ventriküle dolan kanın çoğu, sistol sırasında aorta pompalanacağı yerde sol atriyumuna geri kaçır. Bu nedenle, her iki koşul kanın sol atriyumdan sol ventriküle net hareketini azaltır.

Mitral Kapak Hastalığında Pulmoner Ödem. Kanın sol atriyumda birikmesi, sol atriyum basıncında ilerleyici artışa neden olur. Bu da ağır akciğer ödemi gelişimi ile sonuçlanır. Genellikle, ortalama sol atriyum basıncı 25 mm Hg üzerine yükselinceye kadar ve bazen de 40 mm Hg'ya kadar ölümcül ödem oluşmaz. Çünkü akciğerlerin lenfatik damarları birçok kat genişleyerek sıvıyı akciğer dokusundan hızla uzaklaştırabilirler.

Sol Atriyumun Genişlemesi ve Atriyum Fibrilasyonu. Mitral kapak hastalığında da yüksek sol atriyum basıncı sol atriyumun gittikçe genişlemesine neden olur. Bu da uyarıcı elektriksel kalp uyarısının atriyum duvarında kat etmesi gereken mesafeyi artırır. Bu yol sonuçta o kadar uzayabilir ki Bölüm 13'te tartışıldığı gibi, uyarıcı sinyalin *döngüsel hareketinin* gelişimi için yatkınlık yaratır. Bu nedenle, mitral kapak hastalığının geç evrelerinde, özellikle mitral stenozunda çoğunlukla atriyum fibrilasyonu olur. Bu durum kalbin pompalama etkinliğini daha da azaltır ve kalp yetmezliğini daha da ağırlaştırır.

Mitral Kapak Hastalığının Erken Evrelerinde Kompansasyon. Aort kapağı hastalığında ve doğumsal kalp hastalıklarının birçok tipinde olduğu gibi mitral kapak hastalığında da esas olarak böbreklerden tuz ve su atılmasındaki azalmaya bağlı olarak kan hacmi artar. Bu artan kan hacmi kalbe venöz dönüşü artırarak kalbin güçsüzlüğünün etkisinin kompensasyonuna yardım eder. Bu nedenle kompensasyon sonrası, sol atriyum basıncının yükselmesine rağmen kalp debisinde mitral kapak hastalığının son dönemlerine kadar çok az düzeyde düşme olur.

Sol atriyum basıncı yükseldikçe kan akciğerlerde göllenmeye başlar. Göllenme sonuçta pulmoner artere kadar ulaşır. Ayrıca, akciğerlerde gelişen ödem pulmoner arteriyollerinde daralmaya neden olur. Bu iki etki birlikte sistolik pulmoner arter basıncını ve sağ ventrikül basıncını bazen normalin iki katı kadar bir değer olan 60 mm Hg'ya kadar yükseltir. Bu da, kalbin artmış iş yükünü kısmen kompanse eden sağ kalp hipertrofisine yol açar.

Kapak Lezyonu Olan Hastalarda Egzersiz Sırasındaki Dolaşım Dinamiği

Egzersiz sırasında büyük miktarda venöz kan periferik dolaşımdan kalbe döner. Bu nedenle, kalp kapak hastalıklarının farklı tiplerinde oluşan tüm dinamik anormallikleri ileri derecede şiddetlenir. İstirahat halinde semptom vermeyen orta derecede kapak hastalığında bile ağır egzersiz sırasında sıklıkla ciddi semptomlar gelişir. Ör-

neğin, aort kapağı lezyonu olan hastalarda egzersiz akut sol ventrikül yetersizliğine ve onu izleyen *akut akciğer ödemi*ne yol açabilir. Yine, mitral kapak hastalıklarında, egzersiz, akciğerlerde kanın aşırı derecede göllenmesine neden olabilir ve 10 dakika gibi kısa bir süre içinde ağır hatta ölümcül akciğer ödemi gelişebilir.

Hafif ile orta derecede kapak hastalığı olan olgularda bile, kapak işlev bozukluğunun şiddeti ile orantılı olarak hastanın *kalp yedeği* azalır, egzersiz sırasında kalp debisi gerektiği kadar artmaz. Bu nedenle, kas kan akımındaki artışın çok yetersiz oluşuna bağlı olarak vücut kasları hızla yorulurlar.

Doğumsal Kalp Bozukluklarında Anormal Dolaşım Dinamiği

Nadir olarak, kalp ve ilişkili kan damarları fetal yaşam sırasında anormal gelişme gösterebilir. Bu bozukluğa *doğumsal anomali* denir. Kalp ve ilişkili kan damarlarının doğumsal anomalilerinin başlıca üç tipi vardır: (1) Kalpte kan akımı kanallarının bazı noktalarında ya da ilgili büyük damarlarda stenoz; (2) kanın sol kalp veya aorttan geriye sağ kalbe veya pulmoner artere geçişine yol açan bir anomali. Böylece sistemik dolaşıma kan akımı yetersiz olur ve buna *soldan sağa şant* denir ve (3) kanın sağ kalpten doğrudan sol kalbe geçişine neden olan bir anomali. Bu durumda akciğerlerde kan akımı zayıflar ve buna da *sağdan sola şant* denir.

Farklı daraltıcı lezyonların etkilerini anlamak kolaydır. Örneğin, *doğumsal aort kapağı stenozu*, diğer kapak lezyonlarıyla oluşan aort kapağı darlıkları ile aynı dinamik etkilere sahiptir. Şiddetli akciğer ödemi gelişiminde eğilime ve kalp debisi azalmasına yol açar.

Doğumsal darlığın diğer bir tipi *aort koarktasyonu*'dur. Bu anomali çoğunlukla diyafram düzeyine yakın oluşur. Bu durum Bölüm 19'da tartışıldığı gibi, vücudun aşağı kesimine doğru olan kan akımına karşı koarktasyonun oluşturduğu büyük direnç nedeniyle vücudun üst kısmındaki (koarktasyon seviyesinin üzeri) arter basıncının aşağı vücut kesimindeki basınçtan çok daha yüksek olmasına neden olur; koarktasyon civarında kanın bir kısmı küçük kollateral arterler yoluyla geçmek zorundadır.

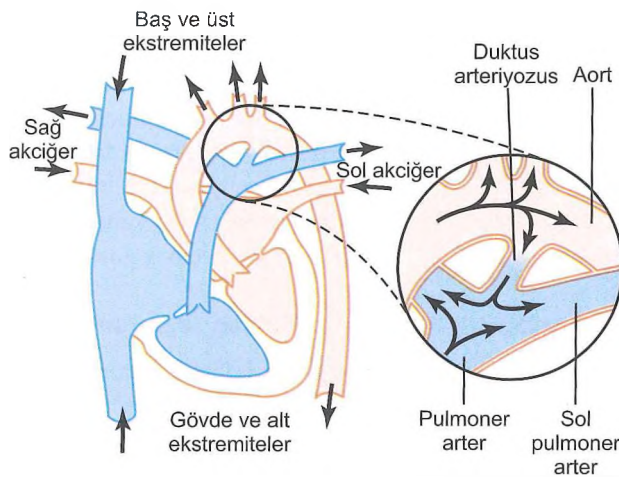
Patent Duktus Arteriyozus-Soldan Sağa Şant

Fetal yaşam sırasında akciğerler kollabe durumdadır ve alveolleri kollabe eden akciğer elastik baskısı (kompresyonu) kan damarlarının da kollabe halde kalmasını sağlar. Bu nedenle, akciğerlerde kan akımına karşı direnç o kadar büyüktür ki, fetüste pulmoner arter basıncı yüksektir. Ayrıca, aorttan plasentanın büyük damarlarına doğru kan akımına karşı direnç düşük olduğundan, fetüsün aortundaki basınç normalden –gerçekte pulmoner

arterdekinden– daha düşüktür. Bu durum hemen bütün pulmoner arter kanının akciğerlere değil, fetüste pulmoner arteri aort ile birleştiren özel bir arter olan *duktus arteriyozus* yoluyla akmasına neden olur (Şekil 23-4). Bu, kanın akciğerlere gitmeden fetüsün sistemik arterlerinde hızlı dolaşımını sağlar. Bu şekilde kanın akciğerlerden geçmemesi fetüs için tehlike yaratmaz. Çünkü fetüste kan annenin plasentasında oksijenlenir.

Doğumdan Sonra Duktus Arteriyozusun Kapanması. Bebek doğar doğmaz solumaya başlayınca akciğerler hava ile şişer; yalnızca alveoller hava ile dolmakla kalmaz, pulmoner damar yatağı boyunca kan akımına karşı direnç de aşırı şekilde azalır ve pulmoner arter basıncı düşer. Aynı zamanda, plaseenta yoluyla kan akımının aniden kesilmesi nedeniyle aort basıncı yükselir. Böylece, aort basıncı yükselirken pulmoner arter basıncı düşer. Sonuç olarak, duktus arteriyozus aracılığıyla kan atımı doğumda aniden kesilir, kan duktus boyunca aorttan geriye pulmoner artere doğru akmaya başlar. Kandaki bu yeni geriye akma durumu bebeklerin çoğunda birkaç saatle birkaç gün içinde duktus arteriyozusun kapanmasına neden olur ve duktus arteriyozus yoluyla kan akımı devam etmez. Duktusun kapanmasında aort kanının oksijen konsantrasyonunun fetal yaşam sırasında duktustan geçen pulmoner arter kanına göre iki kat daha fazla oluşunun rol oynadığına inanılmaktadır. Oksijen olasılıkla duktus duvarındaki kasın kasılmasına neden olur. Bu konu Bölüm 83’de tekrar tartışılacaktır.

Ne yazık ki, yaklaşık her 5500 bebekten 1’inde duktus kapanmaz. *Patent duktus arteriyozus* denilen bu durum Şekil 23-4’de gösterilmiştir.



Şekil 23-4 Patent duktus arteriyozus. Mavi renkli venöz kanın dolaşımının farklı noktalarında oksijenlenmiş kana değişimini göstermektedir. Sağdaki şekil kanın aorttan pulmoner artere ve daha sonra da akciğerlere ikinci bir kez geri akışını göstermektedir.

Kalıcı Patent Duktusta Dolaşım Dinamiği. Yeni doğanın yaşamının ilk aylarında patent duktus genellikle ciddi anormal bir işleve neden olmaz. Fakat çocuk büyüdükçe, aorttaki yüksek basınç ve pulmoner arterdeki düşük basınç arasındaki fark giderek artar ve aorttan pulmoner artere doğru geriye kan akımı da artar. Yine yüksek aort basıncı genellikle kısmen açık olan duktusun çapının zamanla artmasına neden olur ve durumu daha da kötüleştirir.

Akciğerlerde Tekrarlayan Dolaşım. Patent duktuslu daha büyük çocuklarda aort kanının yarısı ile üçte ikisi duktus yoluyla geriye doğru pulmoner artere akar. Daha sonra akciğerlerden geçerek sol ventriküle ve aorta gelir. Akciğerler ve sol kalp arasındaki bu dolaşım sistemik dolaşımdaki bir tura karşılık iki ya da daha fazla tekrarlanmaktadır. Bu kişilerde *siyanoz, kalp yetmezliğinin veya pulmoner konjesyonun geliştiği yaşamın sonraki dönemlerine kadar görülmez*. Gerçekten de, yaşamın erken döneminde kanın akciğerlerden geçişi tekrarlandığından arter kanı normalden daha iyi oksijenlenir.

Azalmış Kalp ve Solunum Yedeği. Patent duktus arteriyozusun hastalar üzerindeki başlıca etkileri kalp ve solunum yedeklerinde azalmadır. Sol ventrikül normal kalp debisinin iki katını ya da daha fazlasını pompalamaktadır ve kalp hipertrofisinden sonra pompalayabildiği en yüksek miktar normalin dört ila yedi katı kadardır. Bu nedenle, egzersiz sırasında vücudun geri kalan kısmına net kan akımı asla şiddetli aktivitenin gerektirdiği düzeye çıkamaz. Orta derecede egzersizle bile kişi halsiz kalır ve hatta geçici kalp yetmezliği sonucu bayılabilir.

Akciğerlerde aşırı kan akımı sonucu pulmoner damarlarda oluşan yüksek basınçlar çoğunlukla pulmoner konjesyon ve pulmoner ödeme yol açar. Kalp üzerindeki aşırı yükün sonucu olarak ve özellikle yaşla birlikte pulmoner konjesyonun giderek artması nedeniyle düzeltilmemiş patent duktuslu hastaların çoğu 20-40 yaşları arasında kalp hastalığından ölürlere.

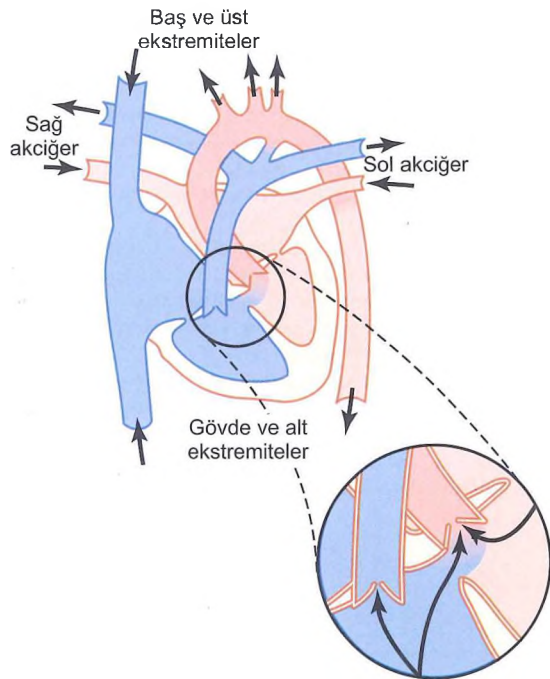
Kalp Sesleri: Makinamsı Üfürüm. Patent duktus arteriyozuslu yeni doğan bir bebekte, bazen duktus yoluyla ters kan akımı miktarının bir kalp üfürümünü oluşturmak için yetersiz olabilmesi nedeniyle anormal kalp sesleri duyulmaz. Ancak bebek büyüyüp 1-3 yaşlarına ulaştığında göğüste pulmoner odakta, Şekil 23-3 kayıt F’de görüldüğü şekilde çok şiddetli, gürültülü bir üfürüm duyulmaya başlar. Bu ses sistol sırasında aort basıncı yükseldiği zaman daha da şiddetlidir, diyastolde aort basıncı düştüğünde şiddeti çok azalır. Öyle ki her kalp atımı ile şiddetlenip zayıflayan bu üfürüme *makınamsı üfürüm* denir.

Cerrahi Tedavi. Patent duktus arteriyozusun cerrahi tedavisi çok basittir; bütün işlem patent duktusun bağlanması ya da kesilip iki ucunun dikilmesi şeklindedir. Gerçekten de, bu işlem şimdiye kadar yapılan başarılı kalp ameliyatlarının ilklerindendir.

Fallot Tetralojisi - Sağdan Sola Şant

Fallot tetralojisi Şekil 23-5'te görülmektedir. En sık rastlanan "mavi bebek" nedenidir. Kanın çoğu akciğerlerden geçmez, bu nedenle aort kanı başlıca oksijenlenmemiş venöz kandır. Bu durumda eşzamanlı olarak dört anormallik görülür:

1. Aort sol ventrikül yerine sağ ventrikülden çıkar veya Şekil 23-5'te gösterildiği gibi septumdaki bir açıklık üzerinde, her iki ventrikülden kan alacak şekilde yerleşiktir.
2. Pulmoner arter dardır, böylece normal kan miktarından çok daha azı sağ ventrikülden akciğerlere geçer; bunun yerine kanın çoğu akciğerlere uğramadan aorta geçer.
3. Kan sol ventrikülden ya ventriküldeki bir septal defekt yoluyla sağ ventriküle ve oradan da aorta geçer, ya da doğrudan bu delik üzerine oturmuş olan aorta geçer.
4. Sağ kalp büyük miktarda kanı aorttaki yüksek basınca karşı pompalamak zorunda kaldığından kas yapısı büyük oranda gelişerek sağ ventrikülün büyümesine neden olur.



Şekil 23-5 Fallot tetralojisi. Mavi renkli venöz kanın büyük bir bölümünün akciğerlerden geçmeden sağ ventrikülden aorta geçtiğini göstermektedir.

Anormal Dolaşım Dinamiği. Fallot tetralojisinin yol açtığı en büyük fizyolojik güçlüğün, kanın şant yaparak oksijenlenmeden akciğeri atlaması olduğu kolayca anlaşılmaktadır. Kalbe dönen venöz kanın yüzde 75 kadarı oksijenlenmeden sağ ventrikülden doğrudan aorta geçer.

Fallot tetralojisi tanısı genellikle şu bulgulara dayanır: (1) bebeğin *siyanotik* (mavi) oluşu, (2) bir kateter aracılığı ile sağ ventrikülden kaydedilen basıncın yüksek oluşu, (3) kalbin radyolojik görüntüsünde genişlemiş sağ ventrikülü gösteren karakteristik değişiklikler ve (4) ventriküller arası septal delik içinden geçerek üzerindeki aorta olan anormal kan akımını, buna karşın daralmış pulmoner arterden geçen azalmış kan akımını gösteren anjiyogramlar (x-ışını görüntüleri).

Cerrahi Tedavi. Fallot tetralojisi çoğunlukla cerrahi olarak başarıyla tedavi edilmektedir. Uygulanan işlem pulmoner darlığın açılması, septal defektin kapatılması ve aort olan kan akım yolunun düzeltilmesidir. Sadece 3-4 yıllık ortalama yaşam süresi başarılı bir cerrahi girişimle 50 yıl ya da daha uzun sürelere çıkar.

Doğumsal Anomalilerin Nedeni

Doğumsal kalp hastalığı her 1000 canlı doğumun yaklaşık sekizinde oluşan nadir olmayan bir durumdur. Doğumsal kalp bozukluğunun en yaygın nedenlerinden biri, gebeliğin ilk trimesterinde, fetus kalbi oluşurken annede bir virüs enfeksiyonu olmasıdır. Bu dönemde annenin kızamıkçık geçirmesi bozukluğa eğilim yaratır; bu nedenle, jinekologlar ilk trimesterdeki kızamıkçık enfeksiyonunda gebeliğin sona erdirilmesini tavsiye edebilirler.

Kalbin bazı doğumsal bozuklukları kalıtsaldır. Çünkü aynı bozukluk tek yumurta ikizlerinde ve birbirlerini izleyen kuşaklarda görülür. Cerrahi olarak tedavi edilmiş doğumsal kalp hastalarının çocuklarında doğumsal kalp hastalığı bulunma olasılığı diğer çocuklardan 10 kat daha fazladır. Doğumsal kalp bozukluklarına çoğunlukla vücuttaki diğer doğumsal bozukluklar da eşlik eder.

Kalp Cerrahisi Sırasında Vücut Dışı Dolaşımın Kullanılması

Kalp çalışmakta iken kalp içi kusurlarını tamir etmek hemen hemen olanaksızdır. Bu nedenle, operasyon sırasında kalp ve akciğerlerin yerini almak üzere çeşitli tipte yapay *kalp-akciğer makineleri* geliştirilmiştir. Böyle bir sisteme *vücut dışı (ekstrakorporal) dolaşım* adı verilir. Sistem başlıca bir pompa ve bir oksijenleme düzeneğinden oluşur. Kanda hemolize neden olmayan herhangi bir pompa tipi uygun olabilir.

Kanın oksijenlenmesi için uygulanan prensipler arasında (1) kandan oksijen kabarcıkları geçirmek ve sonra

kanı hastaya geri vermeden önce bu kabarcıkları uzaklaştırmak, (2) kanı oksijen içindeki geniş plastik bir yüzey üzerinde aşağıya doğru damla damla geçirmek, (3) kanı dönen disklerin yüzeyinden geçirmek ve (4) kanı oksijen ve karbondioksitide geçirgen olan ince zarlar arasından veya ince tüplerden geçirmek yer alır.

Çeşitli sistemler, kanın hemolizi, kanda küçük pıhtıların oluşması, küçük oksijen kabarcıkları veya köpük oluşmasını önleyici ajanın küçük embolilerinin hastanın arterlerinden geçmesi olasılığını içeren birçok güçlükler taşımaktadır. Büyük miktarda kanın bütün sistemden geçmesinin gerekli oluşu, uygun miktarda oksijenlenmenin sağlanamaması ve kanın pıhtılaşmasını önlemek için sistemde heparin kullanılmasının gerekliliği, heparinin ise cerrahi girişim sırasında yeterli hemostazı engellemesi, sistemlerin taşıdığı sakıncalardandır. Ancak, bütün bu güçlükler rağmen, uzmanların ellerinde, hastalar birçok saat yapay kalp-akciğer makinalarına bağlı kalabilmekte, kalp içinde girişimler yapılmaktadır.

Kalp Kapağı ve Doğumsal Kalp Hastalıklarında Kalp Hipertrofisi

Kalp kasının hipertrofisi, artmış iş yüküne karşı kalbin adaptasyonunu sağlayan en önemli mekanizmalardan biridir. Bu yükler kalp kasının artan basınca veya pompalanması gereken artmış kalp debisine karşı kasılma zorunluluğudur. Bazı araştırmacılar kalp kasının kasılma gücündeki artışın hipertrofiye yol açtığına inanırken diğerleri ise kasta metabolizma hızı artışının birincil uyarı olduğunu kabul etmektedirler. Bu görüşlerden hangisinin doğru olduğuna bakmaksızın, kalbin her bölmesindeki hipertrofinin yaklaşık ne kadar olduğu, ventrikül debisi ile ventrikülün iş yaparak yenmesi gereken basınç çarpılarak hesaplanabilir. Böylece hipertrofi kalp kapağı ve doğumsal hastalık tiplerinin çoğunda oluşur ve bazen kalp ağırlığının normal değeri olan 300 gram yerine 800 grama kadar çıkmasına neden olur.

Kalp Hipertrofisinin Geç Evrelerinin Zararlı Etkileri.

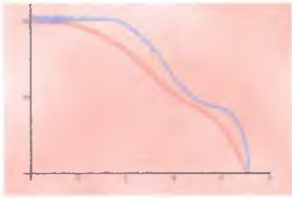
Kalp hipertrofisinin en yaygın nedeni hipertansiyon olmasına rağmen, kapak hastalıkları ve doğumsal hastalıkları da içeren bütün kalp hastalıkları kalbin genişlemesini uyandırabilir.

“Fizyolojik” kalp hipertrofisi genellikle artmış iş yüküne kalbin bir kompensasyon cevabı olarak değerlendirilir ve çoğu zaman kalp pompa etkinliğini bozan anormalliklere karşı kalp debisinin sürdürülmesinde yararlıdır. Bununla birlikte, aşırı derecede hipertrofi kalp yetmezliğine yol açabilir. Bunun nedenlerinden biri, koroner damarlanma kalp kütesindeki artış oranında artmaz. İkinci neden, sıklıkla koroner kan akımının zayıfladığı yerlerde dejenere olan kas liflerinin fibroz dokuya dönüşmesiyle özellikle subendokardiyal kasta fibroz gelişimidir. Koroner kan akımına göre kalp kütesindeki orantısız artış nedeniyle kalp kası hipertrofileri ve koroner kan akımı yetersizliği oluşabileceğinden göreceli iskemi gelişebilir. Bu nedenle, anjinal ağrı sıklıkla kapak hastalıklarına ve doğumsal kalp hastalıklarına bağlı kalp hipertrofilerine eşlik eder. Kalp büyümesi de kalp işlevinin daha fazla bozulmasına ve fibrilasyona bağlı ani ölüme yol açabilen aritmilerin gelişme riskinde artış ile ilişkilidir.

Kaynaklar

- Baunwald E, Seidman CE, Sigwart U: Contemporary evaluation and management of hypertrophic cardiomyopathy, *Circulation* 106:1312, 2002.
- Carabello BA: The current therapy for mitral regurgitation, *J Am Coll Cardiol* 52:319, 2008.
- Dal-Bianco JP, Khandheria BK, Mookadam F, et al: Management of asymptomatic severe aortic stenosis, *J Am Coll Cardiol* 52:1279, 2008.
- Dorn GW 2nd: The fuzzy logic of physiological cardiac hypertrophy, *Hypertension* 49:962, 2007.
- Hoffman JJ, Kaplan S: The incidence of congenital heart disease, *J Am Coll Cardiol* 39:1890, 2002.
- Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, et al: Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics, *Circulation* 115:2995, 2007.
- Maron BJ: Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review, *JAMA* 287:1308, 2002.
- McDonald M, Currie BJ, Carapetis JR: Acute rheumatic fever: a chink in the chain that links the heart to the throat? *Lancet Infect Dis* 4:240, 2004.
- Nishimura RA, Holmes DR Jr: Clinical practice: hypertrophic obstructive cardiomyopathy, *N Engl J Med* 350:1320, 2004.
- Reimold SC, Rutherford JD: Clinical practice: valvular heart disease in pregnancy, *N Engl J Med* 349:52, 2003.
- Rhodes JF, Hijazi ZM, Sommer RJ: Pathophysiology of congenital heart disease in the adult, part II. Simple obstructive lesions, *Circulation* 117:1228, 2008.
- Schoen FJ: Evolving concepts of cardiac valve dynamics: the continuum of development, functional structure, pathobiology, and tissue engineering, *Circulation* 118:1864, 2008.
- Sommer RJ, Hijazi ZM, Rhodes JF Jr: Pathophysiology of congenital heart disease in the adult: part I: shunt lesions, *Circulation* 117:1090, 2008.
- Sommer RJ, Hijazi ZM, Rhodes JF: Pathophysiology of congenital heart disease in the adult: part III: complex congenital heart disease, *Circulation* 117:1340, 2008.

Dolaşım Şoku ve Tedavisi



Dolaşım şoku, özellikle doku hücrelerine oksijen ve diğer besin maddelerinin taşınması çok azaldığı için vücut dokularında hasarlanmalara neden olabilecek boyutta vücudun her

tarafında genel bir kan akımı yetersizliği anlamına gelir. Kardiyovasküler sistemin kendisi bile—kalp kası, kan damarlarının duvarları, vazomotor sistem ve diğer dolaşım sistemi bölümleri—hasarlanmaya başlar, böylece şok, bir kere başlayınca, ilerleyici olarak kötüleşme eğilimi gösterir.

Şokun Fizyolojik Nedenleri

Azalmış Kalp Debisine Bağlı Dolaşım Şoku

Şok genellikle kalp debisi yetersizliğinden kaynaklanır. Bu nedenle, kalp debisini normalin oldukça altına düşüren herhangi bir durum büyük ihtimalle dolaşım şokuna yol açacaktır. İki tip faktör kalp debisini ciddi ölçüde azaltabilir:

1. *Kalbin kan pompalama yeteneğini azaltan kalp anormallikleri.* Bunlar arasında özellikle miyokard enfarktüsü ve ayrıca kalbin toksik durumları, ciddi kalp kağı işlev bozuklukları, kalp aritmileri ve diğer durumlar yer alır. Kalbin pompalama gücünde azalmadan dolayı ortaya çıkan dolaşım şokuna *kardiyojenik şok* denilir. Bu konu, kardiyojenik şok geçiren insanların yüzde 70 kadarının yaşamlarını sürdüremediklerine dikkat çekilen Bölüm 22'de detaylı olarak tartışılmıştır.
2. *Venöz dönüşü azaltan faktörler de* kalp debisini azaltır. Çünkü kalp, içine akmayan kanı pompalayamaz. Azalmış venöz dönüşün en yaygın nedeni *kan hacminde azalmadır*. Bununla birlikte, venöz dönüşü azaltan diğer nedenler; özellikle venöz kan depolarında görülen *vasküler tonüste azalma* veya dolaşımın bir noktasında, özellikle kalbe venöz dönüş yolunda, *kan akımının tıkanması* olabilir.

Kalp Debisinde Azalmaya Bağlı Olmayan Dolaşım Şoku

Bazen kalp debisi normal veya normalden fazla olduğu halde kişi dolaşım şokundadır. Bunun nedenleri 1) *normal kalp debisinin bile yetersiz kalabileceği aşırı metabolizma hızı* veya 2) *anormal doku perfüzyonudur*. Bu durumda kalp debisinin çoğu, yerel dokuları besleyen damarların dışındaki damarlar boyunca ilerler.

Şokun özgül nedenleri bu bölümde daha sonra tartışılacaktır. Şimdilik önemli olan, tüm nedenlerin *kritik doku ve organlara yetersiz besin maddesi taşınmasına* ve ayrıca dokulardan hücrel atıkların yetersiz ölçüde temizlenmesine yol açacaklarını dikkate almaktır.

Dolaşım Şokunda Arter Basıncına Ne Olur?

Birçok hekimin düşüncesine göre, arter basıncı seviyesi dolaşım işlevi yeterliliğinin başlıca ölçütüdür. Bununla birlikte, arter basıncı sık sık ciddi derecede yanıltıcı olabilir. Kimi zaman bir kişi şiddetli şokta olabilir ve yine de basıncın düşmesini önleyen güçlü sinirsel refleksler sayesinde hemen hemen normal arter basıncına sahiptir. Bazen de arter basıncı normalin yarısına düşse bile kişi halen normal doku perfüzyonuna sahiptir ve şokta değildir.

Şokun çoğu tipinde, özellikle şiddetli kan kaybına bağlı şokta, arteriyel kan basıncı kalp debisiyle birlikte aynı zamanda azalır. Kan basıncındaki bu azalma genellikle kalp debisindeki azalma kadar değildir.

Dolaşım Şokunun Sonucu Doku Hasarıdır

Dolaşım şokunun şiddeti bir kere kritik bir seviyeye gelince, şoku başlatan nedene bağlı olmaksızın, *şokun kendisi daha fazla şoka yol açar*. Yani, yetersiz kan akımı kalp ve dolaşım sisteminin kendisini de içeren vücut dokularının hasarlanmaya başlamasına neden olur. Bu durum kalp debisinde daha da fazla azalmaya neden olur ve ilerleyici olarak artan dolaşım şoku, daha az yeterli doku perfüzyonu, daha fazla şok ve ölüme kadar giden diğer olaylar ile birlikte olan bir kısır döngüye yol açar. Özellikle ilgilenmemiz gereken dolaşım şokunun bu geç

evresidir; çünkü, uygun fizyolojik tedavi ile ölüme doğru hızlı kayış geri çevrilebilir.

Şokun Evreleri

Dolaşım şokunun özellikleri şiddetinin farklı dereceleri ile değiştiği için şok aşağıdaki üç esas evreye ayrılır:

1. *İlerleyici olmayan evre* (bazen *kompanse evre* olarak da adlandırılır), dışarıdan tedaviye gerek duyulmadan, dolaşımın normal kompensatuvar mekanizmalarının sonuçta tam iyileşmeye yol açtığı evredir.
2. *İlerleyici evre*, tedavi edilmediğinde sürekli olarak kötüleşen ve ölüme kadar giden evredir.
3. *Geri dönüşümsüz evre*, bir an için kişi hala yaşıyor bile olsa, şokun, bilinen bütün tedavi yöntemlerinin kişinin hayatını kurtarmaya yetmediği seviyeye kadar ilerlediği evredir.

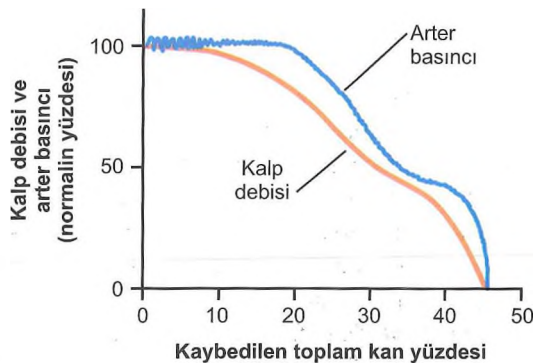
Şimdi, temel prensipleri gösterdiği için kan hacminde azalma nedeniyle olan dolaşım şokunun evrelerini tartışalım. Daha sonra diğer nedenlerden kaynaklanan şokun özel karakteristiklerini değerlendireceğiz.

Hipovoleminin Neden Olduğu Şok—Hemorajik Şok

Hipovolemi, azalmış kan hacmi anlamına gelir. Hemoraji hipovolemik şokun en yaygın sebebidir. Hemoraji, *dolaşımın doluş basıncını* azaltır ve sonuç olarak venöz dönüşü azaltır. Bunun sonucunda, kalp debisi normalin altına düşer ve şok ortaya çıkabilir.

Kanama Hacminin Kalp Debisi ve Arter Basıncı ile İlişkisi

Şekil 24-1, dolaşım sisteminden yaklaşık 30 dakikalık bir süre boyunca kanın uzaklaştırılmasının kalp debisi ve arter basıncı üzerine olan yaklaşık etkilerini göstermektedir. Toplam kan hacminin yüzde 10 kadarı ya arter basıncına ya da kalp debisine hemen hemen etki etmeksizin alınabilir, ancak daha fazla kan kaybı genellikle önce kalp debisini



Şekil 24-1 Kanamanın kalp debisi ve arter basıncı üzerine etkisi.

ve sonra arter basıncını düşürür. Toplam kan hacminin yüzde 40-45'i alındığı zaman her ikisi de sıfıra düşer.

Şokta Sempatik Refleks Kompansasyonları—Arter Basıncının Sürdürülmesinde Özel Önemleri. Kanamadan sonra arter basıncındaki azalma, torakstaki pulmoner arter ve venlerin basınçlarındaki azalmalar ile birlikte güçlü sempatik reflekslere neden olur (Bölüm 18'de açıklandığı gibi, bu refleksler esas olarak arteriyel baroreseptörler ve diğer vasküler gerim reseptörleri tarafından başlatılır). Bu refleksler, çoğu vücut dokularında sempatik vazokonstriktör sistemi uyarırlar ve bu durum üç önemli etkiyle sonuçlanır: (1) Sistemik dolaşımın çoğu kısımlarında arteriyoller daralır, böylece toplam perifer direnci artar. (2) Venler ve venöz depolar daralır, böylece azalmış kan hacmine rağmen yeterli venöz dönüşün sürdürülmesine yardımcı olunur. (3) Kalp aktivitesi belirgin olarak artar, bazen kalp hızı 72 atım/dak olan normal değerinden 160-180 atım/dak'ya kadar yükselir.

Sempatik Sinir Reflekslerinin Önemi. Sempatik reflekslerin yokluğunda, 30 dakikalık süre boyunca, kan hacminin yalnızca yüzde 15-20'sinin kaybedilmesi kişinin ölümüne neden olabilir. Bu duruma zıt olarak, refleksler sağlam olduğu zaman kişi, yüzde 30-40'lık kan kaybına dayanabilir. Bu nedenle refleksler, ölüme yol açmaksızın kaybedilebilecek kan miktarını, yokluklarında olabileceğin yaklaşık olarak iki katına kadar artırır.

Arter Basıncının Sürdürülmesinde Sempatik Sinir Reflekslerinin Kalp Debisine Göre Daha Fazla Etkisi. Tekrar Şekil 24-1'e başvurursak, kanayan kişide arter basıncının kalp debisine göre daha uzun süre normal veya normale yakın seviyelerde tutulduğuna dikkat ediniz. Bunun nedeni, sempatik reflekslerin arter basıncının idamesinde kalp debisinininkine göre daha etkili olmasıdır. Sempatik refleksler, arter basıncını esas olarak toplam perifer direncini yükselterek artırır. Bunun kalp debisine faydalı bir etkisi yoktur; bununla birlikte, arter basıncının sürdürülmesindeki rollerine ek olarak, *venlerin sempatik daralması venöz dönüşün korunması ve kalp debisinin çok fazla düşmesinin önlenmesi için önemlidir.*

Özellikle ilginç olan, Şekil 24-1'in arter basıncı eğrisindeki 50 mm Hg civarında oluşan ikinci platodur. Bu, merkezi sinir sistemi iskemik yanıtının aktivasyonundan kaynaklanır. Bölüm 18'de tartışıldığı gibi, bu iskemik yanıt, beyin oksijen yokluğundan veya aşırı karbondioksit birikiminden zarar gördüğü zaman ortaya çıkar ve sempatik sistemin ileri derecede uyarılmasına neden olur. Merkezi sinir sistemi iskemik yanıtının bu etkisi, sempatik reflekslerin arter basıncının aşırı düşmesini önleyici girişimlerinde "son savunma hattı" olarak adlandırılabilir.

Koroner ve Serebral Kan Akımının Refleksler Tarafından Korunması. Azalan kalp debisinin varlığında bile arter basıncının normal düzeyde sürdürülmesinin özel önemi koroner ve serebral dolaşım sistemlerine olan

kan akımının korunmasıdır. Sempatik uyarılma ne se-rebral ne de kalp damarlarında önemli bir daralmaya yol açmaz. Buna ek olarak, her iki vasküler yatağın bölgesel kan akımı otoregülasyonu mükemmeldir ve arter basıncındaki orta derecede düşmelerin kendi kan akımını önemli ölçüde azaltmasını önler. Bu nedenle, esas olarak kalbe ve beyine olan kan akımı, arter basıncı yaklaşık 70 mm Hg'nın altına düşmediği sürece normal seviyelerde sürdürülür. Bu sırada vücudun bazı diğer alanlarına olan kan akımı vazokonstriksiyon nedeniyle normalin üçte biri ile dörtte biri arasında azalmış olabilir.

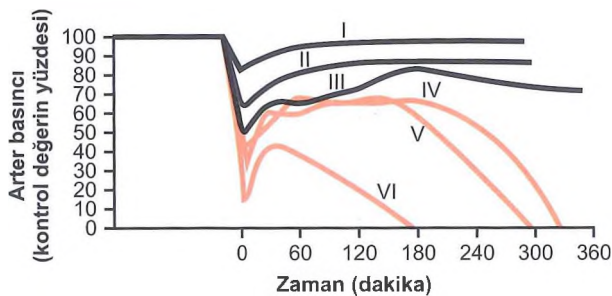
İlerleyici ve İlerleyici Olmayan Hemorajik Şok

Şekil 24-2, farklı derecelerde ani akut kanamanın arter basıncının seyri üzerine etkilerini gösteren bir deneyi göstermektedir. Bu deneyde hayvanlara anestezi verilmiş ve arter basınçları farklı seviyelere düşünceye kadar hızlıca kanatılmıştır. Basınçları ani olarak 45 mm Hg'ya kadar düşen fakat daha fazla düşmeyen hayvanların hepsi en sonunda iyileşmiştir (grup I, II ve III); eğer basınç çok hafifçe düşüyse iyileşme çok hızlı gerçekleşirken (grup I) fakat yaklaşık 45 mmHg seviyesine düşüyse iyileşme yavaşça olmuştur (grup III). Arter basıncı 45 mm Hg'nın altına düştüğü zaman (grup IV, V ve VI), her ne kadar hayvanların çoğu dolaşım sistemi ölüm aşamasına kadar hasarlanmadan önce saatlerce yaşamla ölüm arasında gidip geldiyse de, sonunda hepsi ölmüştür.

Bu deney, kanamanın derecesi belli kritik miktarın üzerinde olmadığı sürece dolaşım sisteminin iyileşebileceğini göstermektedir. Bu kritik eşik değerinin sadece birkaç mililitre kan kaybı ile geçilmesi ölümle yaşam arasında sonuçtaki farklılığı yaratır. Bu nedenle, belli bir kritik seviyenin ötesindeki kanama, şokun ilerleyici olmasına neden olur. Bu demektir ki, *şokun kendisi hala daha fazla şoka neden olur* ve bu durum sonunda dolaşımın hasarlanmasına yol açan kısır döngüye ve ölüme yol açar.

İlerleyici Olmayan Şok—Kompanse Şok

Eğer şok kendi ilerlemesine neden olacak kadar şiddetli değilse, kişi nihayetinde iyileşir. Bundan dolayı, şokun



Şekil 24-2 Köpeklerde farklı derecelerde akut kanama sonrası arter basıncının zaman içindeki seyri. Her eğri altı köpekten alınan sonuçların ortalamasını temsil etmektedir.

bu daha az derecesine *ilerleyici olmayan şok veya kompanse şok* denilir. Bu durum, sempatik reflekslerin ve diğer faktörlerin, dolaşımın daha fazla hasarlanmasını önlemeye yeterli olacak şekilde şoku kompanse ettiği anlamına gelir.

Bir kişinin orta dereceli şoktan iyileşmesini sağlayan faktörlerin hepsi kalp debisini ve arter basıncını normal seviyelerine geri döndürmeye çalışan, dolaşım sisteminin negatif geribildirim kontrol mekanizmalarıdır. Bunlar aşağıdakilerden oluşur:

1. *Baroreseptör refleksler*, dolaşımın güçlü sempatik uyarısını ortaya çıkarırlar.
2. *Merkezi sinir sistemi iskemik yanıtı*, vücut boyunca daha da güçlü sempatik uyarı oluşturur ancak arter basıncı 50 mm Hg'nın altına düşmedikçe uyarılmaz.
3. *Dolaşım sisteminin geri dönüşümlü stres gevşemesi*, kan damarlarının azalmış kan hacmi etrafında kasılmasını ve böylece elde bulunan kan hacminin dolaşımı daha yeterli doldurmasını sağlar.
4. *Böbreklerden renin salgılanmasında ve anjiyotensin II oluşumunda artış*, perifer arterlerini daraltır ve ayrıca böbreklerden su ve tuz atılmasının azalmaya neden olur, her ikisi de şokun ilerlemesinin önlenmesine yardımcı olur.
5. *Arka hipofiz bezinden vazopresin (antidiüretik hormon) salgılanmasında artma*, perifer arterlerin ve venleri daraltır ve böbreklerden büyük oranda su tutulmasını artırır.
6. *Adrenal medulladan epinefrin ve norepinefrin salgılanmasında artma*, perifer arterleri ve venleri daraltır ve kalp hızını artırır.
7. *Kan hacmini normale geri döndüren kompensatuvar mekanizmalar*, sindirim kanalından büyük miktarda sıvının emilimini, vücudun interstisyel alanlarından kan kapillerlerine sıvı emilimini, böbrekler tarafından su ve tuzun tutulmasını ve susama hissi ve tuz iştahının artması ile kişinin su içmeye ve uygunsa tuzlu besinler tüketmeye yönelmesini içerir.

Sempatik refleksler ve adrenal medulla tarafından artmış katekolamin salgılanması, kanamadan sonraki 30 saniye ve birkaç dakikada maksimum olarak harekete geçtikleri için iyileşmeye doğru hızlı yardım sağlarlar.

Anjiyotensin ve vazopresin mekanizmaları ve kan damarlarının ve venöz depoların kasılmasına neden olan ters stres-gevşemesi, hepsinin tam olarak yanıt vermesi 10 dakika ile 1 saat gerektirir. Fakat kan basıncının ve dolaşımın oluş basıncının artırılmasına ve böylece kanın kalbe geri dönüşünün artırılmasına çok büyük oranda yardım ederler.

Son olarak ağız yoluyla alma ve ek olarak daha fazla su ve tuzun emilimi ile birlikte interstisyel alandan ve sindirim kanalından sıvı emilimi ile kan hacminin yeniden düzenlenmesi 1 ile 48 saat arasında bir süre gerektirebilir. Fakat neticede iyileşme gerçekleşir ve şokun ilerleyici aşamaya girecek şekilde şiddetli hale gelmesi önlenir.

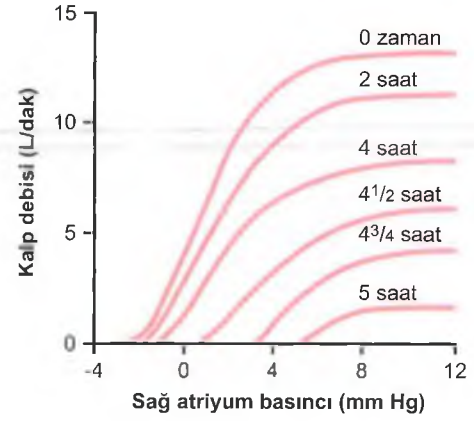
“İlerleyici Şoka” Kardiyovasküler İşlev Bozukluğunun Kısırdöngüsü Neden Olur

Şekil 24-3 şokta kalp debisini daha fazla baskılayan, böylece şokun ilerleyici hale gelmesine neden olan pozitif geribildirimlerin bir kısmını göstermektedir. Daha önemli geribildirimlerin bir kısmı aşağıdadır.

Kalbin zayıflaması. Arter basıncı yeterince düştüğü zaman, *koroner kan akımı miyokardın yeterli beslenmesi için gerekenin altına düşer*. Bu, kalp kasını zayıflatır ve böylece kalp debisi daha da fazla azalır. Böylece, şoku daha da şiddetli hale getiren pozitif geribildirim döngüsü gelişmiştir.

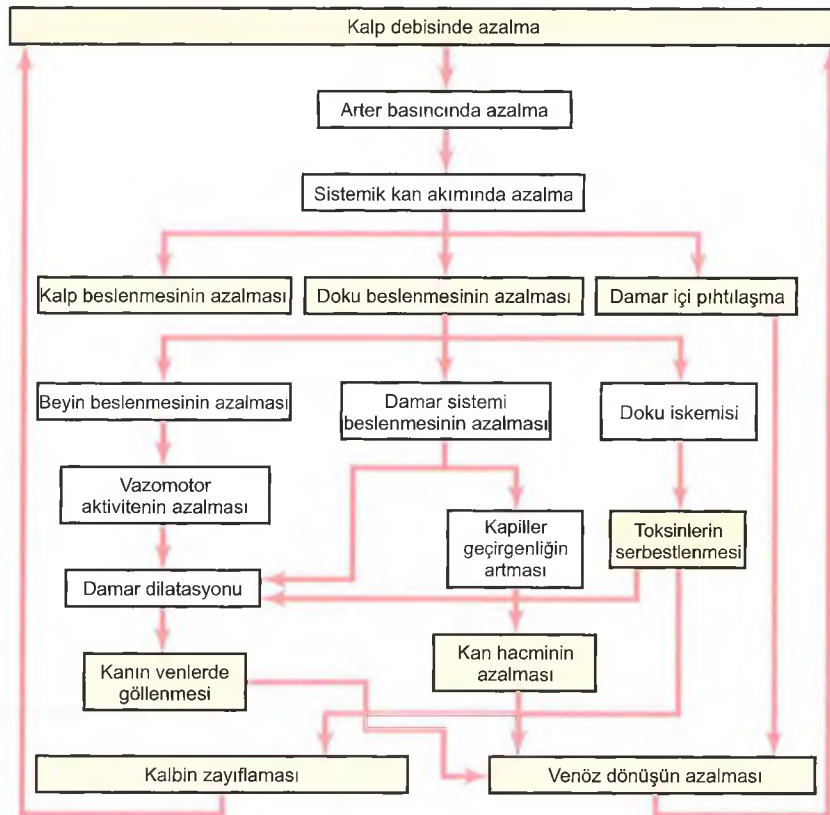
Şekil 24-4'te, deney hayvanlarındaki çalışmalardan insan kalbine uyarlanmış olan kalp debisi eğrileri, şokun başlangıcından sonraki farklı zamanlarda kalbin ilerleyici hasarını göstermektedir. Anestezi yapılmış bir köpek, arter basıncı 30 mm Hg'ya düşünceye kadar kanatılır veya daha fazla kanatılarak ya da gerektiğinde kan geri transfüzyon yapılarak bu basınç sürdürülmeye çalışılır. Şekildeki ikinci eğriye dikkat edersek, ilk iki saatte kalp işlevinde çok az bozulma görülürken, dördüncü saatte kalp işlevi yüzde 40 kadar ve sonra hızlıca, deneyin son saati boyunca (4 saatlik düşük koroner kan basıncından sonra) tamamen bozulmuştur.

Böylece ilerleyici şokun önemli özelliklerinden biri, hemorajik kaynaklı veya diğer nedenlerle olsun, kalbin neticedeki ilerleyici işlev bozukluğudur. Şokun erken evrele-



Şekil 24-4. Hemorajik şokun başlamasından sonraki farklı zamanlarda kalbin kalp debisi eğrileri. (Bu eğriler, Dr. J.W.Crowell tarafından gerçekleştirilmiş köpek deneylerinden elde edilen verilerin insan kalbine uyarlanmasıdır.)

rinde bu, kişinin durumunu çok az etkiler. Bunun sebebinin bir kısmı kalbin işlev bozukluğunun ilk saatlerde çok ciddi olmamasındandır; fakat daha da önemlisi kalbin, yeterli doku beslenmesi için vücuda gerekli olandan yüzde 300-400 daha fazlasını pompalamasını sağlayan çok büyük yedek güce sahip olmasındandır. Buna rağmen, şokun en son evrelerinde kalbin işlev bozukluğu olasılıkla şokun sonunda ölüme doğru ilerlemesinde en önemli faktördür.



Şekil 24-3. Şokun ilerlemesine yol açabilecek farklı “pozitif geribildirim” tipleri.

Vazomotor Yetmezlik. Şokun erken evrelerinde, çeşitli dolaşım refleksleri sempatik sinir sisteminin yoğun uyarılmasına neden olur. Daha önce tartışıldığı gibi bu, kalp debisindeki azalmanın gecikmesine ve özellikle arter basıncının azalmasının önlenmesine yarar. Bununla birlikte, bir noktada beyinin vazomotor merkezine gelen kan akımı azaldığı zaman merkez öylesine baskılanır ki o da giderek daha az aktif hale gelir ve sonuçta tamamen inaktifleşir. Örneğin, *beyin kan akımının tamamen durması* ilk 4 ile 8 dakika boyunca en yoğun sempatik uyarılara yol açarken 10 ile 15 dakikanın sonunda vazomotor merkez baskılanır ve daha fazla sempatik uyarı görülmez. Neyse ki şokun erken evrelerinde, eğer arter basıncı 30 mm Hg'nın üstünde kalırsa genellikle vazomotor merkez yetmezliğe düşmez.

Çok Küçük Damarların Blokajı-“Kanın Çamurlaşması”. Zamanla dolaşım sistemindeki çok küçük kan damarlarının çoğu tıkanır ve bu da şokun ilerlemesine neden olur. Bu tıkanmanın başlangıç sebebi mikrodamarlarda kan akımının ağır ilerlemesidir. Doku metabolizması düşük akıma rağmen devam ettiği için büyük miktarlarda asit-karbonik asit ve laktik asit- bölgesel kan damarlarına boşalmaya devam eder ve kanın bölgesel asiditesini büyük oranda artırır. Bu asit ve ek olarak iskemik dokulardan gelen yıkım ürünleri, çok küçük kan pıhtılarıyla sonuçlanan bölgesel kan aglütinasyonuna neden olarak küçük damarlarda çok küçük tıkaçlara yol açarlar. Damarlar tıkanmış hale gelme bile kan hücrelerinin bir diğerine yapışma eğiliminde artış, kanın mikrodamarlar boyunca akışını daha da zorlaştırarak *kanın çamurlaşması* diye adlandırılan durumu ortaya çıkarır.

Artmış Kapiller Geçirgenlik. Kapiller hipoksiden ve diğer besinlerin yokluğundan saatler sonra kapillerlerin geçirgenliği aşamalı olarak artar ve büyük miktarlarda sıvı dokuların içine sızmaya başlar. Bu durum kan hacmini daha da fazla azaltır. Sonuçta, kalp debisi de daha fazla azalarak şoku daha şiddetli yapar. Kapiller hipoksi, uzamış şokun ileri evrelerine kadar kapiller geçirgenlikte artışa neden olmaz.

İskemik Dokular Tarafından Toksinlerin Serbestlenmesi. Şok alanındaki araştırmaların tarihçesi boyunca, şokun dokuların histamin, serotonin ve doku enzimleri gibi dolaşım sisteminin daha ileri hasarlanmasına neden olan toksinleri serbestlemesine yol açtığı öne sürülmektedir. Deneyisel çalışmalar en azından bir toksinin, *endotoksinin*, bazı şok tiplerindeki önemini kanıtlamıştır.

Endotoksinin Neden Olduğu Kalp Zayıflaması. Endotoksin bağırsaklardaki ölü gram-negatif bakterilerden serbestlenir. Bağırsaklarda kan akımının azalması, sıklıkla bu toksik maddenin oluşumunun ve emiliminin artmasına neden olur. Dolaşımdaki toksin daha sonra, hücrelerin beslenmesinin yetersiz olmasına rağmen, hücresel metabolizmayı artırır; bunun da kalp kası üzerinde *kalbin zayıflamasına* yol açan özel bir etkisi vardır. Endotoksin, bu bölümde daha sonra tartışılacağı gibi şokun bazı tiplerinde, özellikle “septik şok”ta önemli bir role sahiptir.

Yaygın Hücresel Hasar. Şok şiddetli hale geldikçe tüm vücutta genel hücre harabiyetinin birçok belirtisi ortaya çıkar. Şekil 24-5'te görüldüğü gibi, özellikle etkilenen bir organ *karaciğerdir*. Bu, esas olarak, normalde yüksek metabolik hızı sahip karaciğer hücrelerini besleyecek yeterli besin maddesinin sağlanamaması nedeniyle, ayrıca kısmen de karaciğer hücrelerinin şokta oluşan bir vasküler toksine veya diğer anormal metabolik faktörlere maruz kalması nedeniyle.

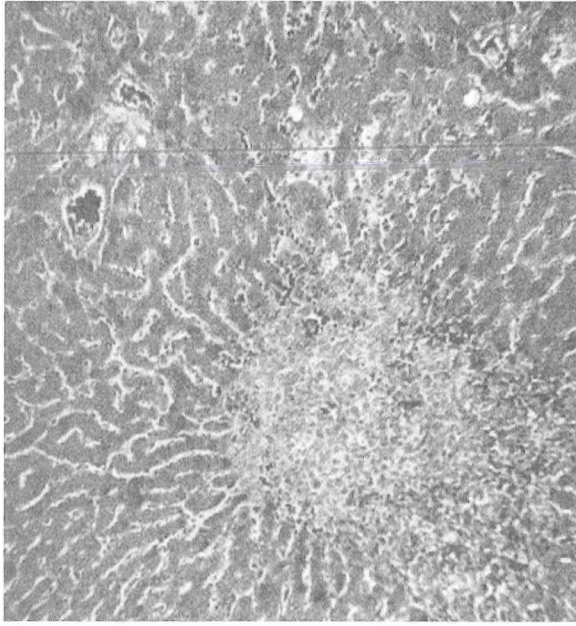
Vücut dokularının çoğunda olduğu bilinen hücresel hasarlayıcı etkiler arasında aşağıdakiler sıralanabilir:

1. Hücre zarından sodyum ve potasyumun aktif taşınması büyük oranda azalır. Sonuç olarak, hücre içinde sodyum ve klorür birikir; hücreden potasyum kaybı olur. Buna ek olarak, hücreler şişmeye başlar.
2. Karaciğer hücrelerinde ve vücudun diğer birçok dokusunda mitokondri aktivitesi ciddi şekilde bozulur.
3. Geniş doku alanlarındaki hücrelerde bulunan lizozomlar parçalanmaya başlar, hücre içine *hidrolazlar* serbestlenir ve hücre içi işlev bozukluğu daha fazla artar.
4. Glikoz gibi besinlerin hücresel metabolizmaları, şokun son evrelerinde, neticede ileri derecede baskılanır. Bazı hormonların etkileri de azalır. Örneğin, insülin etkisi neredeyse yüzde yüz baskılanır.

Bütün bu etkiler vücuttaki çok sayıda organın daha ileri derecede bozulmasına katkıda bulunur. Özellikle (1) *karaciğer*, birçok metabolik ve detoksifikasyon işlevlerinin bozulması ile; (2) *akciğerler*, sonunda pulmoner ödem gelişmesi ve kanın oksijenlenmesinde yetersizlikle; ve (3) *kalp*, böylece kasılabilirliğini daha fazla azaltarak etkilenmiş olur.

Ağır Şokta Doku Nekrozu - Farklı Organlarda Kan Akımındaki Değişkenlik Nedeniyle Yamalı Alanlar Şeklinde Nekroz Oluşur. Bazı dokuların kanlanması diğerlerinden daha iyi olduğu için şokta vücudun bütün hücreleri eşit derecede haraplanmazlar. Örneğin, kapillerlerin arteriyel ucuna komşu olan hücreler aynı kapillerlerin venöz ucuna komşu olan hücrelere göre daha iyi beslenirler. Bu nedenle, beslenme eksikliği kapillerlerin venöz uçları çevresinde diğer yerlere göre daha fazla olur. Örneğin, Şekil 24-5 bir karaciğer lobülünün merkezindeki nekrozu göstermektedir. Kan karaciğer sinüzoidlerinden geçerken lobülün bu kesimine en son ulaşır.

Benzer benekli lezyonlar, kalp kasında da olur, fakat burada karaciğerde olduğu gibi belirli tekrarlayıcı durum gösterilemez. Ne var ki, kalpteki lezyonlar şokun geri dönüşümsüz son evresinin gelişmesinde büyük bir role sahiptirler. Hasarlayıcı lezyonlar, böbreklerde de, özellikle böbrek tübüllerinin epitelinde oluşarak böbrek yetmezliğine ve bazen de günler sonra üremik ölüme yol açarlar.



Şekil 24-5. Ağır dolaşım şokunda karaciğer lobülünün merkezi kısmının nekrozu. (Dr. J. W. Crowell'in izniyle.)

Akciğerlerdeki harabiyet de genellikle solunum sıkıntısına ve günler sonra ölüme neden olur, buna *şok akciğer sendromu* denir.

Şokta Asidoz. Şoklanmış dokuda oluşan birçok metabolik bozukluk, tüm vücut boyunca asidoza yol açabilir. Bu, oksijenin dokulara yetersiz taşınması nedeniyle besin maddelerinin oksidatif metabolizmasının büyük ölçüde azalmasından kaynaklanır. Bu olduğu zaman, hücreler enerjilerinin çoğunu anaerobik glikolizle elde ederler, böylece kanda çok aşırı miktarda laktik asit oluşur. Buna ek olarak, dokulara yetersiz kan akımı karbondioksitin normal şekilde uzaklaştırılmasını önler. Karbondioksit yerel olarak hücrelerde su ile reaksiyona girerek hücre içinde yüksek konsantrasyonda karbonik asit oluşturur. Bu da daha sonra çeşitli doku kimyasalları ile reaksiyona girerek diğer hücre içi asidik maddelerin de oluşmasına yol açar. Böylece, şokun bir başka yıkıcı etkisi de şokun kendisinin daha da ilerlemesine neden olan genel ve bölgesel doku asidozudur.

Şokta Dokuların Pozitif Geribildirim Hasarlanması ve İlerleyici Şokun Kısır Döngüsü

Az önce tartışılan, şokun daha fazla ilerlemesine yol açabilen tüm faktörler *pozitif geribildirim* tipleridir. Bu demektir ki, şokun derecesindeki her artış şokta daha ileri artışa neden olur.

Bununla birlikte, pozitif geribildirim bir kısır döngüye yol açmak zorunda değildir. Kısır döngünün gelişip gelişmeyeceği pozitif geribildirim şiddetine bağlıdır. Hafif derecedeki şokta, dolaşımın negatif geribildirim mekanizmaları - sempatik refleksler, kan depolarının geri dönüşümlü stres-gevşeme mekanizması, interstisyel alanlardan kana sıvı Emilimi ve diğerleri - pozitif geri bildirim etkilerinin kolayca üstesinden gelebilirler ve iyileşmeyi sağlayabilirler. Fakat şokun ağır derecelerinde,

hasarlayıcı geribildirim mekanizmaları giderek daha da kuvvetli hale gelir; böylece dolaşımın hızla bozulmasına neden olur. Öyle ki, dolaşımı kontrol eden bütün normal negatif geribildirim sistemlerinin hep beraber çalışması kalp debisini normale geri döndüremez.

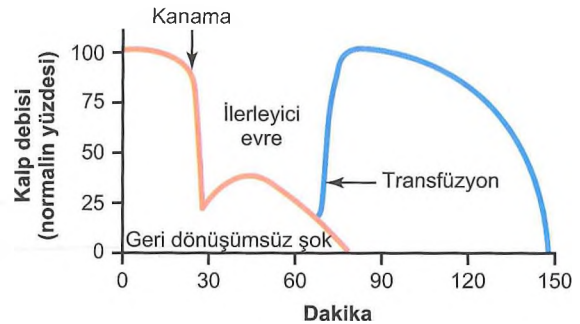
Bölüm 1'de tartışılan pozitif geribildirim ve kısır döngü ilkeleri tekrar göz önüne alındığında niçin kritik bir kalp debisi düzeyi bulunduğu, kalp debisi bu düzeyin üzerinde olan kişinin şoktan kurtulabildiği halde, kalp debisi bu düzeyin altında olan kişide neden dolaşımı iflas ettiren ve ölüme götüren bir kısır döngüye girildiği kolayca anlaşılabilir.

Geri Dönüşümsüz Şok

Şok belirli bir evreye ilerledikten sonra, transfüzyon veya başka bir tedavi kişinin hayatını kurtarmaya yetmez. Bu durumda kişinin *şokun geri dönüşümsüz evresinde* olduğu söylenir. Öte yandan bu geri dönüşümsüz evrede bile, tedavi nadiren kısa bir süre için arter basıncını ve hatta kalp debisini normale veya normale yakın bir seviyeye döndürebilir. Fakat dolaşım sistemi hasarlanmaya devam edeceğinden, takip eden birkaç dakika ile birkaç saat içinde ölüm gerçekleşir.

Şekil 24-6, transfüzyonun geri dönüşümsüz evrede bazen kalp debisinin (ve arter basıncının) normale yakın bir seviyeye geri gelmesine yol açabildiğini göstermektedir. Ancak, kalp debisi tekrar hızla düşmeye başlar ve sonraki transfüzyonlar gittikçe daha az etkili olur. Bu sırada, kalp kası hücrelerinde oluşmuş olan çok sayıda bozucu değişiklik kalbin kan pompalama yeteneğini *hemen* bozmasa da uzun süre içinde kalbin pompalamasını ölüme neden olacak kadar baskılar. Belirli bir noktanın ötesinde, o kadar fazla doku harabiyeti olmuş, vücut sıvılarına o kadar çok yıkıcı enzim serbestlenmiş, o kadar şiddetli asidoz gelişmiş ve diğer birçok haraplayıcı faktör işe karışmış olduğundan birkaç dakikalık normal bir kalp debisi bile devam eden hasarı geri döndüremez. Bundan dolayı, ağır şokta sonunda öyle bir aşamaya gelinir ki, yoğun tedavi ile kalp debisi kısa süreler için normale döndürülse bile kişi ölür.

Geri Dönüşümsüz Şokta Hücresel Yüksek Enerjili Fosfat Depolarının Boşalması. Şokun ileri derecelerinde vücut dokularındaki, özellikle karaciğer ve kalpteki



Şekil 24-6. Geri dönüşümsüz şokta transfüzyonun ölümleri önlememesi.

yüksek enerjili fosfat depoları ileri derecede azalır. Esasen *kreatin fosfatın* hepsi yıkılır ve *adenozin trifosfatın* hemen hemen hepsi *adenozin difosfat*, *adenozin monofosfat* ve hatta *adenozine* yıkılır. Adenozinin çoğu hücrelerin dışına, dolaşan kanın içine difüze olur ve ürik asite çevrilir. Ürik asit tekrar hücreye giremez ve adenozin fosfat sistemini yeniden oluşturamaz. Yeni adenozin, bir saatte hücredeki normal miktarının sadece yüzde 2'si kadar hızla sentezlenebilir; bu da, hücrede yüksek enerjili fosfat depoları bir kere boşalınca yeniden doldurulmasının zor olduğu anlamına gelmektedir.

Böylece, şoktaki hasarın en yıkıcı sonucu, belki de geri dönüşümsüz son evrenin gelişmesi için en önemli olanı, hücrelerdeki bu yüksek enerjili bileşiklerin tükenmesidir.

Plazma Kaybına Bağlı Hipovolemik Şok

Dolaşım sisteminden plazma kaybı, kırmızı kan hücresi kaybı olmadan bile, toplam kan hacmini önemli derecede azaltacak kadar ciddi olabilir ve hemorajinin neden olduğu şoka hemen hemen bütün ayrıntıları ile benzeyen tipik hipovolemik şoka neden olur. Ciddi plazma kaybı aşağıdaki koşullarda gerçekleşir:

1. *Bağırsak tıkanması* plazma hacmini ciddi şekilde azaltabilir. Tıkanma ile oluşan bağırsak distansiyonu bağırsak duvarlarındaki venöz kan akımını kısmen engelleyerek bağırsak kapiller basıncını artırır. Bu artış da kapillerlerden bağırsak duvarlarına ve ayrıca bağırsak lümenine sıvının sızmasına neden olur. Kaybedilen sıvı yüksek protein içeriğine sahip olduğu için sonuç, plazma hacminin azalmasının yanısıra toplam kan plazma proteininde de azalmadır.
2. *Ağır yanığı* olan veya deri kayıplarına yol açan diğer koşullara sahip olan hastaların hemen hemen hepsinde deri kaybı olan alanlardan o kadar çok plazma kaybı olur ki plazma hacmi önemli derecede azalır.

Plazma kaybı sonucu oluşan hipovolemik şok, fazladan bir komplikasyon dışında, hemorajik şokla hemen hemen aynı özelliklere sahiptir. Bu komplikasyon, kalan kanda kırmızı kan hücresi konsantrasyonunun artmasına bağlı olarak kan viskozitesinin büyük oranda yükselmesi ve bunun kan akımının yavaşlamasını şiddetlendirmesidir.

Vücudun bütün sıvı bölmelerinden sıvı kaybına *dehidratasyon* denir. Bu da kan hacmini azaltır ve hemorajik kaynaklı olana benzeyen hipovolemik şoka neden olur. Bu şok tipinin bazı nedenleri şunlardır: (1) aşırı terleme, (2) şiddetli diyare veya kusma ile sıvı kaybı, (3) böbreklerden aşırı sıvı kaybı, (4) sıvı ve elektrolitlerin yeterli alınmaması veya (5) böbreküstü bezi korteksinin harabiyeti sonucu adrenokortikal hormon olan aldosteron salgılanmasının kaybı nedeniyle böbreklerden sodyum, klorür ve suyun geri emiliminde yetersizlik.

Travmaya Bağlı Hipovolemik Şok

Dolaşım şokunun en yaygın nedenlerinden biri vücudun travmaya maruz kalmasıdır. Şok genellikle travmanın yol açtığı kanamaya bağlıdır. Ancak kanama olmadan da şok gelişebilir, çünkü vücudun yaygın kontüzyonu, dokulara aşırı miktarda plazma geçişine neden olacak kadar kapiller hasara yol açabilir. Bu da, plazma hacminde büyük ölçüde azalmayı takiben hipovolemik şokla sonuçlanır.

Travmaya uğrayan dokulardan açığa çıkan toksik faktörleri travma sonrası şokun sebeplerinden biri olarak göstermek için çeşitli girişimlerde bulunulmuştur. Bununla birlikte, normal hayvanlarda yapılan çapraz-transfüzyon deneyleri önemli toksik maddelerin varlığını gösterememiştir.

Özet olarak, travmatik şok başlıca hipovolemiden kaynaklanıyor gibi görünmektedir. Ancak bundan sonra tartışılacağı gibi vazomotor tonus kaybının neden olduğu orta derecede bir nörojenik şokun da katkısı olabilir.

Nörojenik Şok – Vasküler Kapasite Artışı

Bazen kan hacminde hiçbir kayıp olmaksızın da şok gelişir. Onun yerine, *damar kapasitesi* o kadar artar ki normal miktardaki kan bile dolaşım sistemini yeterli derecede dolduramaz hale gelir. Bunun başlıca nedenlerinden biri tüm vücutta *vazomotor tonusun ani olarak kaybolması* ve bunun sonucunda özellikle venlerin yaygın dilatasyonudur. Ortaya çıkan bu durum *nörojenik şok* olarak bilinir.

Damar kapasitesinin dolaşım işlevini düzenlemedeki rolü Bölüm 15'de tartışılmıştır. Vasküler kapasite artışı veya kan hacmindeki azalmanın *ortalama sistemik dolaşım basıncını düşürdüğüne*, bunun da kalbe venöz dönüşü azalttığına işaret edilmiştir. Damar dilatasyonunun neden olduğu venöz dönüş azalmasına kanın *venöz göllenmesi* denir.

Nörojenik Şok Nedenleri. Vazomotor tonus kaybına yol açabilen bazı nörojenik faktörler aşağıda verilmiştir:

1. *Derin genel anestezi* sıklıkla vazomotor merkezi vazomotor paralizye yol açacak derecede baskılar. Bu da nörojenik şokla sonuçlanır.
2. *Spinal anestezi*, özellikle tüm medulla spinalis boyunca etkili olduğu zaman sinir sisteminden sempatik uyarı çıkışını engeller ve kuvvetli bir nörojenik şok nedeni olabilir.
3. *Beyin hasarı* sıklıkla vazomotor paralizye yol açar. Beynin bazal bölgelerinde sarsıntı ve ezilme olan çoğu hastada derin nörojenik şok gelişir. Yine birkaç dakikalık beyin iskemisi hemen hemen her zaman aşırı vazomotor uyarılmaya neden olsa bile uzamış iske mi (5-10 dakikadan daha uzun süren) zıt etkiye

neden olabilir-beyin sapındaki vazomotor nöronların tümüyle inaktivasyonu ile ağır nörojenik şok gelişmesine yol açabilir.

Anafilaktik Şok ve Histamin Şoku

Anafilaksi, kalp debisi ve arter basıncının aşırı derecede azaldığı alerjik bir durumdur. Bu durum Bölüm 34'de tartışılmıştır. Öncelikle kişinin duyarlı olduğu bir antijenin dolaşıma girmesinden hemen sonra oluşan antijen-antikor reaksiyonu sonucu gelişir. Başlıca etkilerinden biri kandaki *bazofillerin* ve perikapiller dokulardaki *mast hücrelerinin histamin ve histamin-benzeri maddeyi* serbestlemesine neden olmasıdır. Histamin (1) venöz dilatasyona yol açarak vasküler kapasiteyi artırır, böylece venöz dönüşte önemli azalmaya neden olur; (2) arteriyollerin dilatasyonu ile arter basıncını büyük miktarda düşürür; ve (3) kapiller geçirgenliği artırarak sıvı ve proteinin doku alanlarına hızlı geçişine yol açar. Net etki, venöz dönüşte büyük bir azalma ve bazen birkaç dakika içinde kişiyi ölüme götüren çok ağır şoktur.

Büyük miktarlarda histaminin intravenöz enjeksiyonu, anafilaktik şok ile hemen hemen aynı özelliklere sahip olan "histamin şoku"na neden olur.

Septik Şok

Eskiden "kan zehirlenmesi" olan daha yaygın kullanılan ismiyle bilinen durum, şimdi klinisyenlerin çoğu tarafından *septik şok* olarak adlandırılmaktadır. Bu durum, çok sayıda vücut alanına geniş bir şekilde yayılan bakteriyel bir enfeksiyonu tanımlar. Enfeksiyon kan yoluyla bir dokudan diğerine taşınarak aşırı harabiyete neden olur. Olaya neden olabilen birçok bakteriyel enfeksiyon tipi olduğu için ve vücudun farklı bölgelerindeki enfeksiyonlar farklı etkiler yaratacağı için septik şokun birçok değişik tipi vardır.

Septik şok klinisyenler için son derece önemlidir. Çünkü septik şok, kardiyogenik şokun dışında modern hastane koşullarında şokla ilişkili ölümlerin en sık nedenidir.

Septik şokun tipik nedenlerinden bazıları aşağıda verilmiştir:

1. Bazen steril olmayan koşullarda yapılan aletli düşüklere neden olduğu, uterus ve fallop tüplerinden gelen enfeksiyonun yayılmasına bağlı peritonit.
2. Bazen bağırsak hastalıklarının, bazen de yaraların neden olduğu gastrointestinal sistemin yırtılmasından kaynaklanan peritonit.
3. Streptokok veya stafilokok enfeksiyonu gibi bir deri enfeksiyonunun yayılmasından kaynaklanan yaygınlaşmış vücut enfeksiyonu.

4. Özellikle gazlı gangren basiliyle ilk önce perifer dokularda başlayan, nihayet kan yoluyla iç organlara, özellikle karaciğere yayılan yaygınlaşmış gangrenli enfeksiyon.
5. Genellikle kolon basillerinin neden olduğu, böbrek veya idrar yollarından kana yayılan enfeksiyon.

Septik Şokun Özgül Nitelikleri. Çok sayıda septik şok tipinin bulunması nedeniyle bu durumu sınıflandırmak güçtür. Sıklıkla gözlenen bazı özellikler şunlardır:

1. Yüksek ateş.
2. Genellikle bütün vücutta, özellikle enfekte dokularda belirgin vazodilatasyon.
3. Hastaların belki de yarısında görülen kalp debisi yüksekliği. Bunun nedeni, enfekte dokulardaki arteriyol dilatasyonu, metabolizma hızı artışı ve vücudun diğer bölgelerinde oluşan vazodilatasyondur. Bunlara bakteriyel toksinlerin hücrel metabolizmayı uyarması ve yüksek vücut sıcaklığı neden olur.
4. Doku dejenerasyonuna yanıt olarak alyuvarların aglütinasyonu sonucu kanın akıcılığının azalması.
5. *Yaygın damar içi pıhtılaşması* denilen vücudun geniş alanlarında mikro kan pıhtılarının oluşması. Bu olay sırasında pıhtılaşma faktörleri aşırı derecede kullanılmış olduğundan birçok dokuda, özellikle sindirim kanalının bağırsak duvarında kanamalar olur.

Septik şokun erken evrelerinde hasta genellikle dolaşım kollapsı belirtileri göstermez, fakat sadece bakteriyel enfeksiyon belirtileri vardır. Enfeksiyon ağırlaşıkça dolaşım sistemi genellikle ya doğrudan enfeksiyonun yayılması nedeniyle ya da ikincil olarak bakteri toksinlerinin sonucunda etkilenmeye başlar. Sonuçta haraplanmış kapiller duvarlarından enfekte dokulara plazma sızması olur. Nihayet öyle bir noktaya gelinir ki, dolaşım hasarı, diğer bütün şok tiplerindeki ilerleme yollarıyla aynı şekilde ilerleyici olmaya başlar. Bu iki durumda, olayı başlatan faktörlerin tamamen farklı olmasına karşın, septik şokun son evresi hemorajik şokun son evresinden büyük farklılık göstermez.

Şokta Tedavinin Fizyolojisi

Yerine Koyma Tedavisi

Kan ve Plazma Transfüzyonu. Eğer kişi kanama nedeniyle şokta ise, yapılabilecek en iyi tedavi genellikle tam kan transfüzyonudur. Eğer şok plazma kaybına bağlı ise, en iyi tedavi plazma verilmesidir. Şok nedeni dehidratasyon olduğu zaman, uygun elektrolit çözeltisi verilmesi şoku düzeltebilir.

Savaş koşulları altında olduğu gibi tam kan her zaman hazır bulunmayabilir. Plazma, kan hacmini artırıp

normal hemodinamiyi eski haline getirdiği için genellikle yeterli olarak tam kan yerine kullanılabilir. Plazma hematokriti normale getiremez. Ancak insan vücudu, eğer kalp debisi yeterli ise, ciddi bozukluklar olmadan önce hematokritin normal değerinin yarısına kadar inmesine dayanabilir. Bu nedenle, acil koşullarda hemorajik şok ve diğer birçok hipovolemik şok tipinin tedavisi için tam kan yerine plazma kullanılması uygundur.

Bazen plazma bulunmayabilir. Böyle durumlarda plazmanın hemodinamik işlevlerinin neredeyse tamamen aynısını gerçekleştiren, plazmanın yerini tutacak çeşitli ürünler geliştirilmiştir. Bunlardan biri dekstran çözeltisidir.

Plazmanın Yerini Tutmak Üzere Dekstran Çözeltisi. Plazma yerine geçecek olan maddenin gerçekten etkin olması için birinci koşul dolaşım sisteminde kalmasıdır yani kapiller porlardan doku alanlarına filtre olmamasıdır. Buna ek olarak, çözelti toksik olmamalı ve uygulandığında hücre dışı sıvının elektrolit içeriğini bozmayacak şekilde uygun elektrolitleri içermelidir.

Plazma yerine kullanılacak çözeltinin dolaşımında kalması için, kolloid ozmotik basınç oluşturmak üzere yeterli derecede büyük molekülü bazı maddeler içermesi gereklidir. Bu amaçla geliştirilmiş bir madde glikozun büyük bir polisakkarit polimeri olan *dekstrandır*. Bazı bakteriler büyümeleri sırasında yan ürün olarak dekstran salgırlar ve piyasadaki dekstran, bakteri kültürünün işlenmesinden elde edilir. Bakterilerin gelişme koşulları değiştirilerek dekstranın molekül ağırlığının istenilen değerde olması sağlanabilir. Uygun molekül büyüklüğü olan dekstran kapiller porlardan geçmez ve bu nedenle kolloid ozmotik ajanlar olarak plazma proteinlerinin yerini tutabilir.

Kolloid ozmotik basınç sağlamak üzere saflaştırılmış dekstran kullanıldığında çok az sayıda toksik reaksiyon gözlenmiştir. Bu nedenle, bu maddeyi içeren çözelti sıvıyı yerine koyma tedavilerinin çoğunda tatminkar bir şekilde plazmanın yerini tutmaktadır.

Şokun Sempatomimetik İlaçlarla Tedavisi - Bazen Yararlı, Bazen Değildir

Sempatomimetik ilaç, sempatik uyarılmayı taklit eden ilaçtır. Bu ilaçlar arasında *epinefrin* ve *norepinefrin* yanısıra epinefrin ve norepinefrine benzer etki gösteren uzun etkili çok sayıda ilaç yer almaktadır.

Şokun iki tipinde sempatomimetik ilaçların özellikle yararlı olduğu kanıtlanmıştır. Bunlardan ilki sempatik sinir sisteminin ciddi olarak baskılandığı *nörojenik şok*tür. Sempatomimetik bir ilacın uygulanması, azalmış sempatik aktivitenin yerini alır ve çoğu kez dolaşım işlevini tam olarak düzeltebilir.

Sempatomimetik ilaçların değerli olduğu ikinci şok tipi aşırı histaminin temel role sahip olduğu *anafilaktik şok*tür. Sempatomimetik ilaçlar histaminin vazodilatasyon yapıcı etkisine karşı gelen vazokonstriktör bir

etkiye sahiptirler. Bu nedenle epinefrin, norepinefrin ya da diğer bir sempatomimetik ilaç çoğunlukla hayat kurtarıcıdır.

Sempatomimetik ilaçların hemorajik şokta çok faydalı oldukları kanıtlanmamıştır. Bunun nedeni, şokun bu tipinde sempatik sinir sisteminin hemen daima dolaşım refleksleri tarafından çoktan en üst derecede uyarılmış durumda olmasıdır. Buna bağlı olarak dolaşan kanda o kadar fazla norepinefrin ve epinefrin vardır ki, sempatomimetik ilaçların ek bir faydalı etkisi yoktur.

Diğer Tedaviler

Baş-Aşağı Pozisyonla Tedavi. Şok tiplerinin çoğunda basınç çok düştüğü zaman, özellikle hemorajik ve nörojenik şokta, başı ayaklardan 30 cm kadar aşağıda tutmak venöz dönüşün sağlanmasına ve bu yolla kalp debisi artışına yardımcı olur. Bu baş-aşağı pozisyon birçok şok tipinin tedavisinde gerekli ilk aşamadır.

Oksijen Tedavisi. Şok tiplerinin çoğunda en büyük zararlı etki dokulara çok az oksijen taşınması olduğundan hastaya oksijen solutulması bazı durumlarda yararlı olabilir. Ancak sıklıkla bu, beklenildiğinden çok daha az yarar sağlar çünkü şok tiplerinin çoğunda problem, akciğerlerde kanın yetersiz oksijenlenmesi değil, oksijenlenmiş kanın taşınmasının yetersiz oluşudur.

Glikokortikoidlerle Tedavi (Glikoz Metabolizması-nı Kontrol Eden Adrenal Korteks Hormonları). Glikokortikoidler birkaç nedenle ağır şoktaki hastaya sıklıkla verilmektedir: (1) deneyler ampirik olarak sıklıkla glikokortikoidlerin şokun son evrelerinde kalp gücünü artırdığını göstermektedir; (2) glikokortikoidler doku hücrelerinde lizozomları stabilize ederek lizozomal enzimlerin hücrelerin sitoplazması içine serbestlenmesini önlerler, böylece bu kaynaktan gelen zararlı etkiler önlenir; ve (3) glikokortikoidler ciddi şekilde haraplanmış hücrede glikoz metabolizmasına yardımcı olabilirler.

Dolaşımın Durması

Dolaşım şoku ile yakından ilgili bir durum kan akımının tamamen kesildiği dolaşım durmasıdır. Bu durum sıklıkla, cerrahi operasyon masasında *kalp durması* veya *ventrikül fibrilasyonu* sonucunda oluşur.

Ventrikül fibrilasyonu, kalbe kuvvetli elektroşok uygulanması ile genellikle durdurulabilir. Temel prensipleri Bölüm 13'de tanımlanmıştır.

Kalp durması çoğunlukla anestetik gaz karışımında çok az oksijen bulunması veya bizzat anestezinin deprese edici etkisi sonucu oluşur. Genellikle normal kalp ritmi, anestetik maddenin uzaklaştırılması ve acil kardiyopulmoner resüsitasyon işlemleri uygulanmasıyla ve aynı zamanda hastanın akciğerlerine uygun miktarda ventilatuvar oksijen verilmesiyle yeniden sağlanabilir.

Dolaşımın Durmasının Beyin Üzerine Etkisi

Dolaşımın durmasında, kan akımının durması sonucu beyinde oluşacak hasarın önlenmesi önemli bir problemdir. Genelde dolaşımın 5-8 dakikadan daha uzun süre tamamen durması hastaların yarısından fazlasında en azından bazı derecelerde kalıcı beyin hasarına yol açar. 10-15 dakika kadar süren dolaşım durması hemen her zaman zihinsel gücün önemli miktarını kalıcı olarak ortadan kaldırır.

Uzun yıllar boyunca, beyin üzerindeki bu hasarlayıcı etkinin dolaşımın durması sırasında oluşan akut serebral hipoksiye bağlı olduğu düşünüldü. Ancak deneyler, beyin kan damarlarında kan pıhtılarının oluşması önlenirse, bunun dolaşımın durması sırasındaki erken beyin harabiyetinin çoğunu da önleyeceğini göstermektedir. Örneğin, hayvan deneylerinde, dolaşım durmasının başlangıcında hayvanın bütün kanı kan damarlarından alınıp, dolaşım durmasının sonunda yeniden verilerek damar içi kan pıhtılaşmasının oluşması engellendi. Bu deneyde beyin, kalıcı bir beyin harabiyeti olmadan 30 dakikalık bir dolaşım durmasına dayanabildi. Yine, kalp durmasından önce heparin veya streptokinaz uygulanmasının (kan pıhtılaşmasını önlemek üzere) beyin hayatta kalış süresini iki-dört kat artırdığı gösterilmiştir.

Öyle görünüyor ki, dolaşımın durmasından dolayı oluşan ciddi beyin hasarı, esas olarak çok sayıda küçük kan damarının kan pıhtılarıyla kalıcı olarak tıkanması, böylece uzun süreli iskemi ve buna bağlı nöron ölümü sonucu oluşmaktadır.

Kaynaklar

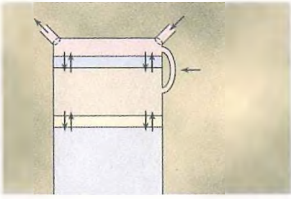
- Annane D, Seville V, Charpentier C, et al: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock, *JAMA* 288:862, 2002.
- Burry LD, Wax RS: Role of corticosteroids in septic shock, *Ann Pharmacother* 38:464, 2004.
- Crowell JW, Smith EE: Oxygen deficit and irreversible hemorrhagic shock, *Am J Physiol* 206:313, 1964.
- Flierl MA, Rittirsch D, Huber-Lang MS, et al: Molecular events in the cardiomyopathy of sepsis, *Mol Med* 14:327, 2008.
- Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM: The development of allergic inflammation, *Nature* 454:445, 2008.
- Goodnough LT, Shander A: Evolution in alternatives to blood transfusion, *Hematol J* 4:87, 2003.
- Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: *Circulatory physiology: cardiac output and its regulation*, Philadelphia, 1973, WB Saunders.
- Kemp SF, Lockey RF, Simons FE: Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis. A statement of the World Allergy Organization, *Allergy* 63:1061, 2008.
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000, *N Engl J Med* 348:1546, 2003.
- Reynolds HR, Hochman J: Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes, *Circulation* 117:686, 2008.
- Rushing GD, Britt LD: Reperfusion injury after hemorrhage: a collective review, *Ann Surg* 247:929, 2008.
- Toh CH, Dennis M: Disseminated intravascular coagulation: old disease, new hope, *BMJ* 327:974, 2003.
- Wheeler AP: Recent developments in the diagnosis and management of severe sepsis, *Chest* 132:1967, 2007.
- Wilson M, Davis DP, Coimbra R: Diagnosis and monitoring of hemorrhagic shock during the initial resuscitation of multiple trauma patients: a review, *J Emerg Med* 24:413, 2003.



Vücut Sıvıları ve Böbrekler

25. Vücut Sıvı Bölmeleri: Hücre dışı ve Hücre içi Sıvılar; Ödem
26. Böbreklerde İdrar Oluşumu: I. Glomerül Filtrasyonu, Böbrek Kan Akımı ve Bunların Kontrolü
27. Böbreklerde İdrar Oluşumu: II. Tübüllerde Geri emilim ve Sekresyon
28. İdrarın Yoğunlaştırılması ve Seyretilmesi; Hücre dışı Sıvı Ozmolaritesinin ve Sodyum Yoğunluğunun Düzenlenmesi
29. Potasyum, Kalsiyum, Fosfat ve Magnezyumun Böbrek Tarafından Düzenlenmesi; Kan Hacmi ve Hücre dışı Sıvı Hacminin Kontrolünde Böbrek Mekanizmalarının Birlikte Çalışması
30. Asit-Baz Düzenlenmesi
31. Diüretikler, Böbrek Hastalıkları

Vücut Sıvı Bölmeleri: Hücre dışı ve Hücre içi Sıvılar; Ödem



Bölüm 1'de tartışıldığı gibi, homeostaz için vücut sıvılarının görece sabit bileşim ve hacimde tutulması gereklidir. Klinik tıbbın en yaygın ve önemli sorunlarından bazıları vücut sıvılarının bu sabitliğini kontrol eden sistemlerin bozukluklarından kaynaklanır. Bu bölümde ve böbreklerle ilgili bundan sonraki bölümlerde, vücut sıvı hacimleri, hücre dışı sıvı bileşenleri ve asit-baz dengesinin düzenlenmesi ve hücre dışı ile hücre içi sıvı bölmeleri arasındaki karşılıklı değişimin kontrolü tartışılacaktır.

Bölüm 1'de tartışıldığı gibi, homeostaz için vücut sıvılarının görece sabit bileşim ve hacimde tutulması gereklidir. Klinik tıbbın en yaygın ve önemli sorunlarından bazıları vücut sıvılarının bu sabitliğini kontrol eden sistemlerin bozukluklarından kaynaklanır. Bu bölümde ve böbreklerle ilgili bundan sonraki bölümlerde, vücut sıvı hacimleri, hücre dışı sıvı bileşenleri ve asit-baz dengesinin düzenlenmesi ve hücre dışı ile hücre içi sıvı bölmeleri arasındaki karşılıklı değişimin kontrolü tartışılacaktır.

Kararlılık Koşullarında Sıvı Alımı ve Atılması Denge İçindedir

Dış ortamla vücut arasında ve vücudun değişik bölmele-ri arasında devamlı bir madde ve sıvı değişimi olmasına karşın vücut sıvılarının görece sabitliğinin korunması oldukça dikkat çekicidir. Örneğin, vücut sıvı hacimlerinin artmasını ya da azalmasını engellemek için, büyük değişiklikler gösteren sıvı alımı eşit miktarda sıvı atılması yoluyla dikkatle dengelenmelidir.

Günlük Su Alımı

Vücuda su alımı başlıca iki kaynaktan olur: (1) Doğrudan sıvı olarak veya besinler içerisindeki su halinde günlük toplam 2100 ml kadar sıvı alınır ve (2) karbohidratların oksidasyonu sonucu olarak günlük 200 ml kadar su sentezlenerek vücut sıvısına katılır. Böylece günlük yaklaşık 2300 ml'lik su alımı sağlanır (Tablo 25-1). Bununla birlikte, su alımı kişiler arasında ve hatta aynı kişide farklı günlerde iklime, alışkanlıklara, fiziksel aktivite düzeyine bağlı olarak ileri derecede değişiklik gösterir.

Günlük Su Kaybı

Hissedilmeyen Su Kaybı. Bazı su kayıpları tam bir hassaslıkla düzenlenemez. Örneğin, normal şartlar altında, solunum yollarından buharlaşma ve deriden difüzyon ile

günde 700 ml'lik devamlı bir su kaybı vardır. Bilinç düzeyinde farkına varmasak bile bütün yaşayan insanlarda devamlı olarak gerçekleşen bu duruma *hissedilmeyen su kaybı* denir.

Deri yolu ile olan hissedilmeyen su kaybı terlemeden bağımsız olarak gerçekleşir ve doğuştan ter bezleri olmayan kişilerde bile görülür; deriden difüzyon yolu ile günlük ortalama sıvı kaybı 300-400 ml'dir. Bu kayıp, difüzyonla aşırı sıvı kaybına karşı bir bariyer oluşturan, kolesterolle dolu kornifiye deri tabakası tarafından en aza indirilir. Geniş yanıklarda olduğu gibi, kornifiye tabakanın ortadan kalktığı durumlarda buharlaşma hızı 10 katına kadar artabilir ve bu yolla günlük sıvı kaybı 3-5 litreye varabilir. Bu nedenle, yanıklılarda sıvı kaybını dengelemek için daima intravenöz olarak bol miktarda sıvı verilmelidir.

Solunum yolu aracılığı ile hissedilmeyen su kaybı günlük 300 ile 400 ml arasında değişir. Solunum yollarına giren hava, geri çıkmadan önce, su buharı basıncı 47 mmHg olacak şekilde su buharına doyurulur. Solunan havanın su buharı basıncı genellikle 47 mmHg'dan az olduğu için solunumla birlikte akciğerler yoluyla devamlı su kaybı olur. Soğuk havalarda atmosfer havasının su buharı basıncı neredeyse sıfıra düştüğü için hava sıcaklığının azalması akciğerlerden olan su kaybını daha da artırır. Bu artış soğuk havalarda solunum yollarındaki kuruluk hissinin açıklar.

Ter ile Sıvı Kaybı. Terleme ile kaybedilen su miktarı fiziksel aktivite ve ortam sıcaklığına bağlı olarak oldukça değişkendir. Normalde günlük ter miktarı 100 ml kadardır, fakat çok sıcak havada veya ağır egzersiz sırasında terle su kaybı saatte 1-2 litreye çıkabilir. Bölüm 29'da tartışılacağı gibi, bu kayıp susama mekanizmasının uyarılması yoluyla artmış sıvı alımı ile karşılanmazsa, vücut sıvılarını hızla tüketecektir.

Feçes ile Su Kaybı. Normalde feçesle çok az miktarda sıvı (100 ml/gün) atılır. Bu miktar, şiddetli ishali olan kişilerde günde birkaç litreye çıkabilir. Bu nedenle, ağır ishal birkaç gün içinde düzeltilemezse hayatı tehdit edici olabilir.

Tablo 25-1 Günlük Su Alımı ve Atılması (ml/gün)

	Normal	Uzun Süreli, Ağır Egzersizde
Alınan		
İçilen sıvılar	2100	?
Metabolizmadan gelen	200	200
Toplam alınan	2300	?
Atılan		
Hissedilmeyen-deri	350	350
Hissedilmeyen-akciğerler	350	650
Ter	100	5000
Feçes	100	100
İdrar	1400	500
Toplam atılan	2300	6600

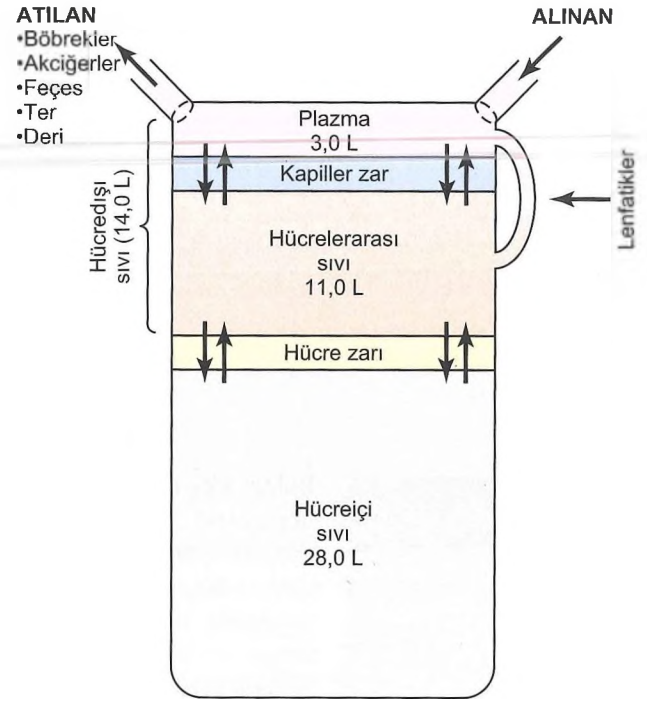
Böbrekler Yoluyla Su Kaybı. Vücuttan su kaybının kalan bölümü böbreklerle atılan idrarla gerçekleşir. İdrar atılma hızını kontrol eden çok sayıda mekanizma vardır. Gerçekte, vücut su alınma ve atılma dengesi ile çoğu elektrolitlerin alınma ve atılma dengesi en önemli ölçüde bu maddelerin böbrekler yoluyla atılma hızının kontrol altında tutulmasıyla sürdürülür. Örneğin, idrar hacmi dehidrate bir kişide günde 0,5 litre gibi az miktarda olabileceği gibi aşırı miktarda su içmiş bir kişide günde 20 litreye varabilir.

Alımdaki bu değişkenlik sodyum, klorür ve potasyum gibi vücuttaki elektrolitlerin pek çoğu için de söz konusu olabilir. Bazı kişilerde günlük sodyum alımı 20 mEq gibi düşük değerlerde seyrederken başkalarında 300-500 mEq gibi yüksek düzeylerde olabilir. Böbrekler su ve elektrolitlerin atılmasını bu maddelerin alınan miktarlarını karşılayacak hassaslıkta ayarlama işi yanında bazı hastalık hallerinde gözlenen aşırı sıvı ve elektrolit kaybını telafi etme işi ile de yükümlüdür. Bölüm 26'dan 30'a kadar böbreklerin bu önemli işleri yapmalarına olanak sağlayan mekanizmalar tartışılacaktır.

Vücut Sıvı Bölmeleri

Toplam vücut sıvısı başlıca iki bölme arasında dağılmıştır: *hücre dışı sıvı* ve *hücre içi sıvı* (Şekil 25-1). Hücre dışı sıvı da *hücrelerarası (interstisyel) sıvı* ve kan *plazması* olarak ayrılır.

Transselüler sıvı olarak bilinen küçük bir bölme daha vardır. Bu bölme sinovyum, periton, perikard, göziçi boşluklarındaki sıvıları ve beyin omurilik sıvısını içerir; bu sıvının bileşimi bazı hallerde plazma veya hücrelerarası sıvılarından belirgin farklılık gösterse de genellikle hücre dışı sıvıların özelleşmiş bir tipi olarak kabul edilir. Bütün transselüler sıvıların toplamı 1-2 litre kadardır.



Şekil 25-1 Başlıca sıvı bölmelerini ve bu bölmeleri ayıran zarları da kapsayan vücut sıvı düzenlenmesinin özeti. Gösterilen değerler ortalama 70 kg'lık bir kişi içindir.

Ortalama 70 kg'lık yetişkin bir erkekte toplam vücut suyu vücut ağırlığının yüzde 60'ı veya yaklaşık 42 litredir. Bu oran yaş, cinsiyet veya şişmanlık derecesine bağlı olarak değişebilir. Kişi yaşlanırken vücut ağırlığının sıvı yüzdesi giderek azalır. Bu durum kısmen yaşlanma ile yağ dokusunun vücut ağırlığındaki payının artmasına, dolayısıyla da su oranının azalmasına bağlıdır.

Kadınlar normalde erkeklerden daha fazla vücut yağına sahip olduklarından, tüm vücut suyu vücut ağırlıklarının yüzde 50'si kadardır. Prematür ve yenidoğan bebeklerde toplam vücut suyu oranı vücut ağırlığının yüzde 70-75'ini oluşturur. Böylece "ortalama" vücut sıvı bölmelerini tartışırken, bunların yaşa, cinsiyete ve vücut yağ oranına göre değişiklikler gösterdiğini bilmemiz gerekir.

Hücre içi Sıvı Bölmesi

Vücuttaki 42 litre sıvının yaklaşık 28 litresi 100 trilyon hücrenin içinde bulunur ve toplu olarak *hücre içi sıvı* şeklinde adlandırılır. Böylece "ortalama" bir insanda hücre içi sıvı toplam vücut ağırlığının yüzde 40 kadarını oluşturur.

Her hücrenin içerisindeki sıvı değişik maddelerin karışımından oluşur fakat bu maddelerin yoğunluğu bir hücreden diğerine benzerlik gösterir. Gerçekte, en ilkel tek hücreli canlılardan insana kadar farklı hayvanların hücre sıvılarının bileşimi belirgin benzerlik gösterir. Bu nedenle bütün farklı hücrelerin hücre içi sıvıları birlikte tek bir büyük sıvı bölmesi olarak kabul edilmektedir.

Hücre dışı Sıvı Bölmesi

Hücrelerin dışında bulunan sıvıların hepsine birden *hücre dışı sıvısı* denir. Bu sıvılar toplam vücut ağırlığının yaklaşık yüzde 20'sini oluşturur veya 70 kg'lık normal bir erkekte yaklaşık 14 litredir. Hücre dışı sıvının en büyük iki bölümü yaklaşık dörtte üçünü (11 litre) oluşturan *hücrelerarası sıvı* ve yaklaşık 3 litrelik hacmiyle dörtte birlik bölümünü oluşturan *plazma*dır. Plazma kanın hücre içermeyen kısmıdır; kapiller zarın porları aracılığı ile hücrelerarası sıvı ile devamlı bir madde değişimi halindedir. Bu porlar proteinler dışında hücrelerarası sıvıdaki maddelerin hemen hepsine oldukça geçirgendir. Böylece, hücre dışı sıvılar sürekli olarak birbirine karışır ve bunun sonucu olarak plazma ve hücrelerarası sıvının bileşimi, plazmada daha yüksek yoğunlukta bulunan proteinler dışında aynı gibidir.

Kan Hacmi

Kan, hem hücre dışı (plazmadaki sıvı) hem de hücre içi sıvı (eritrositler içerisindeki sıvı) içerir. Bununla birlikte, kan ayrı bir sıvı bölümü olarak ele alınır; çünkü başlı başına kendine ait bir bölmede, yani dolaşım sistemi içinde, bulunur. Kalp ve dolaşım sistemi dinamiğinin kontrolünde kan hacmi özel bir öneme sahiptir.

Yetişkinlerin ortalama kan hacmi vücut ağırlığının yaklaşık yüzde 7'si yani 5 litre kadardır. Kanın yaklaşık olarak yüzde 60 kadarı plazma ve yüzde 40'ı eritrositlerden ibarettir. Ancak bu değerler yaş, cinsiyet ve başka faktörlere bağlı olarak kişiler arasında kayda değer değişimler gösterebilir.

Hematokrit (Sıkıştırılmış Eritrosit Hacmi). Hematokrit, kanın "hematokrit tüpünde" santrifüj edilmesiyle tüpün dibine sıkıştırılarak ölçülebilen eritrositlerden ibaret hücresel bölümdür. Esasen eritrositleri bu şekilde tutarak bir araya sıkıştırabilmek mümkün değildir; hücreler arasında yüzde 3-4 kadar plazma kalır ve gerçek hematokrit değerinin ölçülen değerin yüzde 96'sı kadar olduğu kabul edilir.

Erkeklerde normal hematokrit değeri yaklaşık 0,40 ve kadınlarda 0,36 kadardır. Şiddetli *anemide* hematokrit, yaşamı ancak zorlukla devam ettirebilecek bir değer olan 0,10'a kadar düşebilir. Bunun aksine, *polisitemi* ile sonuçlanan, eritrositlerin aşırı üretimi ile seyreden durumlar da vardır. Bu gibi durumlarda hematokrit 0,65'e yükselebilir.

Hücre dışı ve Hücre içi Sıvıların Bileşenleri

Plazma ve hücrelerarası sıvıyı kapsayan hücre dışı sıvı ile hücre içi sıvıların bileşimleri Şekil 25-2, 25-3 ve Tablo 25-2'de karşılaştırılmıştır.

Plazma ve Hücrelerarası Sıvının İyon Bileşimleri Benzerdir

Plazma ve hücrelerarası sıvı, birbirlerinden sadece geçirgenliği yüksek kapiller zar ile ayrıldığı için, iyon bileşimleri birbirine benzerdir. Bu iki bölme arasında en önemli fark plazmadaki yüksek protein yoğunluğudur; kapillerlerin plazma proteinlerine zayıf geçirgenlik göstermesi nedeni ile çoğu dokunun hücrelerarası boşluğuna ancak az miktarda protein sızar.

Donnan etkisi nedeniyle, pozitif yüklü iyonların (katyonlar) yoğunluğu plazmada hücrelerarası sıvıya göre hafifçe (~ yüzde 2) yüksektir. Plazma proteinleri net negatif yüke sahip olmaları nedeni ile sodyum, potasyum iyonları gibi pozitif yüklü katyonları bağlama eğilimindedir; bundan dolayı, bu gibi katyonların fazla miktarları plazma proteinleri ile birlikte plazmada tutulur. Bunun aksine, negatif yüklü iyonların (anyonlar) yoğunluğu hücrelerarası sıvıda plazmaya oranla hafifçe yüksek olma eğilimindedir; çünkü, plazma proteinlerinin negatif yükü negatif yüklü anyonları iter. Bununla birlikte, pratikte hücrelerarası sıvı ve plazmanın iyon yoğunluğu eşit gibi kabul edilir.

Yeniden Şekil 25-2'ye bakıldığında plazma ve hücrelerarası sıvıyı kapsayan hücre dışı sıvının fazla miktarlarda sodyum ve klor, oldukça fazla miktarda bikarbonat, ancak düşük düzeylerde potasyum, kalsiyum, magnezyum, fosfat ve organik asit iyonları içerdiği görülür.

Daha sonra tartışılacağı gibi, hücre dışı sıvının bileşimi çeşitli mekanizmalarla, fakat özellikle böbrekler tarafından, dikkatli bir şekilde düzenlenir. Bu düzenleme, hücrelerin sürekli olarak kendi işlevlerini uygun şekilde yürütebilmelerini sağlayan en uygun elektrolit ve besin yoğunluğunu içeren bir sıvı ortam içerisinde bulunmalarına olanak verir.

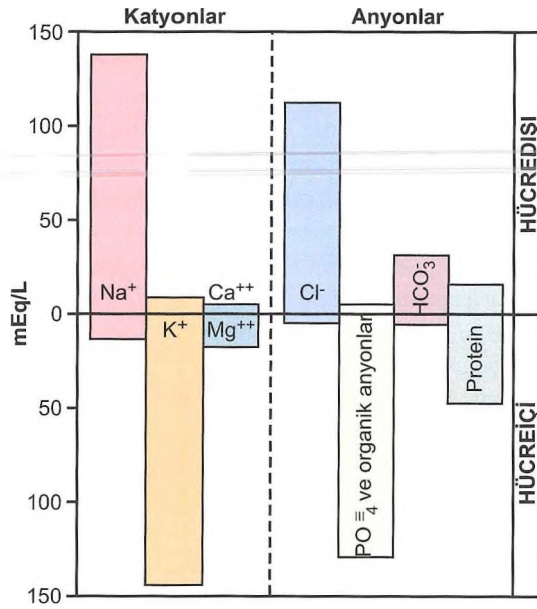
Hücre içi Sıvının Bileşenleri

Hücre içi sıvı, hücre dışı sıvıdan suya çok geçirgen fakat vücuttaki elektrolitlerin çoğuna geçirgen olmayan bir hücre zarı ile ayrılmıştır.

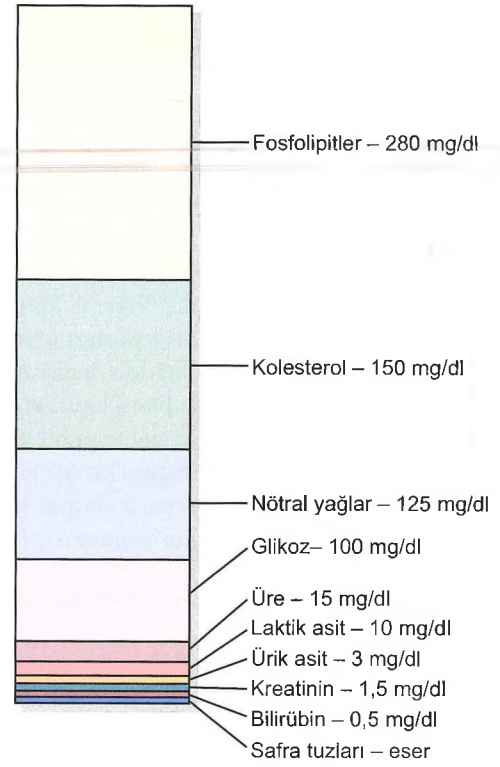
Hücre dışı sıvının aksine, hücre içi sıvı sadece az miktarlarda sodyum ve klor içerirken, hemen hemen hiç kalsiyum iyonu içermez. Bunun yerine, yüksek miktarlarda potasyum ve fosfat ile orta düzeyde magnezyum ve sülfat iyonlarını içerir ki, bunların tümünün hücre dışı sıvıdaki yoğunluğu düşüktür. Bunun yanında hücreler, plazmadakinin 4 kat fazlasına kadar, yüksek miktarlarda protein içerirler.

Çeşitli Vücut Sıvı Bölmelerinde Sıvı Hacimlerinin Ölçümü – İndikatör-Seyreltme İlkesi

Vücuttaki bir sıvı bölümünün hacmi o bölmeye yerleştirilen indikatör bir maddenin, bütün bölme sıvısına yayılmasına izin verilip, seyrelme derecesinin ölçülmesi ile



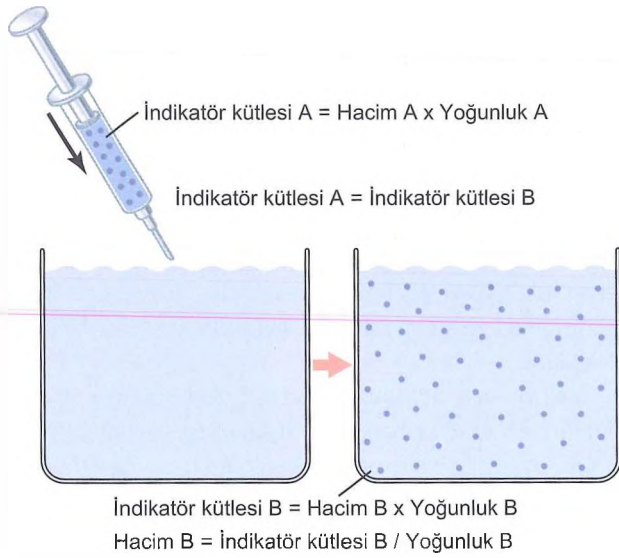
Şekil 25-2 Hücreiçi ve hücre dışı sıvıların başlıca anyon ve katyonları. Ca⁺⁺ ve Mg⁺⁺ yoğunlukları bu iki iyonun toplamını yansıtmaktadır. Gösterilen yoğunluklar serbest ve bileşik olarak iyonların tümünü yansıtmaktadır.



Şekil 25-3 Plazmadaki elektrolit-dışı maddeler.

Tablo 25-2 Hücre dışı ve hücre içi sıvılardaki Ozmolar Maddeler

	Plazma (mOsm/L H ₂ O)	Hücrelerarası (mOsm/L H ₂ O)	Hücre içi (mOsm/L H ₂ O)
Na ⁺	142	139	14
K ⁺	4,2	4,0	140
Ca ⁺⁺	1,3	1,2	0
Mg ⁺⁺	0,8	0,7	20
Cl ⁻	108	108	4
HCO ₃ ⁻	24	28,3	10
HPO ₄ ²⁻ , H ₂ PO ₄ ⁻	2	2	11
SO ₄ ²⁻	0,5	0,5	1
Fosfokreatin			45
Karnozin			14
Amino asitler	2	2	8
Kreatin	0,2	0,2	9
Laktat	1,2	1,2	1,5
Adenozin trifosfat			5
Hekzos monofosfat			3,7
Glikoz	5,6	5,6	
Protein	1,2	0,2	4
Üre	4	4	4
Diğerleri	4,8	3,9	10
Toplam mOsm/L	301,8	300,8	301,2
Düzeltilmiş ozmolar aktivite (mOsm/L)	282,0	281,0	281,0
37°C'deki toplam ozmotik basınç (mm Hg)	5443	5423	5423



Şekil 25-4 Sıvı hacimlerinin ölçümü için indikatör-seyreltme yöntemi.

saptanabilir. Şekil 25-4 bu “indikatör-seyreltme” yöntemi ile bir sıvı bölümü hacminin hesaplanmasını göstermektedir. Bu yöntem, bir sıvı bölümünde dağılmış bir maddenin toplam kütlesinin o bölmeye enjekte edilmiş olan kütlesi ile aynı olması anlamına gelen, kütlenin korunması ilkesine dayanmaktadır.

Şekil 25-4’te gösterilen örnekte, az miktarda boya veya başka bir madde bir şırınga ile bir sıvı bölümüne enjekte edilir ve o bölmenin her tarafına eşit yoğunlukta dağılmasına izin verilir. Daha sonra, içerisine yayılmış maddeyi içeren, bu sıvı bölümünden bir örnek alınır ve madde yoğunluğu kimyasal, fotoelektriksel ya da başka yöntemlerle ölçülür. Eğer bölmeden hiç sızıntı olmamışsa bu bölmedeki toplam madde miktarı (Hacim B x Yoğunluk B) enjekte edilen toplam madde miktarına eşit olacaktır (Hacim A x Yoğunluk A). Basit bir düzenleme ile bu eşitlikteki bilinmeyen olan sıvı bölümünün hacmi aşağıdaki gibi hesaplanabilir:

$$\text{Hacim B} = \frac{\text{Hacim A} \times \text{Yoğunluk A}}{\text{Yoğunluk B}}$$

Bu hesaplama için tüm bilinmesi gerekenler (1) bölmeye enjekte edilen toplam madde miktarı (eşitlikteki bölünen) ve (2) sıvı bölümünde yayıldıktan sonraki madde yoğunluğudur (eşitlikteki bölen).

Örneğin, 10 mg/ml boya içeren bir çözeltinin 1 ml’si B bölümüne dağıldığında bölmedeki son yoğunluk 0,01 mg/ml oluyorsa bilinmeyen hacim şu şekilde hesaplanabilir:

$$\text{Hacim B} = \frac{1 \text{ ml} \times 10 \text{ mg/ml}}{0,01 \text{ mg/ml}} = 1000 \text{ ml}$$

Bu yöntem, (1) indikatörün tüm bölmede eşit olarak yayıldığı, (2) indikatörün sadece ölçülecek olan sıvı bölümünde dağıldığı ve (3) indikatörün metabolize olmadığı veya atılmadığı şartlar altında, vücuttaki herhangi bir sıvı bölümünün hacmini hesaplamak için kullanılabilir. Farklı vücut sıvılarının herbirinin hacmini ölçmede çeşitli maddeler kullanılabilir.

Özgül Vücut Sıvı Bölmelerinin Hacimlerinin Belirlenmesi

Toplam Vücut Suyunun Ölçülmesi. Radyoaktif su (trityum, $^3\text{H}_2\text{O}$) veya ağır su (döteryum, $^2\text{H}_2\text{O}$) toplam vücut suyunun ölçümünde kullanılabilir. Suyun bu şekilleri kana enjekte edildikten sonraki birkaç saat içinde toplam vücut suyuyla karışır ve toplam vücut suyunun hesaplanmasında seyreltme ilkesi kullanılabilir (Tablo 25-3). Toplam vücut suyunun ölçümünde kullanılan bir başka madde, yağda çok iyi eriyen ve hücre zarlarını hızla geçebilen ve hücre içi ile hücre dışı bölmeler içinde eşit olarak dağılan *antipirindir*.

Hücre dışı Sıvı Hacminin Ölçümü. Hücre dışı sıvının hacmi, plazma ve hücrelararası sıvılarda dağılan fakat hücre zarını geçemeyen çeşitli maddelerden herhangi birinin kullanımı ile hesaplanabilir. Radyoaktif sodyum, radyoaktif klor, radyoaktif iyotalamat, tiyosülfat iyonu ve inülin bu maddelerdendir. Bu maddelerden herhangi biri kana enjekte edildiğinde genellikle 30 ile 60 dakika arasında tüm hücre dışı sıvıya dağılır. Bununla birlikte, radyoaktif sodyum gibi, bu maddelerden bazıları az miktarlarda hücreler içerisine difüze olabilir. Bu nedenle, gerçek hücre dışı sıvı hacmi ölçümü yerine sıklıkla *sodyum alanı* veya *inülin alanından* söz edilir.

Tablo 25-3 Vücut Sıvı Hacimlerinin Ölçülmesi

Hacim	İndikatörler
Toplam vücut suyu	$^3\text{H}_2\text{O}$, $^2\text{H}_2\text{O}$, antipirin
Hücre dışı sıvı	^{22}Na , ^{125}I -iyotalamat, tiyosülfat, inülin
Hücre içi sıvı	(Toplam vücut suyu – Hücre dışı sıvı hacmi şeklinde hesaplama)
Plazma hacmi	^{125}I -albümin, Evans mavisi (T-1824)
Kan hacmi	^{51}Cr -işaretli eritrositler veya kan hacmi = Plazma hacmi / (1 – Hematokrit) şeklinde hesaplama
Hücrelararası sıvı	(Hücre dışı sıvı hacmi – Plazma hacmi şeklinde hesaplama)

Hücreiçi Hacmin Hesaplanması. Hücreiçi hacim doğrudan ölçülemez. Ancak şu şekilde hesaplanabilir:

$$\text{Hücreiçi hacim} = \text{Toplam vücut suyu} - \text{Hücre dışı hacim}$$

Plazma Hacminin Ölçümü. Plazma hacmini ölçmek için kapiller zarları kolayca geçemeyen ve enjekte edildikten sonra damar sistemi içerisinde kalan bir madde kullanılmalıdır. Plazma hacminin ölçümünde en yaygın kullanılan maddelerden birisi radyoaktif iyot ile işaretlenmiş albumindir (¹²⁵I-albumin). Ayrıca *Evans mavisı boyası* (T-1824 de denir) gibi yoğun ölçüde plazma proteinlerine bağlanan boyalar da plazma hacminin ölçümünde kullanılabilir.

Hücrelerarası Sıvı Hacminin Hesaplanması. Hücrelerarası sıvı hacmi doğrudan ölçülemez, fakat şu şekilde hesaplanabilir.

$$\text{Hücrelerarası sıvı hacmi} = \text{Hücre dışı sıvı hacmi} - \text{Plazma hacmi}$$

Kan Hacminin Ölçümü. Yukarıda tanımlanan yöntemlerle plazma hacmi ölçülüp *hematokrit* (toplam kan hacminin hücrelerden oluşan bölümü) de biliniyorsa, kan hacmi aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplanabilir:

$$\text{Toplam kan hacmi} = \frac{\text{Plazma hacmi}}{1 - \text{Hematokrit}}$$

Örneğin, plazma hacminin 3 litre ve hematokritin 0,40 olduğu durumda kan hacmi şu şekilde hesaplanır:

$$\frac{3 \text{ litre}}{1 - 0,4} = 5 \text{ litre}$$

Kan hacmini ölçmenin diğer bir yolu dolaşıma radyoaktif madde ile işaretlenmiş eritrositlerin enjekte edilmesidir. Bunların dolaşıma karışmasından sonra karışmış kan örneğinin radyoaktivitesi ölçülebilir ve toplam kan hacmi indikatör-seyreltme ilkesi kullanılarak hesaplanabilir. Eritrositleri işaretlemede sıklıkla kullanılan madde eritrositlere sıkıca bağlanan radyoaktif kromdur (⁵¹Cr).

Hücreiçi ve Hücre Dışı Sıvılar Arasında Sıvı Değişimi ve Ozmotik Dengenin Düzenlenmesi

Ağır hastaların tedavisinde sık rastlanan bir problem, hücreiçi ve hücre dışı bölmelerden biri veya her ikisinde yeterli sıvıyı koruma güçlüğüdür. Bölüm 16'da ve bu bölümün devamında tartışıldığı gibi, plazma ve hücrelerarası alanda dağılmış olan hücre dışı sıvının görece miktarları başlıca kapiller zarlardan suyun hareketini yönlendiren

hidrostatik ve kolloid ozmotik kuvvetler arasındaki denge ile belirlenir.

Buna karşılık, hücreiçi ve hücre dışı bölmeler arasındaki sıvı dağılımı ise başlıca – özellikle sodyum, klor ve başka elektrolitler gibi – hücre zarları boyunca ozmotik olarak etkili olan daha küçük maddelerce belirlenir. Bunun sebebi, hücre zarlarının suya yüksek düzeyde geçirgen olmasına karşın sodyum ve klor gibi küçük iyonlara karşı bile görece geçirgen olmayışındır. Böylece, su hücre zarını hızla geçer ve hücreiçi sıvı hücre dışı sıvıyla izotonik kalır.

Takip eden bölümde, hücreiçi ve hücre dışı sıvı hacimleri arasındaki karşılıklı ilişkileri ve sıvıların bu iki bölme arasında kaymasına sebep olan ozmotik faktörleri tartışmaktayız.

Ozmotik ve Ozmotik Basıncın Temel İlkeleri

Ozmotik ve ozmotik basıncın temel ilkeleri Bölüm 4'de ortaya konulmuştur. Bu nedenle, burada bu ilkelerin sadece hacim düzenlenmesi ile ilgili olan en önemli yönlerini gözden geçireceğiz.

Ozmotik, suyun seçici geçirgen bir zarın, su yoğunluğunun yüksek olduğu bölgeden düşük olduğu bölgeye doğru net difüzyonudur. Saf su içerisine çözünür bir madde eklendiğinde karışımdaki suyun yoğunluğu azalır. Böylece, bir çözeltideki madde yoğunluğu ne kadar fazla ise su yoğunluğu o kadar azdır. Ayrıca su, madde yoğunluğunun az (su yoğunluğunun fazla) olduğu bölgeden madde yoğunluğunun fazla (su yoğunluğunun az) olduğu bölgeye doğru difüze olur.

Hücre zarlarının suda çözünür maddelerin çoğuna görece geçirgen olmadıkları halde suya fazla geçirgenlik göstermeleri (yani seçici geçirgen olması) nedeniyle, zarın bir tarafında madde yoğunluğu yüksek olduğunda su zarı geçerek madde yoğunluğunun yüksek olduğu tarafa doğru difüze olur. Böylece, eğer hücre dışı sıvıya sodyum klorür gibi bir çözelti eklenirse, hücre içindeki su, zarın her iki tarafındaki su yoğunluğu eşitlenecek, hızla hücre zarından difüze olarak hücre dışı sıvıya katılır. Aksine, eğer sodyum klorür gibi suda çözünen bir madde hücre dışı sıvıdan uzaklaştırılırsa, su hücre dışı sıvıdan hücre zarı boyunca ve hücre içine difüze olur. Suyun difüzyon hızına *ozmotik hız* denir.

Mol ile Osmol ilişkisi. Bir çözeltinin su yoğunluğu o çözeltideki çözünür parçacıkların sayısına bağlı olduğundan, bileşimlerinden bağımsız olarak toplam çözünür madde yoğunluğunu tanımlayacak bir kavrama ihtiyaç vardır. Bir çözeltideki parçacıkların toplam sayısı *ozmol* olarak ölçülür. Bir ozmol (Osm) 1 mol ($6,02 \times 10^{23}$) çözünür madde parçacığına eşittir. Bu nedenle, litresinde bir mol glikoz içeren bir çözelti 1 Osm/L yoğunluğa sa-

hiptir. Eğer, sodyum klorürün sodyum ve klor iyonlarına ayrışması gibi, bir molekül iki parçacık oluşturacak şekilde ayrılıyorsa, bu molekülden 1 mol/L içeren bir çözeltinin ozmotik yoğunluğu 2 Osm/L olur. Benzer şekilde, 3 iyona ayrışan bir molekülden (Na_2SO_4 gibi) 1 mol içeren bir çözeltinin ozmotik yoğunluğu 3 Osm/L'dir. Bu şekilde, *ozmol* terimi, bir çözeltide bulunan maddenin molar yoğunluğundan çok ozmotik olarak aktif parçacık sayısını gösterir.

Genel olarak ozmol, vücut sıvılarındaki katı madde için ozmotik aktivitesini ifade etmek için çok büyük bir birimdir.

Daha yaygın olarak 1/1000 ozmole eşit olan *miliozmol* (mOsm) birimi kullanılır.

Ozmolalite ve Ozmolarite. Bir çözeltinin ozmolalite konsantrasyonu *kilogram su başına* ozmol olarak ifade edildiğinde *ozmolaliteden söz* edilir; bir çözeltinin *litresi başına ozmol* ise *ozmolarite* şeklinde ifade edilir. Vücut sıvıları gibi seyreltik çözeltilerde, aralarındaki fark küçük olduğundan, bu iki terim hemen hemen eşanlamlı olarak kullanılabilir. Çoğu durumda, vücut sıvılarının miktarını kilogram su yerine litre sıvı olarak ifade etmek daha kolaydır. Bu nedenle, klinikte kullanılan hesaplamaların ve sonraki bazı bölümlerde geçecek hesaplamaların çoğunda ozmolaliteden çok ozmolarite temel alınmıştır.

Bir Çözeltinin Ozmolarite ve Ozmotik Basıncının Hesaplanması. Hücre zarının katı maddelere geçirgen olmadığı varsayılarak, van't Hoff yasası kullanılarak bir çözeltinin potansiyel ozmotik basıncı hesaplanabilir.

Örneğin, yüzde 0,9'luk sodyum klorür çözeltisinin ozmotik basıncı şu şekilde hesaplanır: Yüzde 0,9'luk sodyum klorür çözeltisi, 100 ml'sinde 0,9 gram veya 9 gr/L sodyum klorür içeren bir çözeltiyi tarif eder. Sodyum klorürün molekül ağırlığı 58,5 gr/mol olduğundan bu çözeltinin molaritesi 9 gr/L'nin 58,5 gr/mol değerine bölünmesi ile bulunur ve yaklaşık 0,154 mol/L'dir. Sodyum klorürün her molekülü 2 ozmole eşit olduğu için çözeltinin ozmolaritesi $0,154 \times 2 = 0,308$ Osm/L olur. Yani, bu çözeltinin ozmolaritesi 308 mOsm/L'dir. Çözeltinin potansiyel ozmotik basıncı ise $308 \text{ mOsm/L} \times 19,3 \text{ mmHg/mOsm/L}$ veya 5944 mmHg olacaktır.

Bu sadece yaklaşık bir hesaplamadır; çünkü iyonlar arası çekim nedeni ile sodyum ve klor iyonları çözelti içerisinde bağımsız davranamazlar. Bu sapmalar, van't Hoff yasası uyarınca *ozmotik katsayı* denilen düzeltme faktörü kullanılarak tahmini olarak düzeltilebilir. Sodyum klorür için ozmotik katsayı 0,93 civarındadır. Böylece yüzde 0,9'luk sodyum klorür çözeltisinin gerçek ozmolaritesi $308 \times 0,93 = 286 \text{ mOsm/L}$ 'dir. Pratik kullanımda fizyolojik sıvıların ozmolaritesi ve ozmotik basınçları tayin

edilirken değişik maddelerin ozmotik katsayıları bazen ihmal edilmektedir.

Vücut Sıvılarının Ozmolaritesi. Tablo 25-2'ye dönerek plazma, hücrelerarası ve hücre içi sıvılarda bulunan, ozmotik aktiviteye sahip çeşitli maddelerin yaklaşık ozmolaritelerine dikkat ediniz. Hücrelerarası sıvı ve plazmanın toplam ozmolaritesinin yüzde 80 kadarının sodyum ve klor iyonlarına bağlı olduğuna, halbuki hücre içi sıvısında toplam ozmolaritenin hemen hemen yarısının potasyum iyonlarına ait olduğuna ve kalanının diğer birçok hücre içi maddeler arasında paylaşıldığına dikkat ediniz.

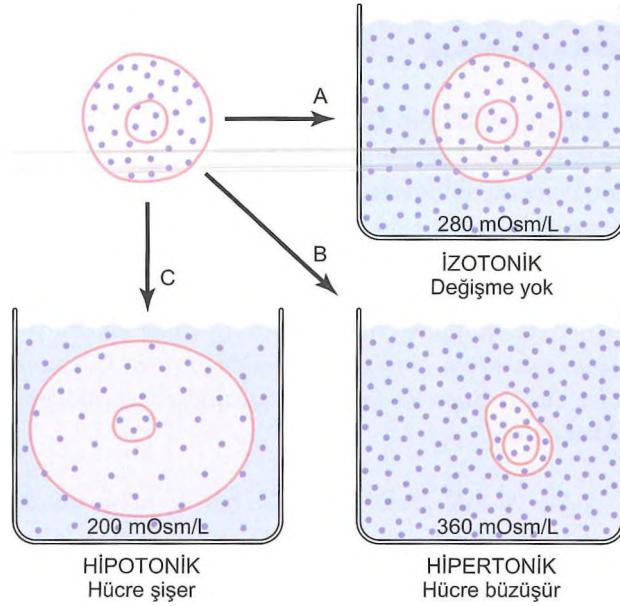
Tablo 25-2'de gösterildiği gibi, her üç bölmenin de toplam ozmolaritesi yaklaşık 300 mOsm/L iken plazmanın hücrelerarası ve hücre içi sıvılardan yaklaşık 1 mOsm/L daha yüksektir. Hücrelerarası sıvı ve plazma arasındaki bu küçük fark, Bölüm 16'da anlatıldığı üzere, kapillerlerde kendilerini çevreleyen hücrelerarası aralığa oranla 20 mmHg daha yüksek bir basınç oluşturan plazma proteinlerinin ozmotik etkisinden kaynaklanır.

Vücut Sıvılarının Düzeltilmiş Ozmolar Aktivitesi. Tablo 25-2'nin alt kısmında plazmanın, hücrelerarası sıvının ve hücre içi sıvısının *düzeltilmiş ozmolar aktiviteleri* gösterilmiştir. Bu düzeltmelerin nedeni, katyon ve anyonların karşılıklı çekim etkileşimlerinin çözeltideki erimiş maddenin ozmotik "aktivitesi"nde hafif bir düşüşe neden olabilmesidir.

Hücre içi ve Hücre dışı Sıvılar Arasında Ozmotik Denge Korunmaktadır

Hücre dışı sıvıdaki madde yoğunluğunda görece küçük değişiklikler ile hücre zarı boyunca büyük ozmotik basınçlar gelişebilir. Daha önce tartışıldığı gibi, *geçici olmayan* (yani hücre zarını geçmeyen) çözünür bir maddenin her bir miliozmol'lük yoğunluk farkı için hücre zarına yaklaşık 19,3 mmHg ozmotik basınç uygulanır. Hücre zarı saf suya maruz kaldığında ve hücre içi sıvı ozmolaritesi 282 mOsm/L olduğunda hücre zarını etkileyecek potansiyel ozmotik basınç 5400 mmHg'dan fazla olabilir. Bu, hücre içi ve hücre dışı sıvılar ozmotik dengede olmadığı zaman zardan su geçişini zorlayacak olan kuvvetin büyüklüğünü gösterir. Bu kuvvetlerin sonucu olarak, hücre dışı sıvıda zardan geçemeyen madde yoğunluğundaki görece küçük değişiklikler, hücre hacminde büyük değişimlere yol açabilir.

İzotonik, Hipotonik ve Hipertonik Sıvılar. Hücre dışı sıvıdaki hücre zarından geçemeyen maddelerin değişik yoğunluklarının hücre hacmine etkileri Şekil 25-5'te



Şekil 25-5 İzotonik (A), hipertonik (B) ve hipotonik (C) çözeltilerin hücre hacmi üzerine etkisi.

gösterilmiştir. Bir hücre, zarı geçemeyen madde yoğunluğu 282 mOsm/L olan bir çözelti içine konulduğunda ne büzülür ne de şişer; çünkü hücre dışı ve hücre içi sıvılarda su yoğunluğu eşittir ve maddeler hücreyi terk edemez veya hücreye giremez. Böyle bir çözeltiye, hücrenin ne büzülmesine ne de şişmesine sebep olduğu için *izotonik* denir. İzotonik çözeltilere örnek yüzde 0,9'luk sodyum klorür veya yüzde 5'lik glikoz çözeltileridir. Bu çözeltiler klinik uygulamada önemlidir, çünkü hücre içi ve hücre dışı sıvılar arasındaki ozmotik dengeyi bozma tehlikesi olmaksızın kana infüze edilebilirler.

Eğer bir hücre, zarı geçemeyen madde yoğunluğu kendisinden daha düşük (<282 mOsm/L) olan *hipotonik* bir çözelti içine konulursa, su hücre içine girerek hücrenin şişmesine yol açar; su, hücre içi sıvıyı seyrelterek ve hücre dışı sıvıyı yoğunlaştırarak her iki sıvı osmolaritesi yaklaşık aynı olana kadar hücre içine geçmeye devam eder. Yüzde 0,9'dan daha az yoğunluktaki sodyum klorür çözeltileri hipotoniktir ve hücrelerin şişmesine sebep olurlar.

Eğer bir hücre, zarı geçemeyen madde yoğunluğu yüksek *hipertonik* bir çözelti içine konursa, su hücre dışına geçerek hücre içi sıvısını yoğunlaştırır ve hücre dışı sıvısını seyreltir. Bu durumda, her iki sıvının yoğunluğu eşitleninceye kadar hücre büzülür. Yüzde 0,9'dan daha fazla yoğunluktaki sodyum klorür çözeltileri hipertoniktir.

İzoosmotik, Hiperoosmotik ve Hipooosmotik Sıvılar.

İzotonik, *hipotonik* ve *hipertonik* terimleri sıvıların hücre hacminde değişikliğe sebep olup olmamasına işaret eder. Çözeltilerin tonisitesi zardan geçemeyen maddelerin yo-

ğunluğuna bağlıdır. Ancak bazı maddeler hücre zarını geçebilmektedir. Osmolaritesi hücreninki ile aynı olan çözeltilere, maddenin hücre zarını geçip geçemeyeğine bakılmaksızın, *izoosmotik* denir.

Hiperoosmotik ve *hipooosmotik* terimleri, maddenin hücre zarını geçip geçemeyeği dikkate alınmaksızın, normal hücre dışı sıvı ile karşılaştırıldığında daha yüksek veya düşük osmolariteye sahip çözeltileri tanımlar. Üre gibi hücre zarını kolay geçebilen maddeler, hücre içi ve hücre dışı sıvılar arasında geçici sıvı hacmi kaymalarına sebep olur, fakat yeterli zaman verildiğinde bu maddelerin yoğunluğu iki bölmede eşitlenir ve dengeli koşullarda hücre içi hacmine çok az etkileri olur.

Hücre içi ve Hücre dışı Sıvılar Arasındaki Osmotik Dengeye Hızla Ulaşılr.

Sıvının hücre zarından geçişi o kadar çabuk olur ki bu iki bölme arasındaki osmolarite farkı genellikle saniyeler veya en fazla dakikalar içinde düzeltilir. Suyun hücre zarından bu çabuk hareketi, vücudun tüm hücre içi ve hücre dışı bölmeleri arasında aynı kısa dönemde tam bir dengenin sağlanacağı anlamına gelmez. Bunun nedeni, sıvının vücuda genellikle bağırsaklar aracılığı ile girmesi ve tam bir ozmotik denge oluşmadan önce tüm dokulara kan yolu ile taşınması zorunluluğudur. Genel olarak, su içildikten sonra vücudun her tarafında ozmotik dengeye ulaşılması 30 dakika kadar bir zaman alır.

Anormal Durumlarda Hücre dışı ve Hücre içi Sıvıların Hacim ve Osmolaliteleri

Hücre dışı ve hücre içi hacimlerinde belirgin değişmeye neden olabilen bazı faktörler su alımı, dehidratasyon, farklı tipte çözeltilerin intravenöz infüzyonu, gastrointestinal kanaldan çok miktarda sıvı kaybı ve terle ya da böbrek yolu ile anormal miktarda sıvı kayıplarıdır.

Eğer aşağıdaki temel prensipler akılda tutulursa hem hücre içi ve hücre dışı sıvı hacimlerindeki değişiklikler, hem de başlanması gereken tedavi şekli hesaplanabilir:

1. *Su hücre zarlarından hızla geçer*; dolayısıyla, bölmelerden birinde oluşan değişikliği takiben birkaç dakika hariç olmak üzere hücre içi ve hücre dışı sıvılarının osmolaritesi hemen tamamen birbirine eşit kalır.
2. *Hücre zarları birçok çözünür maddeye karşı hemen tamamen geçirgen değildir*; dolayısıyla, hücre içi ve hücre dışı sıvıların osmol sayısı, hücre dışı bölme-ye madde ilavesi veya kaybı olmadıkça genel olarak sabit kalır.

Bu temel prensipleri akılda tutarak farklı anormal sıvı koşullarının hücre içi ve hücre dışı sıvıların hacim ve osmolaritesi üzerine etkilerini analiz edebiliriz.

Hücre dışı Sıvısına Tuz Çözeltisi Eklenmesinin Etkisi

Eğer hücre dışı sıvı bölümüne *izotonik* tuz çözeltisi ilave edilirse bu bölmenin ozmolaritesi değişmez; bu nedenle, hücre zarları boyunca ozmoz gerçekleşmez. Tek etki hücre dışı sıvı hacminin artışıdır (Şekil 25-6A). Hücre zarı sodyum klorüre gerçekten hiç geçirgen değilmiş gibi davrandığı için sodyum ve klorür büyük oranda hücre dışı sıvıda kalır.

Eğer hücre dışı sıvısına *hipertonik* bir çözelti ilave edilirse hücre dışı ozmolarite artar ve hücre içindeki suyun hücre dışı bölmeye ozmozuna neden olur (Şekil 25-6B). Yine ilave edilen sodyum klorürün hemen tamamı hücre dışı bölmede kalır ve ozmotik dengeyi sağlamak amacı ile hücrelerden hücre dışı aralığa sıvı difüzyonu olur. Net etki, hücre dışı hacimde (ilave edilen sıvı hacminden daha fazla) artış, hücre içi hacimde azalma ve her iki bölmenin ozmolaritesinde yükselmedir.

Eğer hücre dışı sıvısına *hipotonik* bir çözelti ilave edilirse, hücre dışı sıvı ozmolaritesi düşer ve hücre dışı suyunun bir kısmı, hücre içi ile hücre dışı bölmelerin ozmolaritesi aynı olana kadar, hücre içine difüze olur (Şekil 25-6C). Hipotonik sıvı ilavesi ile hem hücre içi hem de hücre dışı sıvı hacimleri, hücre içi hacim daha fazla olmak üzere artmıştır.

Hipertonik Tuz Çözeltisi İnfüzyonundan Sonra Sıvı Kaymaları ve Ozmolaritelerin Hesaplanması. Farklı çözeltilerin infüzyonunun hücre dışı ve hücre içi sıvı hacimlerinde ve ozmolaritelerinde ortaya çıkaracağı ardışık etkileri hesaplayabiliriz. Örneğin, başlangıç plazma oz-

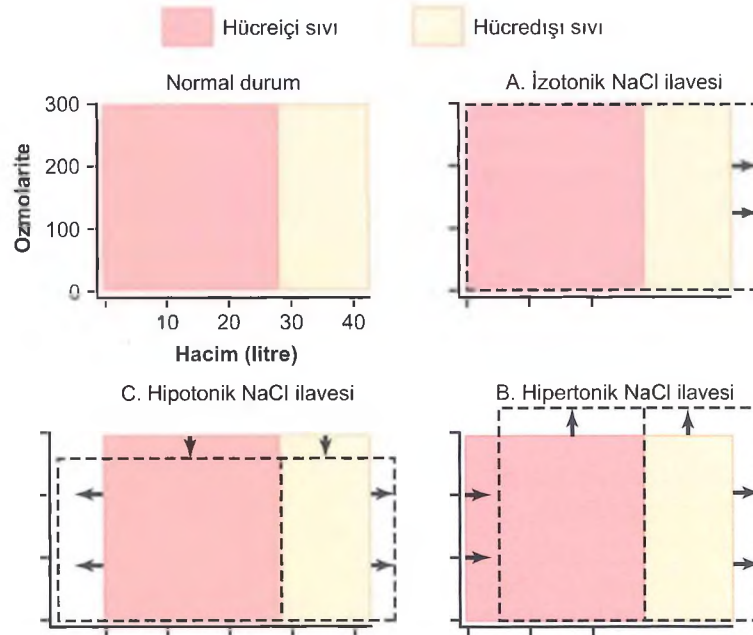
molaritesi 280 mOsm/L olan 70 kg ağırlığında bir hastanın hücre dışı sıvı bölümüne yüzde 3'lük hipertonik sodyum klorür çözeltisinden 2 litre infüze edildiğinde, ozmotik denge kurulduktan sonra hücre içi ve hücre dışı sıvı hacim ve ozmolariteleri nasıl olacaktır?

İlk basamak, hacim, yoğunluk ve toplam miliozmol içeriği yönünden her bölmenin başlangıç koşullarını hesap etmektir. Hücre dışı sıvı hacminin vücut ağırlığının yüzde 20'si ve hücre içi sıvı hacminin vücut ağırlığının yüzde 40'ı olduğu varsayılarak aşağıda verilen hacim ve yoğunluklar hesaplanabilir:

Basamak 1. Başlangıç Koşulları

	Hacim (Litre)	Yoğunluk (mOsm/L)	Toplam (mOsm)
Hücre dışı sıvı	14	280	3.920
Hücre içi sıvı	28	280	7.840
Toplam vücut sıvısı	42	280	11.760

Daha sonra, 2 litre yüzde 3'lük sodyum klorür eklenmesi ile hücre dışı sıvısına ilave edilen toplam miliozmolü hesaplıyoruz. Yüzde 3'lük sodyum klorür çözeltisinin anlamı 100 ml'de 3 gr veya litrede 30 gr sodyum klorür varlığıdır. Sodyum klorürün molekül ağırlığı yaklaşık 58,5 gr/mol olduğundan sodyum klorür çözeltisinin litresinde yaklaşık 0,513 mol sodyum klorür var demektir. İki litre için bu değer 1,026 mol sodyum klorür olacaktır. Bir mol sodyum klorür yaklaşık 2 ozmole eşit olduğundan



Şekil 25-6 Ozmotik dengeye ulaşıldıktan sonra hücre dışı sıvıya izotonik, hipotonik ve hipertonik çözelti ilavesinin etkisi. Normal durum düz çizgiler, normalden kaymalar gölgeli alanlar şeklinde gösterilmiştir. Hücre içi ve hücre dışı sıvı bölmelerinin hacimleri yatay eksen, bu bölmelerin ozmolaritesi dikey eksenle gösterilmiştir.

(sodyum klorürün her molünde 2 ozmotik aktif parçacık vardır) bu çözeltiden 2 litrelik bir ilavenin net etkisi hücre dışı sıvısına 2051 miliozmol sodyum klorür eklemektir.

İkinci basamakta, hücre dışı sıvısına 2 litre hacimle birlikte 2051 miliozmol sodyum klorür ilave etmenin ani etkisini hesaplıyoruz. *Hücre içi sıvı* yoğunluğunda ve hacminde bir değişiklik olmayacak, ancak ozmotik denge de olmayacaktır. Halbuki hücre dışı sıvı, 2051 miliozmol çözünür madde ilavesiyle birlikte toplam 5791 miliozmol'e çıkacaktır. Hücre dışı bölmenin şimdiki hacminin 16 litre'ye çıkmış olması nedeniyle, yoğunluğu da 5719 miliozmol'ün 16 litre'lik hacme bölünmesiyle hesaplanabilir ki, bu da 373 mOsm/L eder. Böylece, çözeltinin eklenmesinin hemen sonrasında aşağıda verilen değerler ortaya çıkacaktır.

Basamak 2. İki Litre Yüzde 3'lük Sodyum Klorür Eklenmesinin Ani Etkisi

	Hacim (Litre)	Yoğunluk (mOsm/L)	Toplam (mOsm)
Hücre dışı sıvı	16	373	5.971
Hücre içi sıvı	28	280	7.840
Toplam vücut sıvısı	44	Denge yok	13.811

Üçüncü basamakta, ozmotik denge oluşmasının birkaç dakika sonrasındaki hacim ve yoğunlukları hesaplarız. Bu durumda, hücre içi ve hücre dışı sıvı bölmelerindeki yoğunluklar eşitlenmiş olacaktır. Bu değer 13.811 mOsm olan toplam vücut ozmolaritesinin, 44 litre olan toplam vücut sıvı miktarına bölünmesi ile hesaplanabilir. Bu da 313,9 mOsm/L'lik bir yoğunluk demektir. Bu şekilde, bütün vücut sıvı bölmelerindeki sıvılar ozmotik denge oluştuktan sonraki bu değer ile aynı yoğunlukta olacaktır. Bundan sonra, vücuttan madde veya su kaybı olmadığını ve hücre içine ya da dışına doğru sodyum klorür hareketi olmadığını varsayarak, hücre içi ve hücre dışı bölme hacimlerini hesaplayabiliriz. Hücre içi sıvı hacmi, hücre içi sıvısının toplam miliozmol'ünün (7840) yoğunluğa (313,9 mOsm/L) bölünmesi ile 24,98 litre olarak hesaplanır. Hücre dışı sıvı hacmi, hücre dışı sıvısındaki toplam miliozmol'ün (5971) yoğunluğa (313,9 mOsm/L) bölünmesi ile 19,02 litre olarak saptanır. Bu hesaplamalar, hücre dışı sıvıya eklenen sodyum klorürün orada kaldığı ve hücre içine girmediği varsayımına dayanır.

Basamak 3. İki Litre Yüzde 3'lük Sodyum Klorür Eklenmesinin Ozmotik Denge Sonrası Etkisi

	Hacim (Litre)	Yoğunluk (mOsm/L)	Toplam (mOsm)
Hücre dışı sıvı	19,02	313,9	5.971
Hücre içi sıvı	24,98	313,9	7.840
Toplam vücut sıvısı	44,0	313,9	13.811

Bu şekildeki örnekten görüleceği gibi 2 litrelik bir hipertonic sodyum klorür çözeltisi ilavesi hücre dışı sıvı hacminde 5 litreden fazla bir artışa neden olurken hücre içi sıvı hacmini de neredeyse 3 litre azaltır.

Hücre içi ve hücre dışı sıvıların hacim ve ozmolaritelerindeki değişikliklerin bu yöntemle hesaplanması, sıvı hacmi düzenlenmesi yönünden hemen her klinik probleme uygulanabilir. Hücre içi ve hücre dışı sıvı bölmeleri arasındaki ozmotik dengenin matematiksel yönünün anlaşılması vücutta hemen bütün sıvı bozukluklarının ve tedavisinin anlaşılması için gerekli olduğundan, okuyucu böyle hesaplamalara aşina olmalıdır.

Beslenme Amacı ile Uygulanan Glikoz ve Diğer Çözeltiler

Başka türlü yeterli besin alamayacak durumda olan kişilerde beslenmeyi sağlamak için damar yolu ile verilen birçok çözelti tipi vardır. Glikoz çözeltileri yaygın bir şekilde kullanılırken, daha az olarak da amino asit ve homojenize edilmiş yağ çözeltileri kullanılmaktadır. Bu çözeltiler verileceği zaman içerdikleri ozmotik aktif madde yoğunluğu genellikle izotonik değere yakın hale getirilir ya da vücut sıvılarının ozmotik dengesini bozmayacak şekilde yavaş uygulanırlar. Glikoz veya diğer besinler metabolize olduktan sonra, özellikle ilave sıvı da alınmışsa, geriye su fazlası kalır. Normalde böbrekler bu suyu çok seyreltik bir idrar şeklinde atarlar. Böylece net sonuç vücutta sadece besinlerin ilavesi şeklindedir.

Sıvı Hacminin Düzenlenmesinde Klinik Bozukluklar: Hiponatremi ve Hipernatremi

Hastanın sıvı durumunun değerlendirilmesinde klinisyenin en başta kolayca ulaşabileceği ölçüm, plazma sodyum yoğunluğudur. Plazma ozmolaritesi rutin olarak ölçülmez, fakat sodyum ve ilişkili anyonlar (başlıca klor), hücre dışı sıvıdaki katı maddelerin yüzde 90'dan fazlasını oluşturduğu için, plazma sodyum yoğunluğu, birçok koşulda, plazma ozmolaritesinin akılcı bir göstergesidir. Plazma sodyum yoğunluğu normal değerinin (yaklaşık 142 mEq/L) birkaç miliekivalan altına düştüğünde kişide *hiponatremi* olduğu söylenir. Plazma sodyum yoğunluğu normalin üzerine çıktığında ise *hipernatremi* denir.

Hiponatremi Nedenleri: Su Fazlalığı veya Sodyum Kaybı

Plazma sodyum yoğunluğunun azalması hücre dışı sıvıdan sodyum klorür kaybı veya hücre dışı sıvıya aşırı su ilavesi sonucu olabilir (Tablo 25-4). Başlıca sodyum klo-

Tablo 25-4 Vücut Sıvı Hacminin Düzenlenmesinde Bozukluklar: Hiponatremi ve Hipernatremi

Bozukluk	Sebebe	Plazma Na ⁺ Yoğunluğu	Hücre dışı Sıvı Hacmi	Hücre içi Sıvı Hacmi
Hiponatremi-dehidratasyon	Adrenal yetmezlik; aşırı diüretik kullanımı	↓	↓	↑
Hiponatremi-aşırı hidrasyon	Fazla ADH (SIADH); bronkojenik tümörler	↓	↑	↑
Hipernatremi-dehidratasyon	Diyabetes insipidus; aşırı terleme	↑	↓	↓
Hipernatremi-aşırı hidrasyon	Cushing hastalığı; primer aldosteronizm	↑	↑	↓

ADH, antidiüretik hormon; SIADH, uygunsuz ADH sendromu.

rür kaybı genellikle *hiponatremi-dehidratasyon* ile sonuçlanır ve hücre dışı sıvı hacminde azalma ile birliktedir. Sodyum klorür kaybı nedeni ile hiponatremi yapan koşullar arasında *ishal* ve *kusma* yer alır. Böbreklerin sodyum tutma yeteneğini baskılayan *diüretiklerin aşırı kullanımı* ve sodyum kaybettirici bazı tip böbrek hastalıkları da orta derecede hiponatremi nedeni olabilir. Son olarak, aldosteron hormonu salgısının azalmasından ileri gelen *Addison hastalığı* böbreklerin sodyum geriemiilim yeteneğini bozar ve orta derecede bir hiponatremiye sebep olabilir.

Hiponatremi, hücre dışı sıvıdaki sodyum yoğunluğunu seyrelten aşırı su birikimi ile birlikte de görülebilir ki bu durumda bir *hiponatremi-aşırı hidrasyon*'dan söz edilir. Örneğin, böbrek tübüllerinden fazla su geriemiilimine neden olan *aşırı miktarda antidiüretik hormon salgılanması* hiponatremi ve aşırı hidrasyona yol açabilir.

Hiponatreminin Sonuçları: Hücrenin Şişmesi

Hiponatremi nedeniyle hücre hacminde ortaya çıkan hızlı değişimler, özellikle beyin olmak üzere, doku ve organ işlevlerinde önemli etkilere yol açabilir. Örneğin, plazma sodyum yoğunluğundaki hızlı bir düşüş beyin hücrelerinde ödem ve baş ağrısı, bulantı, halsizlik ve algılama bozukluğu gibi birtakım nörolojik belirtilere neden olabilir. Plazma sodyum yoğunluğu 115-120 mmol/L'ye kadar düşerse beyin ödemi nöbet, koma hali, kalıcı beyin hasarı ve ölüme yol açabilir. Kafatasının sert yapısından dolayı beyin hacmi, aşağı boyun bölgesine doğru zorlanmadan (*fitikleşme*) yüzde 10'dan fazla genişleyemez ve bu durum kalıcı beyin hasarı ve ölüme neden olabilir.

Hiponatremi birkaç güne yayılan daha yavaş bir süreçte gelişirse, beyin ve başka dokular buna sodyum, klor, potasyum ve glutamat gibi organik çözünür maddeleri hücre içinden hücre dışı bölmeye taşıyarak cevap verir. Bu, hücre içine suyun ozmotik akışını ve dokuların şişmesini hafifletir (Şekil 25-7).

Bununla birlikte, yavaş gelişen hiponatremi süresince çözünür maddelerin hücre içinden taşınması ise, bey-

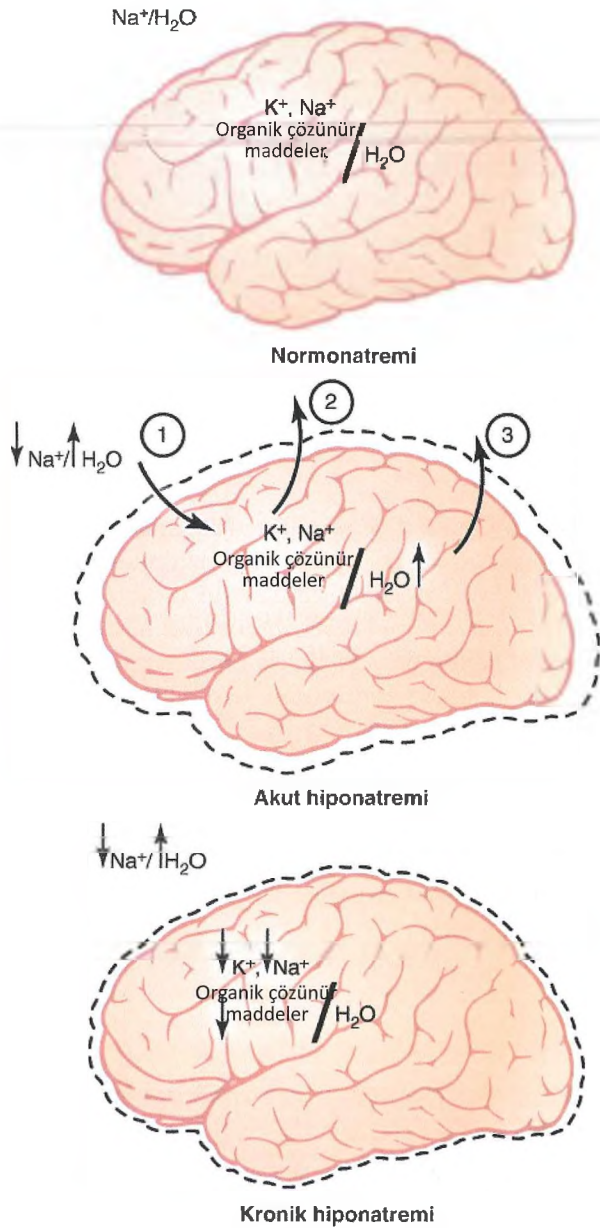
ni hiponatreminin çok hızlı düzeltilmesi ile oluşabilecek hasara karşı hassas hale getirir. Hiponatreminin düzeltilmesi amacıyla hipertonic çözeltilerin çok hızlı verilmesi beyin hücrelerinin kaybettiği çözünür maddeleri geri kazanma kabiliyetini aşabilir ve nöronların miyelin kılıfının kaybı (*demyelinizasyon*) ile birlikte giden ozmotik hasarına yol açabilir. Nöronların bu ozmotik demiyelinizasyon hasarından kaçınmak için, kronik hiponatreminin düzeltilmesini 24 saatte 10-12 mmol/L ve 48 saatte 18 mmol/L'den az olacak şekilde sınırlandırmak gereklidir. Bu yavaş düzeltme beyne, kronik hiponatremiye adaptasyon sonucu kaybettiği ozmollelerini geri kazanma olanağı verir.

Klinik şartlarda hiponatremi en yaygın görülen elektrolit bozukluğu olup yatan hastaların %15-25'inde ortaya çıkabilmektedir.

Hipernatremi Nedenleri: Su Kaybı veya Sodyum Fazlalığı

Ozmolaritede artışa da yol açan yüksek plazma sodyum yoğunluğu, hücre dışı sıvısından su kaybı sonucu sodyum iyonlarının yoğunlaşmasına veya hücre dışı sıvısındaki fazla miktarda sodyuma bağlı olabilir. Birincil olarak hücre dışı sıvısından su kaybının varlığı *hipernatremi-dehidratasyon* ile sonuçlanır. Bu durum böbreklerin suyu koruması için gerekli olan antidiüretik hormon salgısı yetersizliğinde ortaya çıkabilir. Antidiüretik hormon eksikliği sonucu, böbrekler fazla miktarda seyreltik idrar çıkararak (*diyabetes insipidus* olarak bilinen bozukluk) dehidratasyona ve hücre dışı sıvısında sodyum klorür yoğunluğunun artmasına neden olurlar. Bazı belirli tipteki böbrek hastalıklarında böbrekler antidiüretik hormona cevap veremeyerek yine bir *nefrojenik diyabetes insipidus* tipine neden olur. Hipernatreminin hücre dışı sıvı hacminde azalma ile birlikte seyreden, daha yaygın nedenlerinden biri, uzun süreli ağır egzersiz sırasında terleme ile de meydana gelebilen, su alımının su kaybından daha az olduğu hallerde görülen *dehidratasyondur*.

Hipernatremi hücre dışı sıvıya fazla miktarda sodyum klorür ilavesi sonucu da oluşabilir. Bu sıklıkla



Şekil 25-7 Hiponatremi sırasında beyin hücre hacmi düzenlenmesi. Na⁺ kaybı ya da aşırı H₂O nedeniyle oluşmuş akut hiponatremi sırasında H₂O hücre içine difüze olur (1) ve beyin dokusu şişer. Bu durum Na⁺, K⁺ ve organik çözümler maddelerin hücre dışına taşınmasını uyarır (2), böylece su da hücre dışına difüzyona uğrar (3). Kronik hiponatremide beyin şişmesi hücrelerden katı maddelerin taşınması ile hafifletilmiştir.

hipernatremi-aşırı hidrasyonla sonuçlanır, çünkü hücre dışı sıvıda aşırı sodyum klorür varlığı genellikle böbrekler tarafından bir miktar su tutulması ile birlikte. Örneğin, *sodyum tutucu hormon aldosteronun aşırı salgılanması* hafif dereceli bir hipernatremi ve aşırı hidrasyonla sebep olabilir. Hipernatreminin artık şiddetli olmamasının nedeni, artmış aldosteron salgısının böbreklerden sodyumun yanında daha fazla miktarda su geri emilmesine de neden olmasıdır.

Dolayısıyla, plazma sodyum yoğunluğu anormalliklerinin analizinde ve uygun tedaviye karar vermede anormal-

liğin öncelikli olarak sodyum kaybı veya birikimine mi, yoksa su kaybı veya birikimine mi dayandığının belirlenmesi gerekir.

Hipernatreminin Sonuçları: Hücrenin Büzüşmesi

Hipernatremi hiponatremiye göre çok daha az yaygındır ve ağır belirtiler genellikle sadece plazma sodyum yoğunluğunun 158-160 mmol/L'nin üzerine çıktığı hızlı ve büyük artışlarında ortaya çıkar. Bunun bir nedeni, Bölüm 28'de de tartışıldığı gibi, hipernatreminin, plazma ve hücre dışı sıvısında sodyum artışına karşı korumak üzere şiddetli bir susama hissi uyarmasıdır. Bununla birlikte, hipotalamik lezyonlar nedeniyle susama duyusu bozulmuş hastalar, yeterince su alamayan bebekler veya zihinsel durumları değişime uğramış yaşlı hastalarda ağır hipernatremi ortaya çıkabilir.

Hipernatreminin düzeltilmesi hipoozmotik sodyum klorür ya da dekstroz çözeltileri verilerek sağlanabilir. Bununla birlikte, plazma sodyum yoğunluğu kronik olarak artmış olan hastalarda hipernatremiyi yavaş düzeltmek mantıklı bir tedbir olacaktır. Bunun nedeni, hipernatreminin de hücreyi hacim değişikliklerinden koruyan savunma mekanizmalarını aktive etmesidir. Bu savunma mekanizmaları hiponatremide ortaya çıkanlara karşı yöndedir ve hücre içi sodyum ve başka çözümler maddelerin yoğunluğunu artırmaya dayanır.

Ödem: Dokularda Aşırı Sıvı

Vücut dokularında fazla sıvı bulunmasına ödem denir. Çoğu durumda, ödem başlıca hücre dışı sıvı bölümünde oluşur, fakat hücre içi sıvıları da kapsayabilir.

Hücre içi Ödem

Hücre içi şişmeye neden olmaya eğilimli özellikle üç durum vardır: (1) Önceden tartışıldığı üzere hiponatremi, (2) dokuların metabolik sistemlerinin baskılanması ve (3) hücrelerde besin eksikliği. Örneğin, dokulara gelen kan akımı azaldığı zaman oksijen ve besinlerin ulaşımı da azalır. Eğer kan akımı normal doku metabolizmasını devam ettiremeyecek düzeyde azalırsa hücre zarının iyon pompaları baskılanır. Böyle bir durum gelişirse, normalde hücre içine sızan sodyum iyonu artık hücre dışına pompalanamaz ve aşırı hücre içi sodyum iyonları suyun hücre içine ozmozuna neden olur. Bazen bu bir doku bölgesinde, örneğin iskemik bir bacağın tümünde, hücre içi hacmini normalin iki ile üç misli artırabilir. Böyle bir durum genel olarak doku ölümünün başlangıcıdır.

Hücre içi ödem inflamasyonlu dokularda da ortaya çıkabilir. İnflamasyon genellikle hücre zarı geçirgenliğini artırarak sodyum ve başka iyonların hücre içine difüzyonuna ve takiben suyun hücre içine ozmozuna izin verir.

Hücre dışı Ödem

Hücre dışı sıvı ödemi, hücre dışı alanlarda aşırı sıvı biriktiği zaman meydana gelir. Hücre dışı ödemin iki genel sebebi vardır: (1) Kapillerler yoluyla plazmadan hücrelerarası aralığa normalden fazla sıvı sızması ve (2) sıklıkla *lenfödem* olarak da bilinen, lenfatiklerin hücrelerarası bölmedeki sıvıyı tekrar kana döndürmelerinde yetersizliği. Hücrelerarası sıvı birikiminin en yaygın klinik nedeni kapillerlerden aşırı sıvı filtrasyonudur.

Kapiller Filtrasyonu Artırabilen Faktörler

Aşırı kapiller filtrasyonun nedenini anlamak için Bölüm 16'da tartışılmış olan kapiller sıvı filtrasyonunun nedenlerini tekrar gözden geçirmekte yarar vardır. Matematiksel olarak kapiller filtrasyon hızı şu şekilde ifade edilebilir:

$$\text{Filtrasyon} = K_f \times (P_c - P_{if} - \pi_c + \pi_{if})$$

Bu formülde, K_f kapiller filtrasyon katsayısı (kapillerlerin geçirgenlik ve yüzey alanının bir ürünü), P_c kapiller hidrostatik basınç, P_{if} hücrelerarası sıvı hidrostatik basıncı, π_c kapiller plazma kolloid ozmotik basıncı ve π_{if} hücrelerarası sıvının kolloid ozmotik basıncıdır. Bu eşitlikten görülebileceği gibi, *aşağıdaki değişikliklerden herhangi biri kapiller filtrasyon hızını artırabilir:*

- Kapiller filtrasyon sabitinde artma
- Kapiller hidrostatik basıncında artma
- Plazma kolloid ozmotik basıncında azalma

Lenfödem – Lenf Damarlarının Sıvı ve Proteini Kana Geri Döndürmede Yetersizliği

Tıkanmaya ya da lenf damarı kaybına bağlı olarak, lenf damarlarının işlevi büyük oranda bozulduğunda ödem özellikle ciddileşir, çünkü hücrelerarasına sızmış olan proteinlerin başka bir uzaklaştırılma yolu yoktur. Protein yoğunluğunun artışı hücrelerarası sıvının kolloid ozmotik basıncını artırır, bu da daha fazla sıvıyı kapiller dışına çeker.

Mikroskopik, çok ince solucanlar olan *filarya nematodlarının* (*Wuchereria bancrofti*) enfeksiyonunda olduğu gibi, lenf bezlerinin enfeksiyonları ile oluşan lenf akımı tıkanıklıkları özellikle şiddetli seyredebilir. Yetişkin solucanlar insan lenf sisteminde yaşar ve kişiden kişiye sivrisineklerle yayılır. Filarya enfeksiyonu olan insanlar ağır lenfödem ve *elefantiyaz* sorunu yaşayabilir ve erkekler, *hidroset* de denilen, skrotumun şişmesi ile karşılaşabilir. Lenfatik filaryaz Asya, Afrika, Batı Pasifik ve Karayipler ile Güney Amerika'nın bazı bölgelerinde tropikal ve subtropikal alanlarda yerleşik 80 ülkede 120 milyondan fazla insanı etkilemektedir.

Lenfödem ayrıca belirli bazı kanser tiplerinde veya lenf damarlarının çıkarıldığı ya da tıkanmış bazı cerrahi işlemlerden sonra da ortaya çıkabilir. Örneğin, radikal mastektomi sırasında çok sayıda lenf damarı da çıkarıldığı için meme ve kol bölgelerinden sıvının uzaklaştırılması bozulur, ödeme ve doku aralıklarının şişmesine yol açar. Bu tip cerrahi girişimlerden sonra, az sayıda lenf da-

marı zamanla yeniden gelişeceği için hücrelerarası ödem genellikle geçicidir.

Hücre dışı Ödem Nedenlerinin Özeti

Çok sayıda koşul, kapillerlerden anormal miktarda sıvı sızmasına yol açarak veya lenfatiklerin hücrelerarasındaki sıvıyı dolaşıma geri kazandırmasını engelleyerek hücrelerarası aralıkta sıvı birikimine neden olabilir. Aşağıdaki liste hücre dışı ödeme sebep olabilen bu iki tip anormalliğin bir kısmını kapsamaktadır:

- I. Kapiller basınç artışı
 - A. Böbreklerde aşırı su ve tuz tutulması
 1. Akut veya kronik böbrek yetersizliği
 2. Mineralokortikoid fazlalığı
 - B. Venöz basınç yüksekliği ve venlerde daralma
 1. Kalp yetersizliği
 2. Venöz tıkanıklık
 3. Ven pompalarının yetersizliği
 - (a) Kasların paralizisi
 - (b) Vücut bölümlerinin hareketsizliği
 - (c) Ven kapaklarının yetersizliği
 - C. Arteriyol direncinde azalma
 1. Vücut sıcaklığının aşırı artışı
 2. Sempatik sinir sisteminin yetersizliği
 3. Damar genişletici ilaçlar
- II. Plazma proteinlerinde azalma
 - A. İdrarla protein kaybı (nefrotik sendrom)
 - B. Deri bütünlüğünün kaybolduğu bölgelerden protein kaybı
 1. Yanıklar
 2. Yaralar
 - C. Protein yapım bozuklukları
 1. Karaciğer hastalıkları (örn., siroz)
 2. Ciddi protein veya kalori malnütrisiyonu
- III. Kapiller geçirgenlikte artma
 - A. Histamin ve diğer bağışıklık ürünlerinin serbestlenmesine yol açan bağışıklık reaksiyonları
 - B. Toksinler
 - C. Bakteri enfeksiyonları
 - D. Vitamin eksikliği, özellikle C vitamini
 - E. Uzun süren iskemi
 - F. Yanıklar
- IV. Lenf dönüşünün tıkanması
 - A. Kanser
 - B. Enfeksiyonlar (örn., filarya nematodları)
 - C. Cerrahi
 - D. Lenf damarlarının doğuştan yokluğu veya anormalliği

Kalp Yetmezliğinin Neden Olduğu Ödem. En ciddi ve en yaygın ödem sebeplerinden biri kalp yetmezliğidir. Kalp yetmezliğinde kalp venlerinden gelen kanı arterlere normal olarak pompalamakta yetersiz kalır; bu durum venöz ve kapiller basıncın artmasına, bu da kapiller filtrasyon artışına sebep olur. Ek olarak, arter basıncı düşmeye eğilim gösterdiğinden böbreklerden su ve tuz atılması azalır, bu da kan hacmini artırır ve kapiller hidrostatik basınç daha da yükselerek ödemin de artmasına neden olur. Kalp yetmezliğinde böbreklere giden kan akımının azalması aynı zamanda renin salgılanmasını uyarır ve her ikisi de böbreklerden su ve tuz geri emilinde ilave artışa yol açan anjiyotensin II oluşumunda ve aldosteron salgılanmasında artışa neden olur. Böylece, tedavi edilmeyen kalp yetmezliğinde bütün bu faktörler birlikte etki ederek ciddi bir yaygın ödeme sebep olurlar.

Sol kalp yetmezliği olan fakat kalbin sağ tarafında önemli bir yetmezliği bulunmayan hastalarda kan sağ kalp aracılığı ile akciğerlere normal şekilde pompalanır fakat çok zayıflamış olan sol kalp tarafından pulmoner venlerden kolaylıkla uzaklaştırılmaz. Sonuç olarak, pulmoner kapillerler dahil bütün akciğer damarlarında basınç normalin üstüne çıkarak ciddi ve hayatı tehdit eden akciğer ödeminde yol açar. Tedavi edilmediğinde akciğerlerde sıvı birikimi hızla ilerleyerek birkaç saat içerisinde ölüme neden olabilir.

Böbreklerden Azalmış Su ve Tuz Atılmasının Neden Olduğu Ödem. Daha önce tartışıldığı gibi, kana eklenen sodyum klorürün büyük kısmı hücre dışı bölgede kalır ve sadece çok küçük bir miktarı hücrelere girer. Bu nedenle, tuz ve su atılmasını bozan böbrek hastalıklarında fazla miktarda sodyum klorür ve su hücre dışı sıvıya ilave olur. Bu tuz ve suyun çoğu kandan hücrelerarası alana sızar, ancak bir kısmı kanda kalır. Bu durum başlıca (1) hücrelerarası sıvı hacminde artışa (hücre dışı ödem) ve (2) Bölüm 19'da açıklandığı gibi artmış kan hacminden dolayı hipertansiyona neden olur. Örneğin, böbrek glomerüllerinin inflamasyona bağlı hasarlandığı akut glomerulonefritli çocuklarda bütün vücutta yaygın, ciddi hücre dışı sıvı ödemi vardır; ödem ile birlikte bu çocuklarda genellikle ağır hipertansiyon gelişir.

Plazma Proteinlerinde Azalmanın Neden Olduğu Ödem. Normal miktarda protein üretiminde yetersizlik veya plazmadan proteinlerin sızmasına bağlı olarak plazma protein yoğunluğundaki azalma, plazma kolloid ozmotik basıncında düşmeye sebep olur. Bu durum, bütün vücutta kapiller filtrasyonun artmasına ve hücre dışı ödeme yol açar.

Plazma protein yoğunluğunda azalma yapan en önemli nedenlerden biri, *nefrotik sendrom* olarak bilinen bazı böbrek hastalıklarında görülen idrarla protein kaybıdır. Böbrek hastalıklarının birçok tipi böbrek glomerül zarlarını hasara uğratarak plazma proteinlerini sızdırır hale gelmelerine ve sıklıkla bu proteinlerin fazla miktarda idrara geçmesine sebep olur. Bu kayıp vücudun protein

sentezleme yeteneğini aştığı zaman plazma proteinlerinin yoğunluğunda bir azalma ortaya çıkar. Plazma protein yoğunluğu 2,5 gr/100 ml altına düştüğü zaman yaygın, ciddi ödem görülür.

Karaciğer sirozu, plazma protein yoğunluğunda azalmaya neden olan başka bir durumdur. Siroz, karaciğer parenkim hücreleri boyunca geniş çapta fibröz doku gelişmesi demektir. Bunun bir sonucu, bu hücrelerin yeterli plazma proteini üretememesi ile plazma kolloid ozmotik basıncının düşmesi ve bu duruma eşlik eden yaygın ödemdir.

Karaciğer sirozunun ödeme neden olmasının bir başka yolu, karın portal ven kanını taşıyan damarların, genel dolaşıma boşalmadan önce, karaciğerden geçerken fibröz doku tarafından basıya uğramasıdır. Portal ven kan akımındaki bu blokaj, gastrointestinal bölgedeki kapiller hidrostatik basıncı yükseltir ve plazmadan karın içi alana sıvı filtrasyonunu daha da artırır. Bu durum oluştuğunda, azalmış plazma protein yoğunluğu ve yüksek portal kapiller basıncın birlikte etkisi ile büyük miktarlarda sıvı ve protein karın içi boşluğunda birikir, yani *assit* denilen durum gelişir.

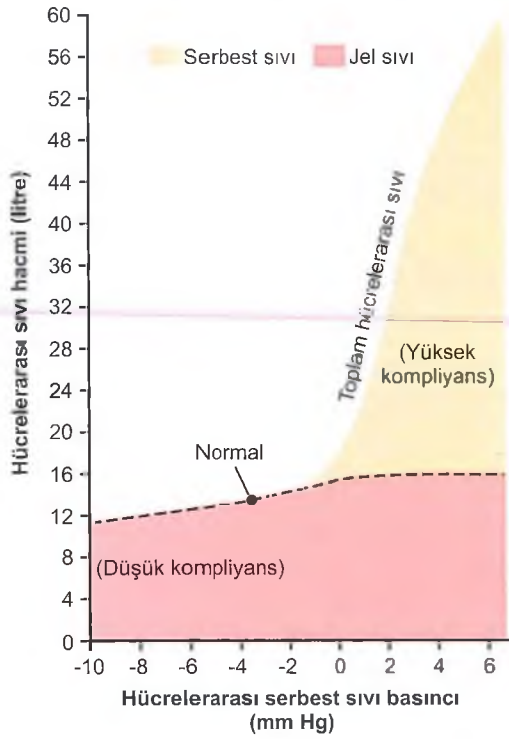
Normalde Ödemi Engelleyen Güvenlik Faktörleri

Birçok bozukluk ödeme neden olabilir de, genel olarak ciddi bir ödemin gelişebilmesi için anormallığın de ciddi olması gerekir. Bunun nedeni, hücrelerarası boşluklarda aşırı sıvı birikiminin üç önemli emniyet faktörü tarafından engellenmesidir: (1) Hücrelerarası sıvının basıncı negatif sınırlarda iken hücrelerarası kompiyansın düşük olması, (2) lenf akımının 10 ile 50 kat artma yeteneğinin olması ve (3) kapiller filtrasyon arttıkça hücrelerarası sıvı kolloid ozmotik basınçta azalma yaratan hücrelerarası sıvı protein yoğunluğunun uzaklaştırılması.

Negatif Basınç Aralığında Bulunan Hücrelerarası Boşluğun Düşük Kompiyansının Sağladığı Güvenlik Faktörü

Bölüm 16'da, vücudun gevşek derialtı dokusunun çoğunda hücrelerarası sıvı hidrostatik basıncının atmosfer basıncının hafifçe altında yani ortalama -3 mm Hg civarında olduğu belirtilmişti. Dokulardaki bu hafif emme gücü dokuları birarada tutmaya yardım eder. Şekil 25-8'de farklı düzeylerdeki hücrelerarası sıvı basınçları ile hücrelerarası sıvı hacimleri arasındaki yaklaşık ilişkiler, hayvan çalışmalarından insana uyarlanmış olarak görülmektedir. Şekil 25-8'de, hücrelerarası sıvı basıncı negatif düzeyde kaldığı sürece, interstisyel sıvı hacmindeki küçük değişikliklerin hidrostatik basınçta görece büyük değişikliklere neden oluşuna dikkat ediniz. Dolayısıyla, negatif basınç aralığında dokuların *kompiyansı*, yani her milimetre cıva basınç değişikliği başına yanıt olarak gelişen hacim değişikliği düşüktür.

Negatif basınç aralığında dokuların düşük kompiyansı ödeme oluşmasına karşı nasıl emniyet faktörü olarak çalışır? Bu sorunun yanıtını vermek için daha önce tartışılmış olan kapiller filtrasyonun belirleyicilerini hatırlamak gerekir. Hücrelerarası sıvının hidrostatik basıncı arttığı



Şekil 25-8 Deri gibi gevşek dokularda, toplam hacim, serbest sıvı hacmi ve jel sıvı hacmini kapsamak üzere, hücrelerarası sıvı hacmi ile hücrelerarası sıvı hidrostatik basıncı arasındaki ilişki. Önemli miktarlarda serbest sıvının sadece hücrelerarası sıvı basıncı pozitifleştiğinde oluştuğuna dikkat ediniz. (Guyton AC, Granger HJ, Taylor AE: Interstitial Fluid Pressure. Physiol Rev 51:527, 1971' den değiştirilmiştir.)

zaman, bu artmış basınç daha fazla kapiller filtrasyona karşı koymaya eğilim gösterir. Dolayısıyla, hücrelerarası sıvının hidrostatik basıncı negatif aralıkta olduğu sürece hücrelerarası sıvı hacmindeki küçük artışlar hücrelerarası sıvı hidrostatik basıncında görece büyük artışa neden olarak daha fazla sıvının dokulara filtrasyonuna karşı koyar.

Normal hücrelerarası hidrostatik basınç -3 mmHg olduğundan, dokular içinde fazla miktarda sıvı birikmeye başlayabilmesi için hücrelerarası sıvı hidrostatik basıncı 3 mmHg kadar artmış olmalıdır. Bu nedenle, ödeme karşı emniyet faktörü, hücrelerarası sıvı basıncındaki yaklaşık 3 mmHg'lık değişikliklerdir.

Hücrelerarası sıvının hidrostatik basıncı 0 mmHg'nın üzerine çıktığında, dokunun kompiyansı belirgin şekilde artar, bu da hücrelerarası sıvının hidrostatik basıncındaki görece küçük ilave artışlarıyla dokularda büyük miktarlarda sıvının birikmesine olanak sağlar. Böylece, pozitif doku basınçları aralığında, dokulardaki kompiyansın büyük ölçüde artması nedeniyle ödeme karşı olan bu emniyet faktörü kaybolur.

Hücrelerarası Sıvı Birikiminin Önlenmesinde Hücrelerarası Jelin Önemi. Şekil 25-8'de, negatif hücrelerarası sıvı basıncına sahip normal dokularda aslında hücrelerarası sıvının hemen tamamının jel halinde olduğuna dikkat ediniz. Yani sıvı, birkaç yüz mikrometreden daha geniş çaptaki bir alanda hemen hiç "serbest" sıvı bırakmayacak şekilde,

bir proteoglikan ağına bağlıdır. Jelin önemi, trilyonlarca proteoglikan lifinin "fırçamsı yığıntı"larının engellemesi ile sıvının dokular boyunca kolayca akmasını önlemesidir. Aynı zamanda, hücrelerarası sıvı basıncı çok negatif değerlere düştüğü zaman bile proteoglikan iplikçiklerinin oluşturduğu ağın baskıya karşı elastik bir direnç göstermesi nedeniyle jel pek fazla kasılmaz. Negatif sıvı basıncı aralığında, emme basıncının birkaç mmHg negatif veya $10-20$ mmHg negatif olmasına bakmaksızın, hücrelerarası sıvı hacmi çok fazla değişmez. Başka bir deyişle, negatif basınç aralığında dokuların kompiyansı çok düşüktür.

Bunun tersine, hücrelerarası sıvı basıncı pozitif basınç aralığına yükseldiği zaman, dokularda çok fazla miktarlarda serbest sıvı birikimi oluşur. Bu basınç aralığında, dokuların kompiyansı hidrostatik basınçtaki görece küçük ilave artışlarla büyük miktarlarda sıvının birikimine izin verir. Proteoglikan iplikçiklerinin fırçamsı çıkıntılarını birbirinden uzaklaştırdığı için biriken bu fazla sıvının çoğu "serbest sıvı"dır. Dolayısıyla, sıvı jel halinde olmadığı için, doku aralıkları boyunca serbestçe akabilir. Bu durumda oluşan ödeme *gode bırakan ödeme* denir; çünkü, başparmakla dokuya basıldığında sıvı basılan bölgenin dışına itilir. Başparmak kaldırıldığı zaman, çevre dokulardan sıvı bu bölgeye geri dönünceye kadar, birkaç saniye süre ile deride bir çukur kalır. Bu ödeme tipi, hücrelerarası aralık yerine hücrenin şiştiği veya hücrelerarası sıvının fibrinojen ile pıhtılaşarak doku aralarında serbestçe hareket edemediği hallerdeki *gode bırakmayan ödeme*den ayrılır.

Proteoglikan İplikçiklerin Hücreler İçin "Ara Halkası" Olarak ve Dokulara Hızlı Sıvı Akımını Önlemede Önemi. Hücrelerarası alandaki proteoglikan iplikçikleri, çok daha geniş kollajen lifleri ile birlikte, hücrelerin arasında bir "ara halkası" gibi davranır. Besin maddeleri ve iyonlar hücre zarından kolaylıkla difüze olamaz; bu nedenle, hücrelerin arasında yeterli mesafe olmadan, kan kapillerleri ile birbirinden belirli uzaklıkta yerleşmiş bulunan hücreler arasında bu besinlerin, elektrolitlerin ve hücresel atık ürünlerin değişimi hızla gerçekleştirilemez.

Proteoglikan iplikçikler aynı zamanda sıvının dokular arasında çok kolay akmasını önler. Eğer proteoglikan iplikçikler olmasaydı, kişinin basitçe ayağa kalkma şeklindeki eylemi büyük miktarda hücrelerarası sıvının vücudun üst kısmından vücudun alt kısmına doğru akmasına neden olacaktı. Ödemde olduğu gibi hücrelerarasında çok fazla sıvı biriktiği zaman, bu fazla sıvı, sıvının hücrelerarasında kolayca akmasına izin veren geniş kanallar oluşturur. Bu yüzden bacaklarda şiddetli ödeme meydana geldiğinde, ödeme sıvısı basitçe bacakların yükseltilmesiyle sıklıkla azaltılabilir.

Yoğun proteoglikan iplikçiklerin varlığında sıvı dokular boyunca kolayca *akmadığı* halde, sıvı içerisindeki farklı maddeler dokular boyunca kendi normal difüzyon yeteneklerinin en az yüzde 95 'i oranında kolaylıkla difüze olabilmektedir. Dolayısıyla, hücrelerarası proteoglikan iplikçiklerin olağan olarak hücrelere besinlerin difüzyonuna ve hücrelerden atık ürünlerin uzaklaştırılmasına olumsuz etkisi olmaz.

Ödeme Karşı Emniyet Faktörü Olarak Lenf Akımının Artması

Lenfatik sistemin ana görevi kapillerlerden hücrelerarasına filtre olan sıvı ve proteinleri dolaşıma döndürmektir. Filtre edilen proteinler ve sıvı sürekli olarak kana geri gönderilmeseydi plazma hacmi hızla azalır ve hücrelerarası ödem oluşurdu.

Lenfatikler ödeme karşı emniyet faktörü olarak davranırlar, çünkü dokularda sıvı birikmeye başladığı zaman lenf akımı 10 ile 50 kat artabilir. Bu artış, lenfatiklerin, artmış kapiller filtrasyona yanıt olarak, filtre olan fazla miktarda sıvıyı ve proteinleri uzaklaştırmasına olanak sağlar ve hücrelerarası basıncın pozitif basınç aralığına yükselmesini önler. Artmış lenfatik akımın sağladığı emniyet faktörünün 7 mmHg civarında olduğu hesaplanmıştır.

Ödeme Karşı Emniyet Faktörü Olarak Hücrelerarası Sıvı Proteinlerinin “Uzaklaştırılması”

Hücrelerarasına fazla miktarda sıvı filtre olduğu zaman hücrelerarası sıvı basıncı yükselerek lenf akımının artmasına sebep olur. Dokuların çoğunda lenf akımı arttığında hücrelerarası protein yoğunluğu azalır; çünkü, uzaklaştırılan protein miktarı kapillerlerden dışarı filtre edilebilenden fazladır; bunun nedeni kapillerlerin lenf damarlarına oranla proteinlere görece geçirgen olmayışıdır. Bundan dolayı, lenf akımı artarken proteinler hücrelerarası sıvıdan “uzaklaştırılır”.

Proteinler tarafından oluşturulan hücrelerarası sıvı kolloid ozmotik basıncı sıvıyı kapillerden dışarı doğru çekme eğilimi gösterdiğinden, hücrelerarası sıvı proteinlerinin azaltılması kapillere etki eden net filtrasyon kuvvetini düşürür ve daha fazla sıvı birikimini önleyici etki gösterir. Bu etkinin sağladığı emniyet faktörünün yaklaşık 7 mmHg olduğu hesaplanmıştır.

Ödemi Önleyen Emniyet Faktörlerinin Özeti

Ödeme karşı emniyet faktörlerini bir araya getirdiğimizde ortaya çıkanlar aşağıdaki gibidir:

1. Negatif basınç aralığında düşük doku kompliyansının sebep olduğu emniyet faktörü yaklaşık 3 mmHg'dır.
2. Artmış lenf akımının neden olduğu emniyet faktörü yaklaşık 7 mmHg'dır.
3. Hücrelerarası alandan proteinlerin uzaklaştırılmasına bağlı emniyet faktörü yaklaşık 7 mmHg'dır.

Buna göre, ödeme karşı emniyet faktörü toplam 17 mmHg kadardır. Bunun anlamı, belirgin bir ödem oluşabilmesi için, çevresel dokulardaki kapiller basıncın teorik olarak 17 mmHg civarında artması veya normal değerinin yaklaşık iki katı yükselmesi gerekir.

Vücudun “Potansiyel Boşluklar”ındaki Sıvılar

“Potansiyel boşluklar” için bazı örnekler plevra boşluğu, perikard boşluğu, periton boşluğu ve bursalar ile birlikte

eklem boşluklarını kapsayan sinovyal boşluklardır. Gerçekte bütün bu potansiyel boşlukların, sadece arada ince bir sıvı tabakası bulunmak üzere, neredeyse birbirleriyle temas halinde olan yüzeyleri vardır ve bu yüzeyler birbiri üzerinde kayar. Kaymayı kolaylaştırmak için yüzeyler proteinli kıvamlı bir sıvı ile yağlanır.

Kapillerler ile Potansiyel Boşluklar Arasında Sıvı Değişimi. Potansiyel boşlukların yüzey zarı genellikle sıvıların, elektrolitlerin, hatta proteinlerin geçişine karşı bir direnç göstermez ve bu maddelerin tümü boşluklar ile çevredeki hücrelerarası sıvı arasında her iki yönde oldukça kolay hareket ederler. Bu nedenle, her potansiyel boşluk gerçekte geniş bir doku aralığıdır. Bunun sonucu olarak, potansiyel boşluğa bitişik kapillerlerdeki sıvı sadece hücrelerarası sıvıya değil, potansiyel boşluğa da difüze olur.

Lenf Damarları Potansiyel Boşluklardaki Proteinleri Boşaltır. Kapillerden sızma nedeniyle, tüm vücuttaki hücrelerarası aralıktakine benzer şekilde, potansiyel mesafede proteinler toplanır. Proteinlerin lenfatikler veya başka kanallar aracılığı ile uzaklaştırılarak dolaşıma döndürülmesi gerekir. Her potansiyel boşluk doğrudan veya dolaylı olarak lenf damarları ile bağlantılıdır. Plevra ve periton boşluklarında olduğu gibi bazen büyük lenf damarları doğrudan bu boşluklardan başlar.

Potansiyel Boşluklardaki Ödem Sıvısına “Efüzyon” Denir. Potansiyel boşluklara bitişik deri altı dokularda ödem olduğu zaman, ödem sıvısı genellikle potansiyel boşlukta da toplanır ve *efüzyon* olarak adlandırılır. Böylece lenf tıkanması veya aşırı kapiller filtrasyonuna neden olabilen pek çok anormallikten herhangi birisi, hücrelerarası alandaki ödem ile aynı yolla efüzyona sebep olabilir. Karın boşluğu özellikle efüzyon sıvısı toplanmasına yatkındır ve bu durumda efüzyona *assit* adı verilir. Ciddi olgularda 20 litre veya daha fazla assit sıvısı birikebilir.

Plevra aralığı, perikard aralığı ve eklem boşlukları gibi diğer potansiyel boşluklar yaygın ödem durumlarında ciddi bir şekilde şişebilir. Ayrıca bu boşluklardan birinde yaralanma ya da bölgesel bir enfeksiyon sıklıkla lenf drenajını engelleyerek ilgili boşlukta şişmeye neden olur.

Plevra boşluğunda sıvı değişiminin dinamiği Bölüm 38’de ayrıntılı biçimde tartışılmıştır. Buradaki dinamik diğer potansiyel boşluklardaki dinamikler için de genel bir örnek oluşturur. Özellikle ilginçtir ki, ödemin bulunmadığı koşullarda tüm potansiyel boşluklardaki normal sıvı basıncı, gevşek ciltaltı dokularda olduğu gibi *negatiftir* (atmosfer basıncının altında). Örneğin, hücrelerarası sıvı hidrostatik basınç plevra boşluğunda -7 ile -8 mmHg arası, eklem boşluklarında -3 ile -5 mmHg arası ve perikard boşluğunda -5 ile -6 mmHg arası civarındadır.

Kaynaklar

- Amiry-Moghaddam M, Ottersen OP: The molecular basis of water transport in the brain, *Nat Rev Neurosci* 4:991, 2003.
- Aukland K: Why don't our feet swell in the upright position? *News Physiol Sci* 9:214, 1994.
- Gashev AA: Physiologic aspects of lymphatic contractile function: current perspectives, *Ann N Y Acad Sci* 979:178, 2002.
- Guyton AC, Granger HJ, Taylor AE: Interstitial fluid pressure, *Physiol Rev* 51:527, 1971.
- Halperin ML, Bohn D: Clinical approach to disorders of salt and water balance: emphasis on integrative physiology, *Crit Care Clin* 18:249, 2002.
- Hull RP, Goldsmith DJ: Nephrotic syndrome in adults, *British Med J* 336:1185, 2008.
- Jussila L, Alitalo K: Vascular growth factors and lymphangiogenesis, *Physiol Rev* 82:673, 2002.
- Lymphatic Filariasis. Centers for Disease Control and Prevention: 2008 <http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/lymphaticfilariasis/index.htm>.
- Loh JA, Verbalis JG: Disorders of water and salt metabolism associated with pituitary disease, *Endocrinol Metab Clin North Am* 37:213, 2008.
- Oliver G, Srinivasan RS: Lymphatic vasculature development: current concepts, *Ann N Y Acad Sci* 1131:75, 2008.
- Parker JC: Hydraulic conductance of lung endothelial phenotypes and Starling safety factors against edema, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 292:L378, 2007.
- Parker JC, Townsley MI: Physiological determinants of the pulmonary filtration coefficient, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 295:L235, 2008.
- Reynolds RM, Padfield PL, Seckl JR: Disorders of sodium balance, *Br Med J* 332:702, 2006.
- Saaristo A, Karkkainen MJ, Alitalo K: Insights into the molecular pathogenesis and targeted treatment of lymphedema, *Ann N Y Acad Sci* 979:94, 2002.
- Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al: Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations, *Am J Med* 120 (11 Suppl 1):S1, 2007.

Böbreklerde İdrar Oluşumu: I. Glomerül Filtrasyonu, Böbrek Kan Akımı ve Bunların Kontrolü



Böbreklerin Çoklu İşlevi

Çoğumuz böbreklerin önemli fonksiyonlarından birinin vücut dışarıdan alınan veya vücutta metabolizma sonucu oluşan atıklardan kurtarmak olduğunu biliriz. Oldukça kritik olan ikinci görev, vücut sıvılarının hacim ve bileşimini kontrol etmektir. Su ve bütün elektrolitlerin vücuda giren (sindirilmeye veya metabolik yapıma bağlı) ve vücutta açığa çıkan (atılan veya metabolik tüketime bağlı) miktarları arasındaki denge, önemli ölçüde böbrekler tarafından sağlanır. Böbreklerin bu düzenleyici görevi hücrelerin, değişik aktivitelerini gerçekleştirebilmeleri için gerekli çevrenin sabit tutulmasını sağlar.

Böbrekler, en önemli görevlerini plazmayı filtre ederek ve filtrattan vücutun ihtiyacına göre maddeleri değişik hızda uzaklaştırarak yaparlar. Son olarak, böbrekler gerekli maddeleri kana geri döndürürken istenmeyen maddeleri idrarla atarak filtrattan ve dolayısı ile kandan uzaklaştırırlar.

Her ne kadar bu bölüm ve sonraki birkaç bölüm daha çok böbreklerden su, elektrolit ve metabolik artık ürünlerin atımın kontrolü üzerine yoğunlaşmışsa da böbreklerin aşağıdakiler dahil pek çok görevi yüklendiğini hatırlamak önemlidir.

- Yabancı maddelerin ve metabolik artıkların atılması
- Su ve elektrolit dengesinin düzenlenmesi
- Vücut sıvılarının ozmolalitesinin ve elektrolit konsantrasyonunun düzenlenmesi
- Arteriyel kan basıncının düzenlenmesi
- Asit - baz dengesinin düzenlenmesi
- Hormonların salgılanması, metabolize edilmesi ve atılması
- Glikoneojenez

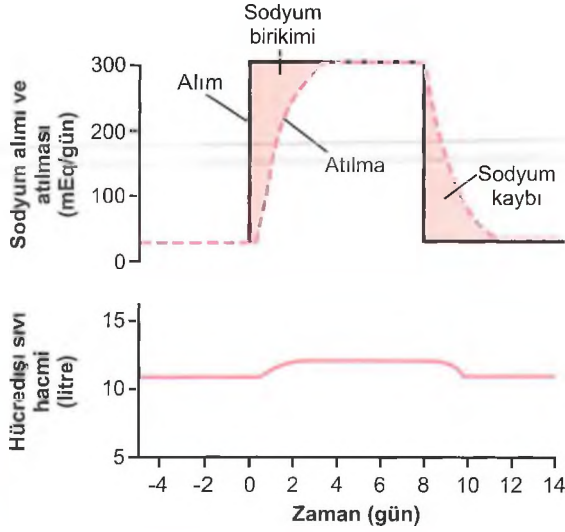
Yabancı Kimyasal Maddelerin ve Metabolik Yıkım Ürünlerinin, İlaçların ve Hormon Metabolitlerinin Atılması. Böbreklerin başlıca amacı vücutun ihtiyacı

kalmayan metabolizma artık ürünlerini uzaklaştırmaktır. Bu ürünler arasında üre (amino asitlerin metabolizmasından), kreatinin (kas kreatinininden), ürik asit (nükleik asitlerden), hemoglobin yıkımının son ürünleri (bilüribin gibi) ve değişik hormon metabolitleri sayılabilir. Bu yıkım ürünleri, yapıldıkları kadar çabuk organizmadan uzaklaştırılmalıdır. Böbrekler aynı zamanda toksinlerin çoğunu ve organizmada yapılan veya pestisit, ilaçlar ve besin katkı maddeleri gibi dışarıdan alınan diğer yabancı maddeleri de atar.

Su ve Elektrolit Dengesinin Düzenlenmesi. Homeostazisin devamı için elektrolitlerin ve suyun atılması alınan miktarları ile tam uyum içinde olmalıdır. Eğer alınan, atılanı aşarsa o maddenin vücuttaki miktarı artar. Eğer alınan atılandan az ise o maddenin vücuttaki miktarı azalır.

Su ve birçok elektrolitin alınması, genellikle kişinin yeme ve içme alışkanlıkları tarafından yönlendirilir ve böbreklerin, atma hızını, değişik maddelerin alınışına göre ayarlamasını gerektirir. Şekil 26-1, sodyum alınışında 30 mEq/gün gibi düşük değerden 300 mEq/gün gibi yüksek miktara çıkan 10 misli ani artışa, böbreklerin cevabını göstermektedir. Sodyum alınmasının artışından sonraki 2-3 gün içinde böbrekten atılması da 300 mEq/gün civarına yükselir ve böylece alınan ile atılan arasında denge yeniden kurulur. Ancak böbreğin fazla sodyum alınmasına 2-3 günlük uyumu sırasında, hücre dışı sıvıda hafif artış yapacak orta dereceli bir sodyum birikimi olur ve bu durum böbreklerin sodyum atılımını artırmaları için gerekli işareti veren hormonal değişikliklerin ve diğer telafi edici cevapların tetiğini çeker.

Böbreklerin sodyum atılmasını sodyum alınmasındaki değişikliğe yanıt olarak değiştirme yetenekleri çok fazladır. Deneysel çalışmalar, birçok kişide, plazma sodyum konsantrasyonu ya da ekstraselüler sıvı hacminde hafif değişikliklerle, sodyum alımının 1500 mEq/gün'e kadar çıkarılabileceğini (normalden 10 kat fazla) ve 10 mEq/gün'e kadar azaltılabileceğini (normalden 10 kat az) göstermiştir. Bu aynı zamanda su ve klorür, potasyum, kalsiyum, hidrojen, magnezyum ve fosfat gibi diğer elektrolitlerin çoğu için de doğrudur. Gelecek birkaç bölümde böbreklerin bu hayranlık verici homeostatik taktikleri uygulamasına izin veren özel mekanizmaları tartışacağız.



Şekil 26-1 Sodyum alımında 10 misli artışın (30'dan 300 mEq/gün'e artış) idrarla sodyum çıkarılmasına ve hücre dışı sıvı hacmine etkisi. Taranmış kısımlar alınan ile atılan sodyum arasındaki farktan hesaplanan net sodyum birikimi veya kaybını temsil etmektedir.

Arteriyel Basıncın Düzenlenmesi. Bölüm 19'da anlatıldığı gibi böbrekler değişken miktarda su ve sodyumu atarak uzun süreli arter basıncının düzenlenmesinde önemli rol oynarlar. Ayrıca böbrekler hormonlar ve vazomotor faktörleri veya ürünleri (örneğin, anjiyotensin II) yapımına neden olan *renin* gibi maddeleri salgılayarak, kısa süreli arter basıncı düzenlenmesine de katkıda bulunurlar.

Asit-Baz Dengesinin Düzenlenmesi. Böbrekler asit atarak ve vücut sıvılarının tampon stoklarını düzenleyerek akciğerler ile birlikte asit-baz düzenlenmesine katkıda bulunurlar ve vücut sıvılarını tamponlar. Böbrekler proteinlerin metabolizması sırasında oluşan sülfürik ve fosforik asit gibi bazı asit tiplerini uzaklaştıran tek organdır.

Eritrosit Yapımının Düzenlenmesi. Böbrekler Bölüm 32'de değinildiği gibi, kemik iliğindeki hemopoetik hücrelerden eritrosit yapımını uyaran *eritropoietin* salgırlar. Böbreklerden eritropoietin salgılanmasında *hipoksi* önemli bir uyarandır. Normal şahıslarda dolaşımdaki eritropoietinin hemen tümünden böbrekler sorumludur. Ağır böbrek hastalığı olanlarda veya böbrekleri çıkarılmış ve hemodiyalize alınan hastalarda eritropoietin yapımının azalması sonucu ağır anemi gelişir.

1,25-Dihidroksi Vitamin D3 Yapımının Düzenlenmesi. Böbrekler bu vitaminin "1'inci pozisyonuna" bir hidroksil ilave ederek vitamin D'nin aktif şeklini, 1,25-dihidroksi vitamin D3'ü (*kalsitriyol*) yaparlar. Kalsitriyol kemiklerde normal kalsiyum birikimi ve gastrointestinal

sistemden kalsiyum emilimi için gereklidir. Bölüm 79'da belirtildiği gibi, kalsitriyol, kalsiyum ve fosfat düzenlenmesinde önemli rol oynar.

Glikoz Sentezi. Böbrekler uzun süreli açlık esnasında amino asitlerden ve diğer öncüllerden *glikoneojenez* denen işlemle glikoz sentezler. Uzun süreli açlık esnasında böbreklerin kana glikoz ilave etme kapasitesi karaciğerinki ile yarışır.

Kronik böbrek hastalıklarında veya akut böbrek yetmezliğinde bu homeostatik fonksiyonlar bozulur ve vücut sıvı hacmi ve bileşiminde ciddi bozukluklar çabucak ortaya çıkar. Tam böbrek yetmezliğinde eğer vücut sıvı ve elektrolit dengelerini kısmen düzeltmek için hemodiyaliz gibi klinik bir müdahale yapılmazsa birkaç gün içinde vücutta potasyum, asitler, sıvı ve diğer maddeler ölüme yol açmaya yetecek miktarda birikir.

Böbreklerin Fizyolojik Anatomisi

Böbreklerin ve Üriner Yolların Genel Organizasyonu

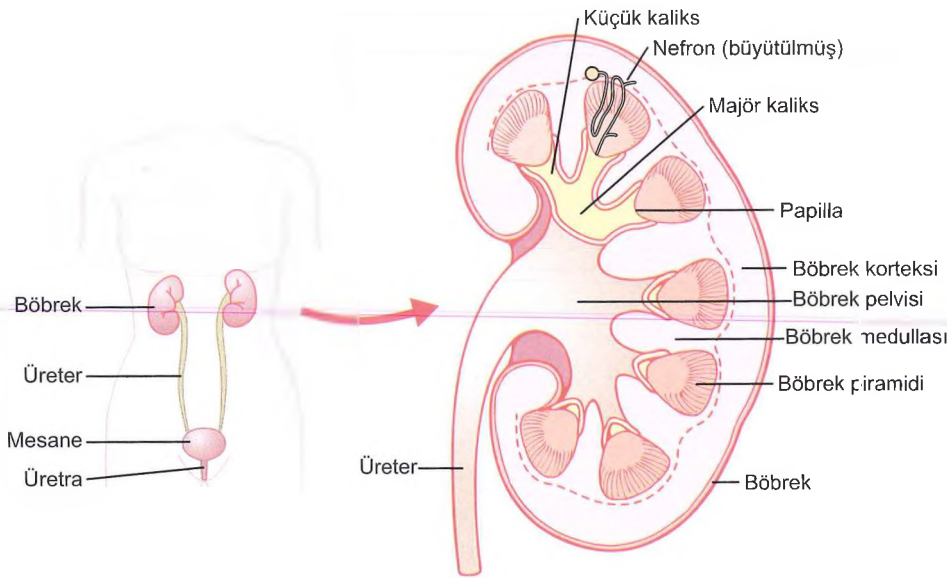
İki böbrek, periton boşluğunun dışında ve karın arka duvarında yer alırlar (Şekil 26-2). Yetişkin insanda her bir böbreğin ağırlığı ortalama 150 gramdır ve yaklaşık bir yumruk büyüklüğündedir. Her böbreğin orta kısmında *hilum* denilen, böbreğin arteri, veni, lenfatiklerinin, sinirlerinin ve nihai idrarı böbrekten boşaltılınca kadar beklediği yer olan mesaneye taşıyan üreterlerin girip çıktığı çukur bir bölge bulunur. Böbrekler içyapılarını koruyan kuvvetli fibröz bir kapsül ile çevrelenmiştir.

Eğer böbrekler en üst noktası ile alt ucu arasındaki uzun ekseninden ikiye kesilecek olursa dış kısımda korteks, iç kısımda *medulla* adı verilen iki ana bölge ayrılır. Böbreğin medullasında böbrek piramitleri denen koni biçimli 8-10 adet doku kütleleri bulunur. Piramitlerin tabanı korteks ile medulla arasındaki sınırından başlar ve üreterin huni biçimli üst ucunun devamından oluşan *böbrek pelvisine* doğru uzanan papillada son bulur. Pelvisin dış sınırı *majör kaliks* denen açık ceplerde aşağı doğru uzanır ve her papillada tübüllerden idrar toplayan *minör kalikslere* ayrılır. Kalikslerin, pelvisin ve üreterlerin duvarları, idrarın işeme ile boşaltılınca kadar saklandığı *mesaneye* doğru ilerlemesini sağlayan kasılabilir elemanlar içerir.

Böbreğin Kanlanması

Böbreğin kan akımı normalde kalp debisinin %22'si kadar veya yaklaşık dakikada 1100 ml'dir. Böbrek arteri, hilum bölgesinden böbreğe girer ve *interlobar*, *arkuat*, *interlobüller* (*radial arterler* de denir) *arterlere* ve *aferent arteriyollere* ayrılır. Aferent arteriyoller, plazma proteinleri dışında, çok miktarda su ve maddenin filtre edilerek idrar yapımının başladığı yer olan (Şekil 26-3) glomerül kapillerlerini oluşturur. Her glomerül kapillerinin distal

Şekil 26-2 Böbreklerin ve üreter sistemin genel organizasyonu.



ucu bir araya gelerek, böbrek tübüllerini çevreleyen ve *peritübül kapilleri* denilen ikinci bir kapiller ağı oluşturan eferent arteriyolu yaparlar.

Böbrek kan dolaşımı, iki ayrı kapiller yatağı olan özel bir dolaşımdır; glomerüle ait ve tübül çevresindeki (peritübül) kapillerler seri şeklinde düzenlenmişlerdir ve birbirlerinden, her iki kapiller yatakta da hidrostatik basıncın düzenlenmesine yardımcı olan eferent arteriyol ile ayrılırlar. Glomerül kapillerlerindeki

yüksek hidrostatik basınç (yaklaşık 60 mm Hg) sıvının çabuk filtrasyonuna neden olur; oysa peritübül kapillerlerinde çok daha düşük olan (yaklaşık 13 mm Hg) hidrostatik basınç sıvının çabuk geri emilimine olanak sağlar. Böbrekler aferent ve eferent arteriyollerin direncini ayarlayarak, hem glomerül kapillerleri hem peritübül kapillerlerinde hidrostatik basıncı düzenler; böylece vücudun homeostatik ihtiyaçlarına cevabın glomerül filtrasyon hızını ve/veya tübül geri emilimini değiştirirler.

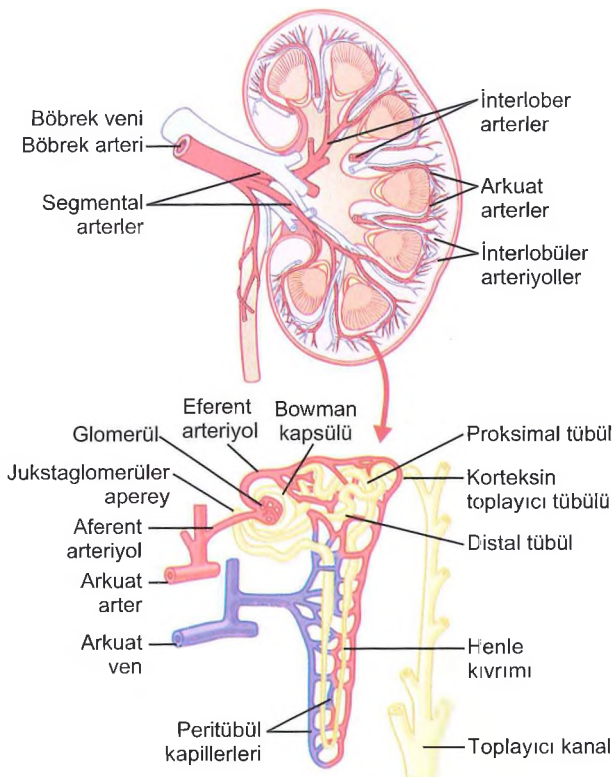
Peritübül kapillerleri arteriyol damarlarına paralel seyreden venöz sistemin damarlarına boşalır ve bunlar da sırası ile *interlobüler ven*, *arkuat ven*, *interlobar ven* ve nihayet *renal arteri* ve üreterin yanında böbreği terk eden *böbrek venini* oluştururlar.

Böbreğin İşlevsel Birimi Nefrondur

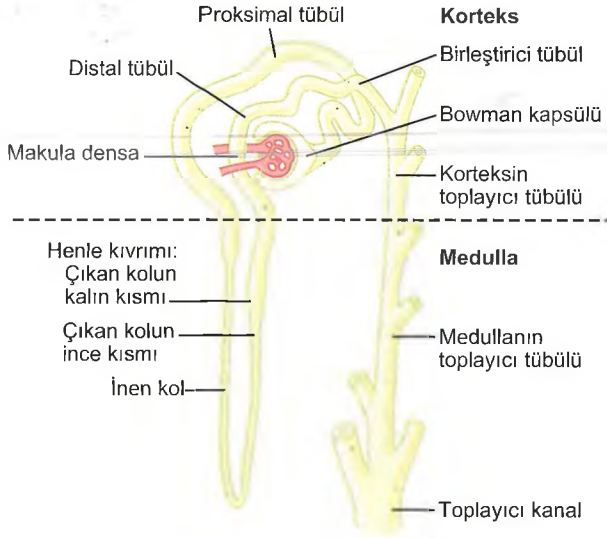
İnsanda her böbrek, idrar oluşturma yeteneğine sahip 800.000 ile 1.000.000 kadar *nefrondan* oluşur. Böbrekler nefronları yenileyemezler. Bu nedenle, böbrek hasarı, hastalık veya normal yaşlanma ile böbreklerdeki nefron sayısı giderek azalır. Kırk yaşından sonra işlev gören nefron sayısı genellikle her 10 yıl için %10 azalır, böylece 80 yaşında birçok insanda 40 yaşından %40 daha az işlevsel nefron vardır. Bu kayıp hayatı tehdit edici değildir; çünkü kalan nefronlardaki uyumsal değişiklikler Bölüm 31'de belirtildiği gibi onların yeterli miktarda su, elektrolit ve metabolik atıkların atılmasına olanak sağlar.

Her nefron (1) kandan büyük miktarda sıvının filtre olduğu *glomerül* adı verilen bir glomerül kapiller yumağı ve (2) böbrek pelvisi içindeki yolu boyunca, filtre edilen sıvının idrara dönüştüğü uzun bir *tübül* içerir (Şekil 26-3).

Glomerül, diğer kapiller ağlar ile karşılaştırıldığında, daha yüksek hidrostatik basınca (60 mm Hg kadar) sahip, dallanan ve anastomoz yapan kapiller bir ağdan oluşmuştur. Glomerül kapillerleri, epitel hücreleri ile



Şekil 26-3 Böbreğe kan sağlayan ana damarları ve her bir nefronun mikrodolaşım şemasını gösteren insan böbreğinin kesiti.



Şekil 26-4 Nefronun temel bölümleri. Değişik tübül segmentlerinin görece uzunlukları ölçeğe uygun biçimde çizilmiştir.

örtülmüştür ve tüm glomerül Bowman kapsülü ile sarılmıştır.

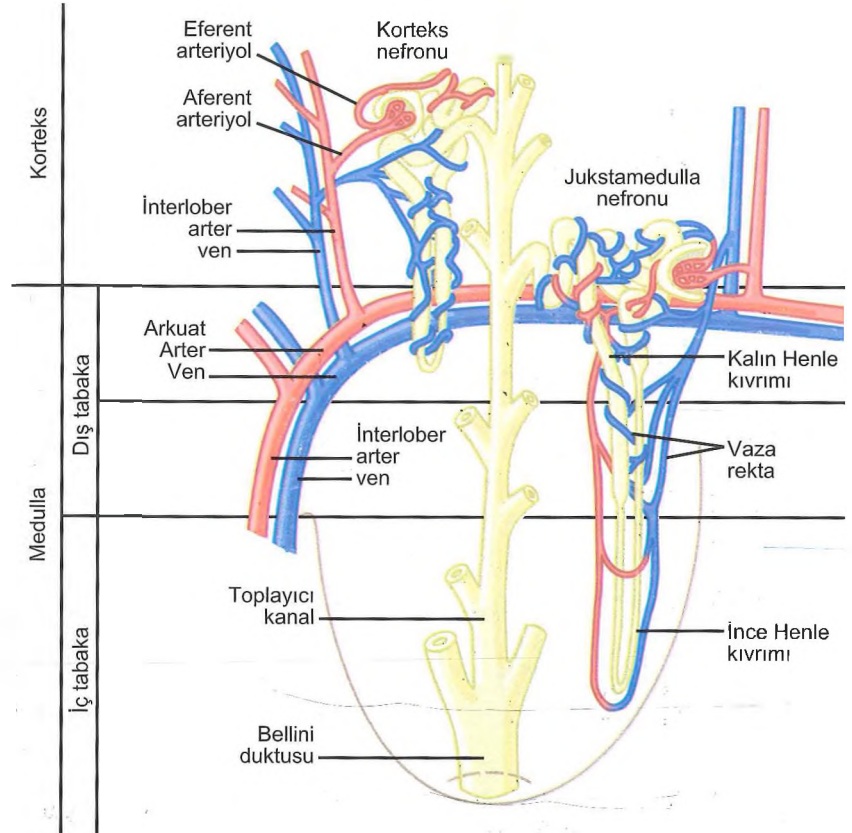
Glomerül kapillerlerinden filtre olan sıvı, Bowman kapsülü içine ve sonra böbrek korteksinde yer alan *proksimal tübül* içine akar (Şekil 26-4). Sıvı, proksimal tübülünden böbrek medullasının derinliklerine doğru inen *Henle kıvrımına* akar. Her kıvrımın bir *inen kolu* bir de *çıkan kolu* vardır. İnlen kolun ve çıkan kolun alt ucunun duvarları çok incedir; bu nedenle Henle kıvrı-

mının ince kısmı olarak isimlendirilir. *Henle kıvrımının inen kolu*, kortekse doğru dönüş yaptıktan sonra, tübül sisteminin diğer kısımlarında olduğu gibi duvarı kalınlaşır ve bundan dolayı *çıkan kolun kalın kısmı* olarak adlandırılır.

Çıkan kalın kolun sonunda, duvarında özelleşmiş epitel hücrelerinden oluşan bir plak içeren kısa bölüme *makula densa* denir. Daha sonra tartışılacağı gibi, makula densa, nefron fonksiyonunun kontrolünde önemli rol oynar. Makula densadan sonra sıvı proksimal tübül gibi böbreğin korteksinde yerleşmiş olan distal tübülle ulaşır. Distal tübülü, *birleştirici tübül* ve korteksin toplayıcı tübülü izler, bu da korteksin *toplayıcı kanalı* ile devam eder. 8-10 adet korteks toplayıcı kanalının başlangıç kısımları birleşerek medullada seyreden ve *medullanın toplayıcı kanalı* denilen daha geniş bir toplayıcı kanal yaparlar. Toplayıcı kanallar birleşerek giderek daha genişleyen kanalları oluştururlar ve sonunda *böbrek papillasının* tepesi aracılığı ile böbrek pelvisine boşalırlar. Her böbrekte her biri 4000 nefrondan idrar toplayan 250 kadar çok geniş toplayıcı kanal vardır.

Nefron Yapısında Bölgesel Farklar: Korteksin Ve Jukstamedulla Bölgesinin Nefronları. Her ne kadar yukarıda tanımlanan kısımların hepsi her nefronda mevcutsa da, nefronun böbrek kütesinin içinde bulunduğu derinliğe bağlı olarak bazı farklılıklar vardır. Glomerülleri korteksin dış kısmında yerleşmiş

Şekil 26-5 Kortekste ve jukstamedullanın nefronları arasında farklılık ve kan damarları ile tübül yapıları arasındaki ilişkilerin şeması.



olanlara *korteks nefronları* denir. Bunların medulla içinde sadece çok kısa bir mesafeye inen kısa Henle kıvrımları vardır (Şekil 26-5).

Nefronların %20-30 kadarının glomerülleri korteksin derin kısımlarında medullaya yakın bölgede yerleşmiştir ve jukstamedülla nefronları denir. Bu nefronların uzun Henle kıvrımları medullanın derinliklerine kadar iner; bazıları böbrek papillasının tepesine kadar uzanır.

Jukstamedülla nefronlarının damar yapıları korteks nefronlarından farklıdır. Korteks nefronlarının bütün tübül sistemi yoğun bir peritübül kapiller ağ ile çevrelenmiştir. Jukstamedül nefronlarının glomerüllerinden ayrılan uzun eferent arteriyoler dış medullaya kadar uzanır ve medullanın derinliklerine doğru Henle kıvrımı ile yan yana seyreden *vaza rekta* denen özel bir peritübül kapiller ağ oluşturur. Henle kıvrımı gibi vaza rekta da kortekse doğru döner ve korteks venlerine dökülür. Bölüm 28'de tartışıldığı gibi, medulladaki bu özelleşmiş kapiller ağ idrarın yoğunlaştırılmasında önemli role sahiptir.

İşeme

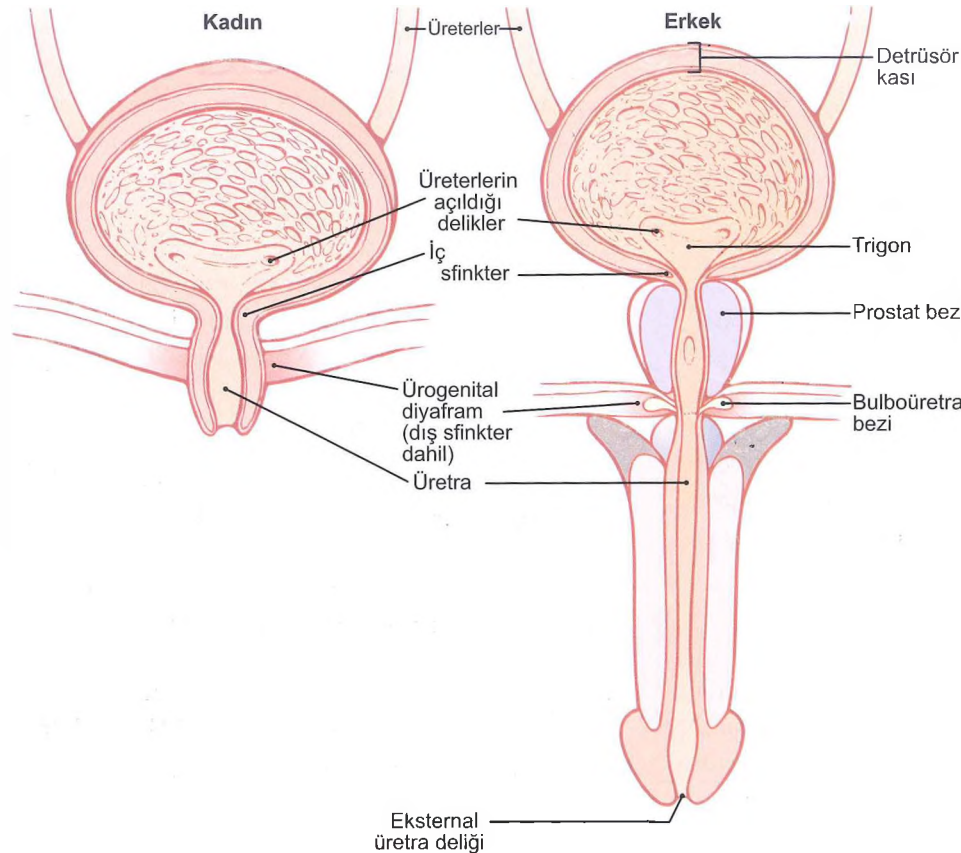
Mesanenin dolduğu zaman boşalma işlevine işeme denir. İki basamaktan oluşur. Önce mesane duvar gerimi eşik değerin üstüne çıkıncaya kadar mesane giderek dolar,

ikinci basamakta artan gerimin ortaya çıkardığı *işeme refleksi* denilen sinirsel refleks ile mesane boşalır veya idrar yapılamazsa bile en azından idrar yapma arzusuna neden olur. İşeme otonomi bir spinal kord refleksi olmasına karşın beyin korteksi ve beyin sapı tarafından kolaylaştırılır veya baskılanır.

Mesanenin Fizyolojik Anatomisi

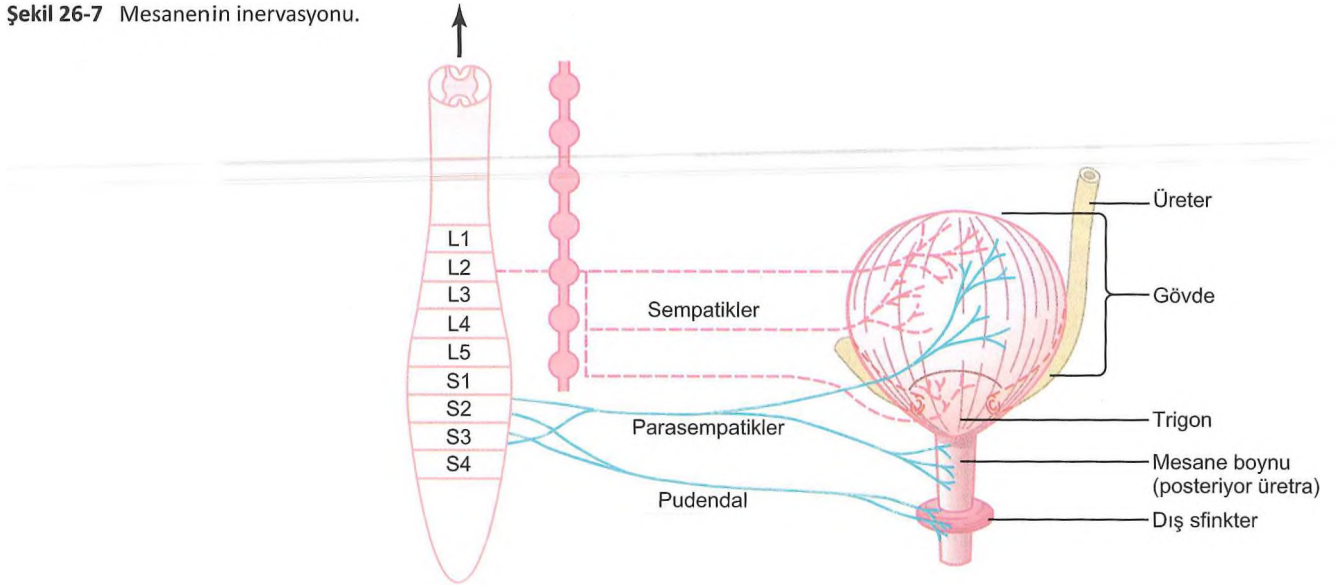
Şekil 26-6'da görüldüğü gibi mesane düz kastan oluşan iki ana kısmı olan bir torbadır. (1) Mesanenin esas kısmı olan ve idrarı biriktiren *gövde kısmı* ve (2) gövdenin uzantısı olan huni biçimli *boyun kısmı* ise ürogenital üçgenin alt ve ön kısmından geçerek gövdeyi üretraya bağlar. Mesane boynunun alt kısmına üretra ile ilişkisi nedeni ile "*arka üretra*" da denir.

Mesane düz kası *detrusor kası* adını alır. Lifleri tüm yönlerde dağılır ve kasıldığı zaman mesane içi basıncını 40-60 mm Hg'ya kadar artırabilir. Böylece *detrusor kasının kasılması mesanenin boşalması için esas adımdır*. Detrusor kasının düz kas hücreleri birbiri ile kaynaşarak bir hücreden diğerine elektrik akımı için düşük dirençli yollar oluştururlar. Bu nedenle, aksiyon potansiyeli detrusor kası boyunca bir hücreden diğerine hızla yayılarak bir anda tüm mesanede kasılmaya sebep olur.



Şekil 26-6 Kadınlarda ve erkeklerde mesanenin anatomisi.

Şekil 26-7 Mesanenin innervasyonu.



Mesannenin arka duvarında hemen mesane boynunun üst kısmında *trigon* denilen küçük bir üçgen bölge yer alır. Trigonun en alt tepesi *arka üretraya* açılır ve iki üreter ise trigonun en üst köşelerinden mesaneye girerler. *Trigonun* içini döşeyen *mukoza*, diğer mesane bölgelerinde *ruga* oluşturan katlantılı mukozanın aksine, ince ve düz oluşu ile ayırt edilebilir.

Her üreter, mesaneye açılmadan önce girdiği bölgede detrusor kası içinde ve 1-2 cm mesane mukozası altında oblik olarak ilerledikten sonra mesaneye açılır.

Mesane boynu (arka üretra) 2-3 cm uzunluğunda ve duvarı bol miktarda elastik doku ile örülmüş detrusor kasından oluşur. Bu bölgedeki kas *iç sfinkter* adını alır. İç sfinkterin normal tonusu, mesane boynu ve arka üretrayı idrarsız tutar ve böylece, mesannenin ana kısmında basınç kritik eşişin üstüne çıkıncaya kadar mesannenin boşalmasını engeller.

Üretra, arka üretranın arkasından mesane *dış sfinkteri* denilen bir kas tabakası içeren *ürogenital diyaframı* geçer. Mesane gövdesi ve boynundaki kasın tamamen düz kas olmasına karşın bu kas istemli çalışan iskelet kasıdır. *Dış sfinkter* kası sinir sisteminin istemli kontrolü altındadır ve istemsiz kontrol mekanizmaları mesaneyi boşaltmaya teşebbüs ettiği zaman idrar yapılmasını bilinçli olarak engellemede kullanılır.

Mesannenin İnervasyonu

Mesannenin esas sinir kaynağı, medulla spinalisin sakral 2 ve 3 segmentleri arasında bağlantıyı sağlayan *sakral pleksus* ile bağlanan *pelvik sinirlerdir* (Şekil 26-7). Pelvik sinirler hem *motor* hem *duysal sinir liflerini* taşır. Duysal lifler mesane duvarındaki gerimi algırlar.

Arka üretradaki gerilme sinyalleri özellikle güçlü olup mesane boşalmasının başlıca sorumlusu olan refleksleri başlatır.

Pelvik sinir içinde iletilen *parasempatik lifler* mesane duvarında yerleşmiş gangliyon hücrelerinde sonlanır. Bunlardan çıkan kısa postgangliyonik lifler detrusor kasını inerve ederler.

Pelvik sinire ilaveten iki farklı innervasyonun mesane fonksiyonlarında önemi vardır. Bunlardan en önemlisi mesane dış sfinkterini inerve eden ve *pudental sinir* içinde seyreden *iskelet kası motor lifleridir*. Bunlar, dış sfinkterin istemli iskelet kasını inerve ve kontrol eden *somatik sinir lifleridir*. Mesane aynı zamanda sempatik zincirle medulla spinalisin L-2 segmenti arasında bağlantı kuran *hipogastrik sinirler* aracılığı ile sempatik *innervasyon* da alır. Bu sempatik liflerin başlıca etkisi kan damarlarını uyarıcıdır ve mesane kasılmasına çok az etkilidirler. Sempatik sinirler içinde ilerleyen bazı duysal lifler dolgunluk hissi ve bazı durumlarda ağrının hissedilmesinde önemli olabilirler.

İdrarın Böbrekten Üreterler Aracılığı ile Mesaneye Taşınması

Mesaneden dışarı atılan idrarın bileşimi toplayıcı kanallardan atılan sıvınınki ile tamamen aynıdır. Böbrek kalikslerine akan idrarınki ile üreterlerden mesaneye akan idrarın bileşimi arasında önemli bir değişiklik yoktur.

Böbrek kaliksine toplayıcı kanallardan akan idrar kaliksleri gerer ve onların var olan uyarı doğurma etkinliklerini artırarak böbrek pelvisinde dağılan ve üreterlerin uzunluğu boyunca aşağı doğru ilerleyerek idrarı böbrek

pelvisinden mesaneye doğru iten peristaltik kasılmaları başlatır. Erişkinlerde normal üreter boyu 25-35 cm uzunluğundadır.

Üreter duvarı düz kas içerir ve parasempatik ve simpatik sinirler ve ayrıca tüm üreterler boyunca uzanan intramural plexusun nöron ve sinir lifleri ile inerve edilir. Diğer organların düz kaslarında olduğu gibi *üreterdeki peristaltik kasılmalar parasempatik uyarıyla artırılır ve simpatik uyarıyla inhibe edilirler*.

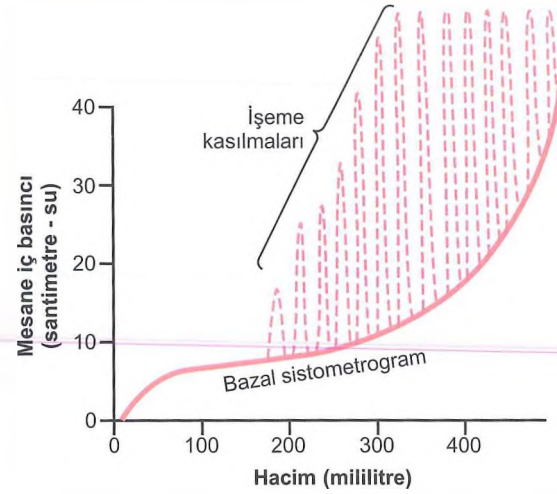
Şekil 26-6'da görüldüğü gibi üreterler detrusor kası aracılığı ile mesanenin trigon bölgesinden mesaneye girerler. Normalde üreterler mesane duvarında birkaç santimetre oblik olarak seyrederek. Mesane duvarındaki detrusor kasının normal tonusu üreterleri baskılamaya meyillidir. Böylece işeme sırasında veya baskıya maruz kalındığında mesane içi basınç artışına bağlı idrarın üreterlere geri kaçıışı engellenir. Üreter boyunca her peristaltik dalga üreterlerdeki basıncı artırarak mesane duvarı içinde seyreden kısmın açılmasına ve idrarın mesaneye akmasına olanak sağlar.

Bazı kişilerde mesane duvarı boyunca seyreden üreter kısmı normalden kısadır; bu nedenle idrar yapma esnasında mesane kasılması her zaman üreterlerde tam kapanmaya yol açmaz. Bunun sonucu olarak idrarın bir kısmı mesaneden üretere geri kaçır; bu duruma *veziko-üreteral reflü* adı verilir. Bu kaçış üreterlerde genişlemeye yol açabilir ve eğer şiddetli ise böbrek kalikslerinde, böbrek medulla yapılarında basıncı artırarak bu bölgelerde hasarlara neden olur.

Üreterlerde Ağrı Algılanması ve Üreterorenal Refleks. Üreterler ağrı sinir liflerinden zengindir. Bir üreter tıkandığı zaman (örneğin, üreter taşı ile), kuvvetli bir kasılma refleksi ve ona eşlik eden şiddetli ağrı oluşur. Aynı zamanda ağrı uyaranlarının böbrekte sebep olduğu simpatik refleks böbrek arteriyollerinde daralmaya ve idrar akımında azalmaya yol açar. Tıkalı üreterin bulunduğu pelvis bölgesine fazla sıvı akımını önleyen bu reflekse *üreterorenal refleks* adı verilir.

Mesanenin Dolması ve Mesane Duvar Tonusu; Sistometrogram

Şekil 26-8'de mesane idrarla dolarken oluşan mesane içi ortalama basınç değişiklikleri görülmektedir. Mesanede idrar yokken mesane içi basınç 0 civarındadır; fakat 50-60 ml idrar toplandığı zaman basınç 5-10 cm su'ya yükselir. İlave 200-300 mililitrelik idrar çok az basınç değişikliği ile birikebilir; basınçtaki bu sabit kalışın sebebi mesane duvarının içsel tonusudur. 300-400 mililitreden sonra, mesanede idrar toplanması basınçta hızlı artışa neden olur.



Şekil 26-8 İşeme reflekslerinin sebep olduğu (kesik çizgili dikensi eğriler) akut basınç değişikliklerini de gösteren normal sistometrogram.

Mesanenin dolması esnasında eklenen tonik basınç değişiklikleri, mesane içi basınçta bir iki saniye ile bir dakikadan uzun süre kadar devam eden dönemsel akut artışlara neden olur. Basınç dalgalarının tepeleri en fazla birkaç santimetre veya 100 santimetre su'dan fazla artabilir. Sistometrogramda görülen basınçlardaki bu tepe noktalarına *işeme dalgaları* denir ve işeme refleksine sebep olurlar.

İşeme Refleksi

Yine Şekil 26-8'e bakılacak olursa, mesane dolarken kesintili çizgi ile gösterilen pek çok ilave kasılma dalgasının belirdiği görülür. Bunlar mesane duvarındaki *duysal gerim reseptörlerinin*, özellikle mesane idrarla dolmaya başladığı zaman yüksek mesane basıncından etkilenen arka üretradaki reseptörlerin başlattığı gerim reflekslerinin sonucudur. Gerim reseptörlerinden kalkan duysal sinyaller *pelvik sinirlerle* medulla spinalisin sakral bölgesine iletilir ve refleks olarak aynı sinir içinde *parasempatik sinir lifleri* ile mesaneye geri dönerler.

Mesane sadece kısmen dolu iken, işeme kasılmaları bir dakikadan kısa sürede genellikle kendiliğinden gevşer; detrusor kasları kasılmayı durdurur ve mesane içi basınç başlangıç seviyesine döner. Mesane dolmaya devam ederken, işeme refleksleri daha sık ortaya çıkar ve detrusorda daha güçlü kasılmalara neden olur.

İşeme refleksi bir kez başladıktan sonra "kendi kendini uyarıcı" özelliğe sahiptir. Yani, ilk mesane kasılması gerim reseptörlerini uyarak, mesane ve arka üretradaki duysal uyaranların daha fazla artmasına ve mesanenin daha fazla refleks kasılmasına yol açar; böylece mesanede güçlü kasılmalar ortaya çıkıncaya kadar bu döngü tekrarlanır. Daha sonra birkaç saniye ile bir dakikadan daha fazla bir sürede kendini uyaran refleks yorulmaya başlar ve işeme refleksinin yenilenme döngüsü durur ve mesanenin gevşemesine olanak tanınır.

Böylece, işeme refleksi (1) basıncın çabuk ve devamlı arttığı evre, (2) basıncın yüksek tutulduğu evre, ve (3) ba-

sıncın tekrar mesane başlangıç tonusuna dönme evresinden oluşan tam ve basit bir döngüdür. Bir kez işeme refleksi ortaya çıkmış, fakat mesane boşalması başarılma- mışsa, bir başka refleks ortaya çıkmadan önce, birkaç da- kika ile bir saat veya daha fazla süre bu refleksin sinirsel elemanları üzerinde bu baskı devam eder. Mesane gide- rek daha fazla dolarken, refleks de daha sık ve daha güç- lü olarak ortaya çıkar.

İşeme refleksi yeterince güçlü olduğunda, *pudendal sinir* aracılığı ile *dış sfinkteri* inhibe edecek başka bir ref- lekse sebep olur. Bu inhibisyon, beyin sfinktere gönder- diği istemli kasıcı sinyallerden daha güçlü ise idrar yap- ma gerçekleşir. Eğer değilse mesane daha fazla dolup daha güçlü refleks oluşuncaya kadar işeme gerçekleşmez.

İşemenin Beyin Tarafından Kolaylaştırılması veya Baskılanması

İşeme refleksi tamamen otonom bir medulla spinalis ref- leksidir; fakat beyindeki merkezler tarafından kolaylaştırılabilir veya baskılanabilir. Bu merkezler (1) *beyin sapın- da* başlıca *ponsta yer alan güçlü kolaylaştırıcı ve baskıla- yıcı merkezler* ve (2) *beyin korteksinde* yerleşmiş aslında baskılayıcı fakat eksitator de olabilen *pek çok merkezden* oluşur.

İşemenin esas nedeni idrar yapma refleksidir; fakat üst merkezler işeme üzerine aşağıda gösterilen son kont- rollerini uygulurlar.

1. İdrar yapmak istenildiği zaman hariç, üst merkezler refleksi inhibe etmeye devam ederler.
2. Uygun zaman ortaya çıkıncaya kadar işeme refleksi oluşsa bile üst merkezler dış mesane sfinkterine de- vamlı tonik kasılmalar göndererek idrar yapmayı en- geller.
3. İdrar yapmak için zaman uygun ise, korteksteki mer- kezler sakral işeme merkezlerini kolaylaştırabilir ve aynı zamanda dış sfinkteri inhibe ederler ve böylece işeme gerçekleşir.

İstemli işeme genellikle aşağıdaki şekilde başlatılır: Kişi önce istemli olarak karın kaslarını kasar; mesane içindeki basıncı artırır ve arka üretra ve mesane boynu- na basınç altında fazla idrar girmesini sağlar; böylece bu bölgelerin duvar gerimi artar. Bu gerim artışı gerim re- septörlerini uyarak işeme refleksini başlatır ve eşza- manlı olarak dış üretra sfinkteri baskılanır. Genellikle bü- tün idrar boşaltılır; nadiren 5-10 mililitreden fazla idrar mesanede kalır.

İşeme Bozuklukları

Duysal Sinir Liflerinin Hasarına Bağlı Atonik Kese ve İdrar Kaçır- ma. Eğer medulla spinalise giden duysal sinir liflerinde hasar varsa, mesaneden başlayan gerim sinyallerinin medulla spinalise nakledilmesi engellendiğinden işeme refleksi kasılması ortaya çıkmaz. Bu olduğu zaman medulla spinalisten mesaneye gelen eferent liflerin ve beyin içindeki sinirsel bağlantıların sağlam

olmasına karşın kişi mesane kontrolünü yitirir. Düzenli olarak boşaltmak yerine mesane kapasitesini aşacak kadar dolar ve za- man zaman taşan birkaç damla idrar üretra aracılığı ile atılır. Buna *taşma inkontinansı (idrar tutamama)* denir.

Atonik kesenin yaygın nedeni sakral bölgede hasar yapan medulla spinalis yaralanmalarıdır. Bazı hastalıklar medulla spinalise giren arka kök sinir liflerinde hasar yaparlar. Örneğin, sifiliz arka kök sinir lifleri çevresinde daraltıcı fibrozis yaparak onları tahrip eder. Bu duruma *tabes dorsalis* denir. *Tabetik mesane* denilen durum ile sonuçlanır.

Sakral Bölgenin Üstünden Olan Medulla Spinalis Yaralanma- larının Neden Olduğu Otomatik Mesane. Eğer medulla spina- lis sakral bölgenin üstünden hasarlanırsa, fakat medulla spina- lis segmenti hala sağlam ise tipik işeme refleksi devam edebilir; ancak beyin tarafından kontrol edilmez. Medulla spinalis hasar- lanmasından sonraki ilk birkaç gün ile birkaç hafta esnasında beyin sapı ve beyinden gelen kolaylaştırıcı uyarıların ani kay- bından kaynaklanan, "spinal şok" nedeniyle işeme refleksi baskı- lanır. Eğer idrar mesaneye konan sonda aracılığı ile düzenli ola- rak boşaltılır ve fazla gerilmeye bağlı mesane hasarı önlenirse, tipik refleks geri dönünceye kadar refleksin uyarılabilirliği gide- rek artar ve düzenli tekrarlayan fakat önceden uyarı vermeyen mesane boşalmaları ortaya çıkar.

Bazı hastalar bu koşullarda bile genital bölge derilerini (ka- şıma veya çimdikleme) uyarıp idrar yapma refleksi oluşturarak idrar yapmalarını kontrol edebilirler.

Beyin Kaynaklı İnhibitör Sinyallerin Yokluğuna Bağlı Baskı- lanmamış Nörojenik Mesane. İdrar yapma bozukluklarından bir diğeri, sık ve kısmen kontrolsüz işeme ile sonuçlanan bas- kılanmamış nörojenik mesane durumudur. Bu durum medul- la spinalis veya beyin sapının kısmi hasarına bağlı inhibitör sinyallerin kesilmesinden kaynaklanır. Kolaylaştırıcı sinyaller devamlı olarak medulla spinalis boyunca aşağıya akarak sakral merkezleri o şekilde uyarır ki çok az idrar bile kontrol edileme- yen bir işeme refleksi yaratır, böylece işeme sık olarak uyarılır.

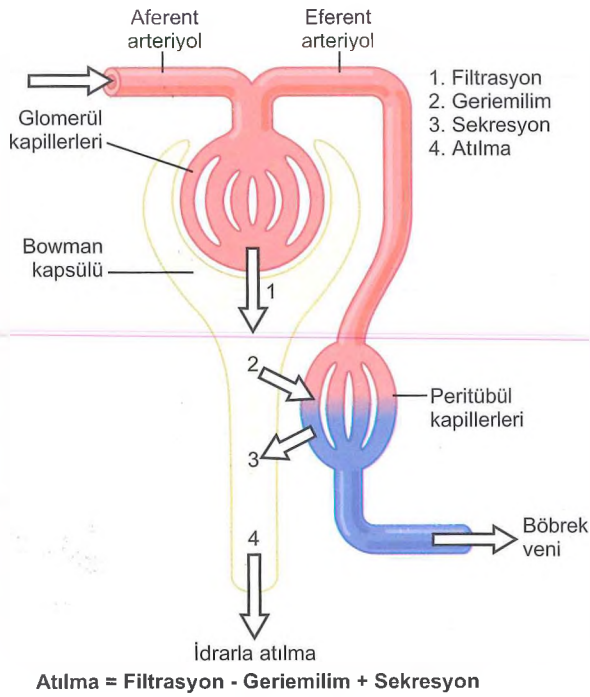
Glomerül Filtrasyonu, Tübül Geriemilimi ve Tübül Sekresyonu Sonucu İdrar Oluşumu

Şekil 26-9'de görüldüğü gibi değişik maddelerin idrarla atılma hızı böbrekte üç işlemin toplamıdır: (1) Glome- rül filtrasyonu (2) maddelerin böbrek tübüllerinden kana geriemi- limi ve (3) kandan maddelerin böbrek tübüllerine sekresyonu. Matematiksel olarak şu şekilde ifade edilir:

İdrarla atılma hızı =

Filtrasyon hızı - Geriemilim hızı + Sekresyon hızı

İdrar oluşumu, proteinsiz fazla miktarda sıvının glo- merül kapillerlerinden Bowman kapsülü içine filtrasyo- nu ile başlar. Proteinler hariç plazmadaki maddelerin çoğu serbestçe Bowman kapsülü içine filtre olduğu için, Bowman kapsülü içindeki glomerül filtratında, bu mad- delerin konsantrasyonları plazmaninkine eşittir. Filtre



Şekil 26-9 Böbrekte idrarın bileşimini belirleyen ana işlemler. Bir maddenin idrarla atılma hızı, o maddenin filtre edilme hızından, geriemiilim hızının çıkarılması ve peritübül kapiller kandan tübül içine salgılanma hızının eklenmesine eşittir.

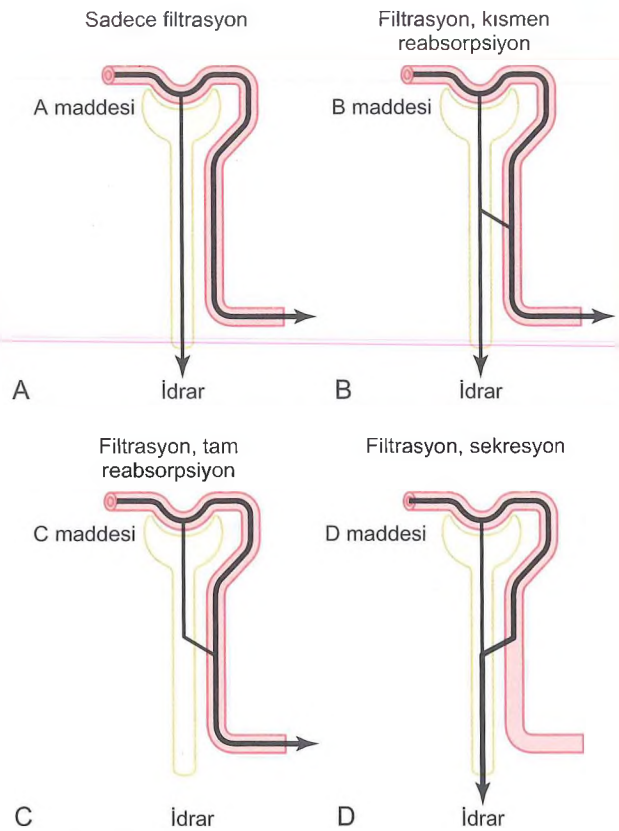
olan sıvı Bowman kapsülünü terk edip tübüller boyunca ilerlerken içindeki özgül çözülmüş maddelerin ve suyun geriemiilerek kana geçmesi veya diğer maddelerin peritübül kapillerlerden tübül içine sekresyonu nedeni ile değişikliğe uğrar.

Şekil 26-10, dört hipotetik maddeyi böbreklerin işleme şeklini göstermektedir. A maddesi glomerüllerden serbestçe filtre olur; fakat tübüllerden ne geriemiilir ne de sekrete edilir. Bu nedenle A maddesinin atılma hızı filtre edildiği hızla eşittir. Vücutta kreatinin gibi bazı yıkım ürünleri böbreklerde bu şekilde işlem görür; yani filtre edilen miktarın hepsi atılır.

B maddesi serbestçe filtre edilir; fakat aynı zamanda tübülünden kısmen kana geriemiilir. Bu nedenle, B maddesinin idrarla atılma hızı glomerül kapillerlerinden filtrasyon hızından daha azdır. Bu durumda atılma hızı, filtrasyon hızından geriemiilim hızının çıkarılması ile hesaplanır. Sodyum ve klorür gibi vücuttaki birçok elektrolit için bu atılma şekli geçerlidir.

C maddesi glomerül kapillerlerinden serbestçe filtre edilir; fakat bütün filtre edilen miktar tübüllerden kana geriemiildiği için idrarla atılmaz. Bu durum kandaki amino asitler, glikoz gibi bazı besin maddelerinde görülür ve onların vücut sıvılarında korunmasına olanak sağlar.

D maddesi serbestçe glomerül kapillerlerinden filtre edilir ve geriemiilmez; fakat ek miktarlar peritübüllerin kapiller kanından böbrek tübülü içine sekrete edilirler. Bu durum sıklıkla organik asitlerin ve bazların atılmasında gözlenir. Böylece bu maddelerin kandan kolayca uzaklaştırılmasına ve idrarla fazla miktarda atılmasına



Şekil 26-10 Dört hipotetik maddenin böbrekler tarafından işlenmesi. A panelindeki madde serbestçe filtre edilir fakat geriemiilmez. B panelindeki madde serbestçe filtre edilir fakat filtre olan yükün bir kısmı tübüllerden kana geriemiilir. Panel C'deki madde tübülünden serbestçe filtre olur fakat filtre olan maddenin hepsi tübülünden kana geriemiildiği için idrarla atılmaz. D panelindeki madde serbestçe filtre olur ve geriemiilmez fakat peritübül kapilleri kanından böbrek tübüllerine sekrete edilir.

olanak sağlanır. Bu durumda, atılma hızı, filtrasyon hızına sekresyon hızının ilavesi ile hesaplanır.

Plazmadaki her madde için, filtrasyon, geriemiilim ve sekresyonun belirli bir karışımı ortaya çıkar. Bir maddenin idrarla atılma hızı bu üç ana böbrek fonksiyonunun görece hızlarına bağlıdır.

Farklı Maddelerin Filtrasyonu Geriemiilimi ve Sekresyonu

Genelde idrar oluşumunda tübüler geriemiilim miktarı olarak tübüler sekresyondan daha önemlidir; fakat potasyum, hidrojen iyonları ve diğer birkaç maddenin idrarla atılan miktarlarının tayininde sekresyon önemli rol oynar. Kandan temizlenmesi gereken maddelerin çoğu, özellikle üre, kreatinin, ürik asit, uratlar gibi metabolizma son ürünleri, çok az geriemiilirler ve bundan dolayı idrarla fazla miktarda atılırlar. Bazı yabancı maddeler ve ilaçlar çok az geriemiilir; ayrıca kandan tübül içine salgılanırlar; böylece atılma hızları yükseltilir. Diğer taraftan sodyum, klorür ve bikarbonat iyonları gibi elektrolitler fazla miktarda geriemiilirler ve bu nedenle idrarda sadece küçük miktarlarda görülürler. Amino asitler, glikoz gibi bazı besin maddeleri tübülünden tamamen geriemiilirler

ve glomerül kapillerlerinden fazla miktarlarda filtre olsalar bile idrarda bulunmazlar.

Bu işlemlerin her biri -glomerül filtrasyonu, tübül geriemişimi ve tübül sekresyonu vücudun gereksinimine göre düzenlenir. Örneğin, vücutta fazla sodyum olduğu zaman sodyum filtrasyon hızı artar ve idrarla atılan sodyum miktarı da artarak, filtre edilen sodyumun az bir kısmı geriemişir.

Maddelerin çoğunun filtrasyonu ve geriemişim hızları atılma hızlarından büyük oranda fazladır. Bu nedenle filtrasyon veya geriemişimde çok küçük bir değişiklik böbrekten atılmada büyük değişikliklere yol açabilir. Örneğin, eğer tübül geriemişiminin sabit kaldığını düşünürsek, glomerül filtrasyon hızında (GFR) sadece %10'luk bir artış (180'den 198 litre/gün'e artış) idrar hacmini 13 kat (1,5'tan 19,5 litre/gün'e artış) artırır. Gerçekte glomerül filtrasyonu ve tübül geriemişimi, atılmada gerekli değişiklikleri sağlamak üzere genellikle birbiri ile uyumlu davranış gösterirler.

Neden Böbreklerde Fazla Miktarda Çözünmüş Madde Filtre Edilir ve Sonra Önemli Kısmı Geriemişir? İnsan, böyle fazla miktarda suyun ve çözünmüş maddenin önce filtre edilip sonra bu maddelerin önemli kısmının geriemişmesinin mantığını merak edebilir. Yüksek GFR'nin avantajlarından biri, atılmaları temel olarak glomerül filtrasyonuna bağlı olan metabolik atıkların, böbrekler tarafından çabuk bir şekilde vücuttan uzaklaştırılmasına olanak sağlamasıdır. Metabolik atıkların pek çoğu tübüllerden pek az geriemişir ve bundan dolayı vücuttan etkin bir şekilde uzaklaştırılmaları GFR'nin yüksekliğine bağlıdır.

Yüksek GFR'nin ikinci üstünlüğü vücut sıvılarının her gün defalarca filtre olmasına ve böbrekler tarafından işleme tabi tutulmasına olanak sağlamasıdır. Bütün plazma hacminin sadece 3 litre, oysa GFR'nin 180 litre/gün olması bütün plazmanın her gün böbrekler tarafından 60 kez işleme tabi tutulduğu ve filtre edildiği anlamına gelir. Bu yüksek GFR, böbreklere vücut sıvılarının hacmini ve bileşimini kesin ve çabuk bir şekilde kontrol olanağı verir.

Glomerül Filtrasyonu - İdrar Oluşumunda İlk Basamak

Glomerül Filtratının Bileşimi

İdrar oluşumu, fazla miktarda sıvının glomerül kapillerlerinden Bowman kapsülüne filtrasyonu ile başlar. Kapillerlerin pek çoğu gibi, glomerül kapillerleri de proteinlere oldukça geçirimsizdir, bundan dolayı *glomerül filtratı* denilen filtrasyon sıvısı esas olarak protein ve eritrosit dahil hücresel elemanları içermez.

Tuzlar ve organik moleküller dahil, plazmanın yapısındaki diğer maddelerin konsantrasyonu, plazmada ve glomerül filtratında aynıdır. Kalsiyum ve yağ asitleri gibi

bazı küçük molekül ağırlıklı maddeler kısmen proteinlere bağlı oldukları için serbestçe filtre edilemediklerinden bu genellenmenin dışındadır. Örneğin, hemen hemen plazma kalsiyumunun yarısı ve plazma yağ asitlerinin çoğu proteinlere bağlıdır ve bu bağlı kısımlar glomerül kapillerlerinden filtre olmaz.

GFR, Böbrek Plazma Akımının Yaklaşık Yüzde 20'si Kadardır

Diğer kapillerlerde olduğu gibi, GFR'de (1) kapiller zara etki eden kolloid ozmotik basınç ve hidrostatik basınç arasındaki denge, ve (2) kapillerin filtrasyon yapan yüzey alanı ve geçirgenliğinin ölçütü olan kapiller filtrasyon katsayısı (K_f) tarafından tayin edilir. Yüksek hidrostatik basınç ve büyük K_f değeri nedeni ile glomerül kapillerler diğer birçok kapillerden çok daha yüksek filtrasyon hızına sahiptir. Normal yetişkin bir insanda GFR ortalama 125 ml/dak veya 180 litre/gün'dür. Böbrek plazma akımının filtre edilen kısmı (filtrasyon fraksiyonu) 0,2 civarındadır. Bu da böbreğe gelen plazmanın %20'sinin glomerül kapillerleri tarafından filtre edildiğini gösterir. Filtrasyon payı aşağıdaki şekilde hesaplanır:

$$\text{Filtrasyon payı} = \text{GFR} / \text{Böbrek plazma akımı}$$

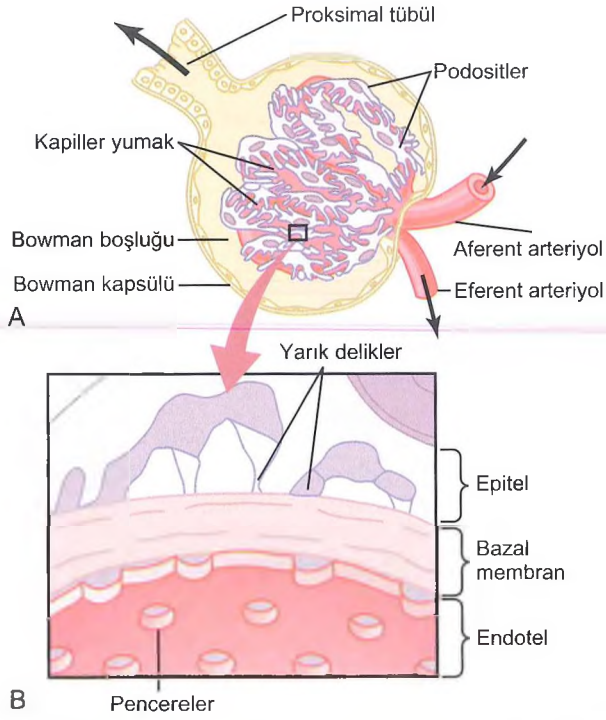
Glomerül Kapiller Zarı

Glomerül kapiller zarı, diğer kapiller zarlarına benzerdir, yalnızca iki yerine, üç büyük tabaka vardır: (1) kapiller *endoteli*, (2) *bazal membran* ve (3) kapiller bazal zarın dış yüzeyini çevreleyen *epitel hücre* (podosit) tabakası (Şekil 26-11). Bu tabakalar birlikte filtrasyon engeleni oluşturur ve üç katmana rağmen normal kapillerlerden birkaç yüz kez daha fazla maddeyi ve suyu filtre eder. Bu yüksek filtrasyon hızına karşın glomerül kapiller zarı normalde plazma proteinlerinin çıkışını engeller.

Glomerül kapiller zarından yüksek filtrasyon hızı kısmen zarın kendine has özelliklerine bağlıdır. Kapiller endoteli, karaciğerde bulunan pencereci kapillerlere benzer şekilde, pencere (fenestra) denen binlerce küçük oyuk ile delinmiştir. Pencereci oldukça geniş olmasına karşın, endotel hücrelerinin negatif yük bakımından zengin olmaları proteinlerin geçişini engeller.

Endoteli bazal tabaka çevreler. Arasından su ve küçük çözünmüş maddelerin geçebileceği genişlikte mesafe bulunan kollajen ve proteoglikan fibril ağından yapıldığı için bol miktarda su ve küçük maddeleri filtre edebilir. Bazal membranın plazma proteinlerinin geçişini etkin bir şekilde önlemesinin sebebi kısmen, proteoglikanların güçlü negatif elektrik yüküne sahip olmalarıdır.

Glomerül zarının son kısmı glomerülün dış yüzeyini döşeyen epitel hücreleridir. Bu hücreler kesintisiz değildir, kapillerlerin dış yüzeyini çevreleyen ayak şeklinde



Şekil 26-11 A, Glomerül kapillerlerinin ince yapısı B; Glomerül kapiller zarının kesiti ve ana bileşenleri: Kapiller endotel, bazal membran ve epitel (podositler).

çıkıntılar (podositler) vardır. (Şekil 26-11'a bakınız). Bu ayaklı çıkıntılar glomerül filtratın geçtiği dar, *yarık delik* denilen aralıklar ile birbirinden ayrılmıştır. Elektriksel olarak negatif yüke sahip epitel hücreleri de plazma proteinlerinin filtrasyonuna ayrıca bir kısıtlama getirir. Böylece glomerül kapillerinin duvarının bütün tabakaları plazma proteinlerinin filtrasyonuna karşı bir engel oluşturur.

Maddelerin Filtre Olabilirliği Onların Büyüklükleri İle Ters İlişkilidir. Birçok kapillere göre glomerül kapiller zarı daha kalındır, fakat çok daha fazla porlu olduğundan suyu yüksek hızda filtre eder. Filtrasyon hızının yüksek olmasına karşın, glomerül filtrasyon engeli elektrik yüklerine ve büyüklüklerine göre, hangi molekülün filtre edileceğinin belirlenmesinde seçici davranır.

Tablo 26-1'de değişik molekülün büyüklüğünün, filtre olabilirliğine etkisinin listesi verilmiştir. Bir maddenin filtre olabilirliği 1,0 ise, o madde su gibi serbestçe filtrasyona uğrar demektir. Filtre olabilirliğin 0,75 olması ise bir maddenin suyun geçiş hızının %75'i oranda filtre olduğu anlamını taşır. Sodyum gibi elektrolitler ve glikoz gibi küçük organik bileşiklerin serbestçe filtre edildikleri hatırlanmalıdır. Moleküllerin molekül ağırlığı albumininkine yaklaşıpken filtre olabilirlikleri de hızla azalarak sıfıra yaklaşır.

Negatif Yüklü Büyük Moleküller Aynı Büyüklükteki Pozitif Yüklü Moleküllere Oranla Daha Zor Filtre Olurlar. Plazma proteinlerinden albuminin molekül çapı sadece 6 nm civarındadır; halbuki glomerül zarının porla-

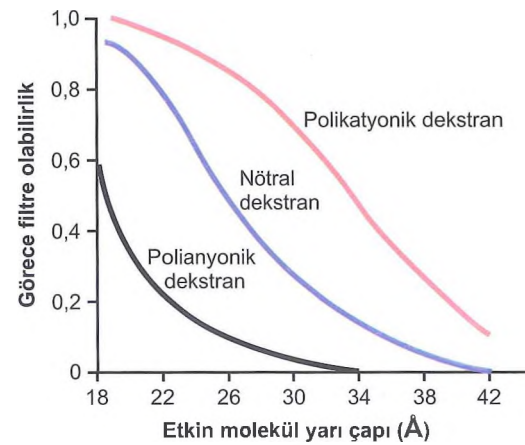
Tablo 26-1 Maddelerin Glomerülden Filtre Edilebilirlikleri Molekül Ağırlıklarına Bağlıdır

Madde	Molekül Ağırlığı	Filtre Edilebilirliği
Su	18	1,0
Sodyum	23	1,0
Glikoz	180	1,0
İnülün	5.500	1,0
Miyoglobin	17.000	0,75
Albumin	69.000	0,005

rı 8 nm (80 angstrom) civarındadır. Albuminin negatif yükü ve bazal membran proteoglikanlarının negatif yüklerinin sebep olduğu elektrostatik itme nedeni ile albuminin filtrasyonu kısıtlanmıştır.

Şekil 26-12 farklı molekül ağırlığındaki dekstranların glomerülden filtrasyonuna elektrik yükünün nasıl etki ettiğini göstermektedir. Dekstranlar nötral, negatif veya pozitif yüklü olarak üretilebilen polisakkaritlerdir. Herhangi bir molekül çapına sahip pozitif yüklü moleküllerin negatif yüklü olanlara göre daha kolay filtre edildiklerine dikkat ediniz. Aynı molekül ağırlığına sahip nötral dekstran, pozitif yüklü olandan daha kolay filtre olur. Filtre olabilirlikteki bu farklılıkların sebebi, normalde net negatif yüke sahip plazma proteinlerine negatif yüklü bazal membran ve podositlerin önemli sınırlama getirmesidir.

Bazı böbrek hastalıklarında böbrekte fark edilir bir histolojik değişiklik olmadan önce bazal membranın negatif yükü kaybolur. *Minimal değişiklik nefropatisi* adı verilen bu durumda bazal membrandaki negatif yüklerin kaybı sonucu, bazı düşük molekül ağırlıklı proteinler,



Şekil 26-12 Glomerül kapillerlerinden dekstranın filtre olabilirliğine elektriksel yükün ve molekül büyüklüğünün etkisi. 1,0 değeri maddenin su kadar serbestçe filtre olduğunu, 0 değeri filtre olamadığını gösterir. Dekstranlar nötral, negatif yüklü veya pozitif yüklü olarak değişebilen molekül büyüklüğünde üretilebilen polisakkaritlerdir.

özellikle albümin filtre edilir ve idrara çıkar. Bu duruma *proteinüri* veya *albüminüri* adı verilir.

Glomerül Filtrasyon Hızını Belirleyen Faktörler

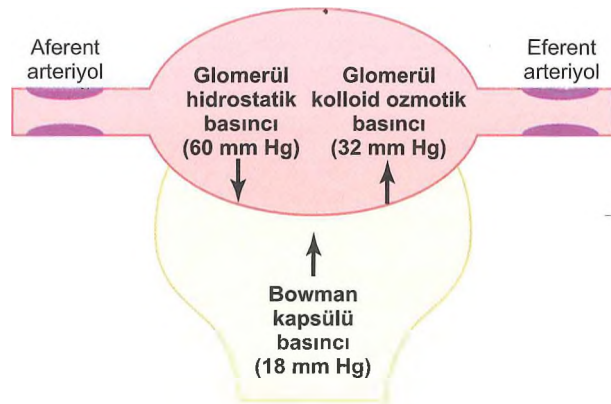
GFR (1) net filtrasyon basıncını veren, glomerül zarına etki eden hidrostatik ve kolloid ozmotik basınçların toplamı ve (2) glomerül kapiller filtrasyon katsayısı K_f tarafından belirlenir. Matematiksel olarak, GFR, K_f katsayısı ve *net filtrasyon basıncının* çarpımına eşittir şeklinde ifade edilir.

$$GFR = K_f \times \text{Net filtrasyon basıncı}$$

Net filtrasyon basıncı, glomerül kapillerlerden filtrasyonu kolaylaştıran veya engelleyen kolloid ozmotik ve hidrostatik basınçların toplamını verir (Şekil 26-13). Bu kuvvetlere (1) filtrasyonu teşvik eden glomerül kapiller içindeki hidrostatik basınç (glomerül hidrostatik basıncı (P_G)), (2) kapillerin dışındaki filtrasyonu engelleyen Bowman kapsülü içindeki hidrostatik basınç (P_B), (3) filtrasyona karşı duran glomerül kapiller plazma proteinlerinin kolloid ozmotik basıncı (π_G) ve (4) Bowman kapsülü içindeki proteinlerin filtrasyonu kolaylaştıran kolloid ozmotik basıncı (π_B) dahildir (Normal koşullar altında glomerül filtratındaki proteinlerin konsantrasyonu o denli düşüktür ki Bowman kapsülü içindeki sıvının kolloid ozmotik basıncı sıfır olarak kabul edilir). Bu nedenle GFR,

$$GFR = K_f \times (P_G - P_B - \pi_G + \pi_B)$$

şeklinde ifade edilebilir. Her ne kadar insanlarda GFR'nin normal belirleyicileri doğrudan ölçülmemişse de köpek ve sıçan gibi hayvanlarda tayin edilmiştir. Hayvanlardan elde edilen bu sonuçlar temel alınarak insanlarda filtrasyonu



Net filtrasyon basıncı (10 mm Hg)	=	Glomerül hidrostatik basıncı (60 mm Hg)	-	Bowman kapsülü basıncı (18 mm Hg)	-	Glomerül onkotik basıncı (32 mm Hg)
-----------------------------------	---	---	---	-----------------------------------	---	-------------------------------------

Şekil 26-13 Glomerül kapillerlerinden filtrasyona sebep olan kuvvetlerin özeti. Gösterilen değerler sağlıklı insanlar için hesaplanmıştır.

sağlayan veya ona engel olan kuvvetlerin yaklaşık normal değerlerinin aşağıdaki gibi olduğuna inanılmaktadır (Şekil 26-13'e bakınız).

Filtrasyonu Kolaylaştıran Kuvvetler (mm Hg)

Glomerül hidrostatik basıncı	60
Bowman kapsülünün kolloid ozmotik basıncı	0

Filtrasyona Engel Olan Kuvvetler (mm Hg)

Bowman kapsülü hidrostatik basıncı	18
Glomerül kapiller kolloid ozmotik basıncı	32

$$\text{Net filtrasyon basıncı} = 60 - 18 - 32 = + 10 \text{ mm Hg}$$

Bu değerlerin bazıları farklı fizyolojik koşullarda belirgin şekilde değişebilirken diğerleri aşağıda tartışıldığı gibi, özellikle hastalık hallerinde değişir.

Glomerül Kapilleri Filtrasyon Katsayısının (K_f) Artması GFR'yi Artırır

K_f glomerül kapillerlerinin sıvı iletkenliğini ve yüzey alanı genişliğini gösteren bir ölçümdür. K_f doğrudan ölçülemez; ancak glomerül filtrasyonunun net filtrasyon basıncına bölünmesi ile deneysel olarak hesaplanabilir:

$$K_f = GFR / \text{Net filtrasyon basıncı}$$

Her iki böbrek için toplam GFR yaklaşık 125 ml/dakika ve net filtrasyon basıncı 10 mm Hg olduğu için K_f yaklaşık 12,5 ml/dakika/mm Hg olarak hesaplanır. K_f böbreğin 100 gramı başına ifade edildiği zaman ortalama 4,2 ml/dakika/mm Hg/100 gr böbrek ağırlığı değeri elde edilir ki bu değer vücudun diğer bölgelerindeki kapiller sistemlerin çoğunun K_f değerinden 400 kez daha fazladır. Ortalama K_f vücudun diğer bütün dokularında 100 gram başına sadece 0,01 ml/dakika/mm Hg'dır. Glomerüler kapillerlerindeki bu yüksek K_f glomerülün sıvı filtrasyon hızının fazla olmasına çok büyük oranda katkıda bulunur.

K_f 'nin artması GFR'yi artırırken, azalmış K_f GFR'yi azaltır. Ancak K_f değişiklikleri, GFR'nin günden güne düzenlenmesinde olasılıkla temel bir mekanizma değildir. Fakat bazı hastalıklar fonksiyon gören glomerül kapiller sayısını azaltarak filtrasyon yüzey genişliğini azaltır veya glomerül kapillerlerinin membran kalınlığını artırarak ve sıvı geçirgenliğini azaltarak K_f 'i azaltır. Örneğin, kronik kontrolsüz hipertansiyon ve diyabetes mellitusta glomerül kapillerlerinin zar kalınlığı artar, K_f değeri giderek azalır ve sonunda kapillerlerde o denli şiddetli hasar olur ki kapiller fonksiyonunda tamamen veya ciddi kayıp görülür.

Bowman Kapsülünde Hidrostatik Basıncın Artması GFR'yi Azaltır

Deney hayvanlarının Bowman kapsülü ve proksimal tübülün farklı noktalarında, mikropipetler kullanarak yapılan doğrudan hidrostatik basınç ölçümleri, normal koşullarda insanlarda Bowman kapsülü basıncının 18 mm Hg kadar olmasının mantıklı bir tahmin olacağını

düşündürmektedir. Bowman kapsülü içinde hidrostatik basınç artması GFR'yi azaltırken, bu basıncın azalması ile GFR artar. Ancak Bowman kapsülündeki basınç değişiklikleri GFR'nin düzenlenmesinde temel etmen değildir.

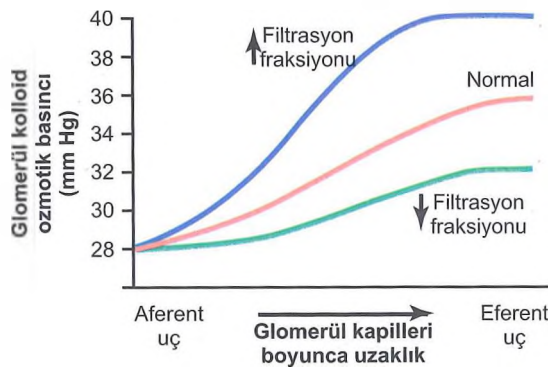
İdrar yolları tıkanıklığı ile ilişkili bazı patolojik koşullarda, Bowman kapsül basıncı artarak GFR'de önemli ölçüde azalmaya yol açabilir. Örneğin, kalsiyum veya ürik asit çökmesi, üriner sistemde sıklıkla üretere yerleşen taş oluşumuna yol açar; böylece idrarın üriner sistemde akışını tıkayarak Bowman kapsülü içinde basıncı yükseltir. Bu durum, GFR'yi azaltır ve eğer tıkanıklık açılmazsa giderek hidronefroz (pelvis renalis ve kalikslerin genişlemesi ve gevşemesi) ve böbrek hasarı, hatta kaybı olur.

Glomerül Kapillerinde Kolloid Ozmotik Basıncının Artması GFR'yi Azaltır

Kan aferent arteriyolden glomerül kapillerleri yolu ile eferent arteriyollere geçerken plazma protein konsantrasyonunda %20 civarında artış olur (Şekil 26-14). Bu artışın nedeni kapillerlerde sıvının yaklaşık beşte birinin Bowman kapsülü içine filtre olması, böylece filtre olmayan plazma proteinlerinin yoğunlaşmasıdır. Glomerül kapillerlerine giren plazmanın normal kolloid ozmotik basıncının 28 mm Hg olduğu varsayılırsa, kan, kapillerlerin eferent arteriyol ucuna ulaştığı zaman bu değer 36 mm Hg'ya yükselir. Bundan dolayı glomerül kapillerinde plazma proteinlerinin ortalama kolloid ozmotik basıncı 28 ile 36 mm Hg'nin ortalarında veya 32 mm Hg kadardır.

Glomerül kapillerinde kolloid ozmotik basıncı böylece iki faktör tarafından belirlenir: (1) Arteriyel plazma kolloid ozmotik basıncı ve (2) glomerül kapillerlerinden filtre olan plazma fraksiyonu (filtrasyon fraksiyonu). Arteriyel plazma kolloid ozmotik basıncının artması glomerül kapillerinin kolloid ozmotik basıncını artırır; bu da GFR'yi azaltır.

Filtrasyon fraksiyonunun artması da plazma proteinlerini konsantre eder ve glomerül kolloid ozmotik basıncını



Şekil 26-14 Glomerül kapilleri boyunca akan plazmadaki kolloid ozmotik basınç artışı. Normal olarak glomerül kapillerlerinde sıvının beşte biri Bowman kapsülü içine filtre olur; filtre olamayan proteinler yoğunlaşır. Filtrasyon fraksiyonunda artış (GFR/böbrek plazma akımı) glomerül kapilleri boyunca plazma kolloid ozmotik basınç hızında artış yaparken filtrasyon fraksiyonunda azalış aksi etki gösterir.

artırır (Şekil 26-14'e bakınız). Filtrasyon fraksiyonu, GFR/böbrek plazma akımı olarak tanımlandığı için, filtrasyon fraksiyonu ya GFR'nin artması ile veya böbrek plazma akımının azalması ile artırılabilir. Örneğin, böbrek plazma akımında GFR'de başlangıçta değişme olmaksızın bir azalış, filtrasyon fraksiyonunda artışa neden olacak, bu da glomerül kapillerinde kolloid ozmotik basıncını yükselterek GFR'de düşmeye yol açacaktır. Bu sebeple böbrek plazma akımındaki değişiklik, glomerül hidrostatik basıncındaki değişiklikten bağımsız olarak GFR'yi etkileyebilir.

Böbrek kan akımı artışı ile başlangıçta daha az plazma fraksiyonu glomerül kapillerinin dışına filtre edilir ve glomerül kapillerinde kolloid ozmotik basınçta daha yavaş artışa neden olarak GFR üzerinde daha az baskılayıcı etki gösterir. Bunun sonucu olarak, sabit bir glomerül hidrostatik basıncında bile, glomerül içine daha hızlı kan akımı GFR'de artışa yol açar ve glomerüle daha yavaş hızda kan akımı GFR'de azalmaya neden olur.

Glomerül Kapillerlerinde Hidrostatik Basıncın Artması GFR'yi Artırır

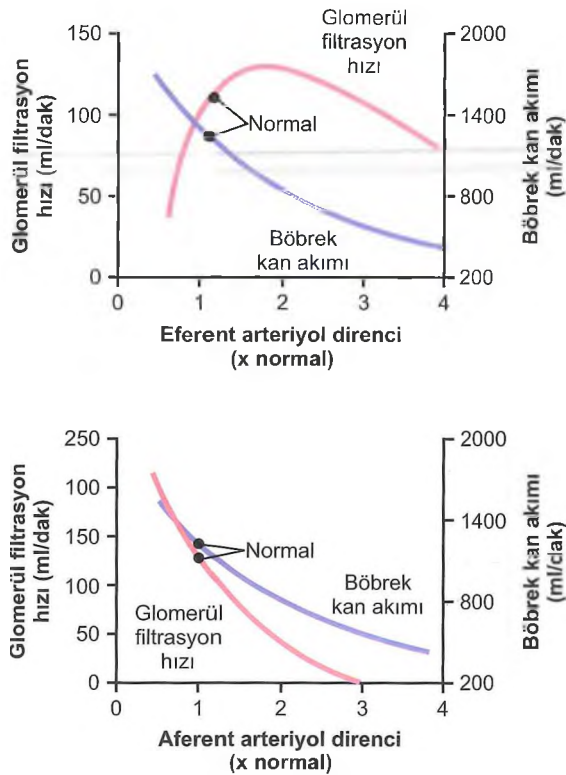
Glomerül kapillerinin hidrostatik basıncı normal koşullarda 60 mm Hg olarak hesaplanmıştır. Glomerüler hidrostatik basıncı değişiklikleri GFR'nin fizyolojik düzenlenmesinde temel rol oynar. Glomerül hidrostatik basıncının artması GFR'yi artırır, glomerül hidrostatik basıncının azalması GFR'yi azaltır.

Glomerül hidrostatik basıncını, her biri fizyolojik kontrol altında olan üç değişken tayin eder. (1) arter basıncı, (2) aferent arteriyol direnci ve (3) eferent arteriyol direnci.

Arteriyel basınç artışı glomerül hidrostatik basınçta yükselmeye yol açarak GFR'yi artırır (Ancak aşağıda tartışıldığı gibi bu etki, kan basıncı dalgalanmalar gösterirken glomerül basıncını oldukça sabit tutan otoregülatör mekanizmalar ile tamponlanır).

Aferent arteriyolde direnç artışı glomerül hidrostatik basıncını ve GFR'yi azaltır. Aksine aferent arteriyol genişlemesi, hem glomerül hidrostatik basıncını hem de GFR'yi artırır (Şekil 26-15).

Eferent arteriyollerin daralması glomerül kapillerinden kanın çıkışına karşı direnci artırır. Bu durum glomerül kapillerinde hidrostatik basıncı artırır ve eferent arteriyol direnci yüksek kaldığı sürece böbrek kan akımı çok fazla azalmaz; GFR hafifçe artar (Bakınız Şekil 26-15). Ancak, eferent arteriyol daralması aynı zamanda böbrek kan akımını da azalttığından, eferent arteriyol direnci artarken filtrasyon fraksiyonu ve glomerül kolloid ozmotik basıncı artar. Bu durumda, eğer eferent arteriyoldeki daralma fazlaysa (normalin 3 katı kadar artmışsa) kolloid ozmotik basınçtaki artış, eferent arteriyol daralmasının neden olduğu glomerül kapiller hidrostatik basınçtaki artışı aşar. Bu ortaya çıktığı zaman filtrasyonu sağlayan net kuvvet gerçekte azalarak GFR'de bir azalmaya sebep olur.



Şekil 26-15 Glomerül filtrasyon hızı ve böbrek kan akımı üzerine aferent veya eferent arteriyoldaki direnç değişikliklerinin etkisi.

Böylece eferent arteriyol daralması GFR üzerine bifazik bir etkiye sahiptir. Orta dereceli daralmada GFR'de hafif bir artış vardır; fakat şiddetli daralmada GFR azalır. Şiddetli daralmada GFR'deki azalmanın esas nedeni şu şekilde açıklanabilir: Eferent daralma arttığı ve plazma protein konsantrasyonu yükseldiğinde Donnan etkisine bağlı olarak kolloid ozmotik basınçta doğrusal olmayan bir artış olur. Daha yüksek protein konsantrasyonu, kolloid ozmotik basıncı daha hızlı yükseltir; çünkü Bölüm 16'da tartışıldığı gibi, plazma proteinlerine bağlı iyonların karşılıklı etkileşimi de ozmotik bir etki gösterir.

Özetle aferent arteriyollerin daralması daima GFR'yi azaltır. Oysa eferent arteriyol daralmasının etkisi daralmanın şiddetine bağlıdır; orta şiddetteki daralma GFR'yi yükseltir, fakat şiddetli eferent arteriyol daralması (dirençte 3 katından daha fazla artış) GFR'de azalmaya yol açar.

Tablo 26-2'de GFR'yi azaltan faktörler özetlenmiştir.

Böbrek Kan Akımı

Ortalama 70 kg'lık bir insanda her iki böbreğe giden kan miktarı dakikada 1100 ml veya kalp debisinin %22'si kadardır. İki böbreğin birlikte toplam vücut ağırlığının sadece %0,4'ünü oluşturduğu dikkate alındığında diğer organlara göre böbreklerin çok fazla kan aldıkları kolaylıkla görülebilir.

Tablo 26-2 Glomerül Filtrasyon Hızını (GFR) Azaltabilen Faktörler.

Fiziksel Belirleyiciler*	Fizyolojik/Fizyopatolojik Nedenler
$\downarrow K_f \rightarrow \downarrow GFR$	Böbrek hastalığı, diyabetes mellitus, hipertansiyon
$\uparrow P_B \rightarrow \downarrow GFR$	Üriner sistem tıkanması (örn. böbrek taşı)
$\uparrow \pi_G \rightarrow \downarrow GFR$	Böbrek kan akımında azalma, plazma proteinlerinde artma
$\downarrow P_G \rightarrow \downarrow GFR$ $\downarrow A_p \rightarrow \downarrow P_G$	Arteriyel kan basıncında düşme (otoregülasyon nedeniyle küçük bir etkiye sahip)
$\downarrow R_E \rightarrow \downarrow P_G$	Anjiyotensin II azalması (Anjiyotensin II oluşumunu bloke eden ilaçlar)
$\uparrow R_A \rightarrow \downarrow P_G$	Sempatik aktivite artışı, vazokonstriktör hormonlar (örn. norepinefrin, endotelin)

*Belirleyicilerde ters yönde değişme genellikle GFR'yi artırır.

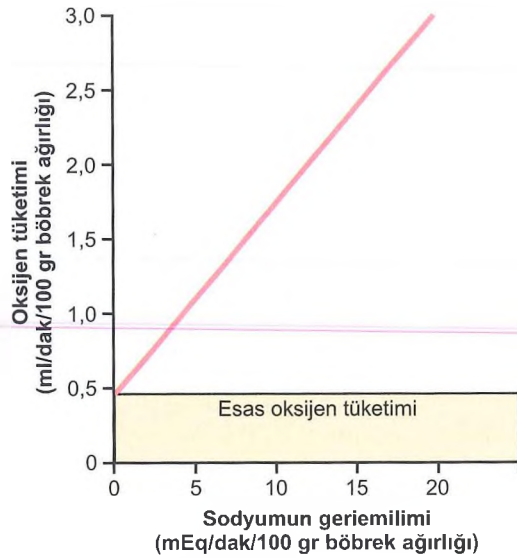
K_f : glomerül filtrasyon katsayısı, P_B : Bowman kapsülü hidrostatik basıncı, π_G : Glomerül kapiller ozmotik basıncı, P_G : glomerül kapiller hidrostatik basıncı, A_p : Sistemik arteriyel basınç, R_E : eferent arteriyol direnci, R_A : aferent arteriyol direnci.

Diğer dokularda olduğu gibi, böbrekte de kan akımı besin maddelerini taşır ve metabolik artıkları uzaklaştırır. Ancak böbrek kan akımı böbreğin bu gereksinimlerini karşılaması için gerekenden çok fazladır. Bu fazla kan akımının amacı, vücut sıvı hacimleri ve madde yoğunluklarını tam olarak düzenlemede gereken yüksek glomerül filtrasyon hızı için yeterli plazmayı sağlamaktır. Beklenebileceği gibi böbrek kan akımını düzenleyen mekanizmalar, GFR kontrol mekanizmaları ve böbreklerin atım fonksiyonları ile yakından ilişkilidir.

Böbrek Kan Akımı ve Oksijen Tüketimi

Gram başına doku ağırlığı esas alındığında kan akımı beyne göre 7 misli fazla iken böbrekler beynin iki misli oksijen kullanırlar. Böylece böbreklere gelen oksijen metabolik ihtiyaçtan çok fazladır ve arteriyel-venöz oksijen farkı diğer pek çok dokununkinden daha azdır.

Böbrekler tarafından kullanılan oksijenin büyük kısmı tübüllerden yapılan aktif sodyum geriemiimi ile ilişkilidir. Eğer böbrek kan akımı ve GFR azalırsa az sodyum filtre olacağından az sodyum geriemilir ve az oksijen harcanır. Bu nedenle oksijen tüketimi GFR ve sodyum filtrasyonu ile yakından ilişkili olan tübüldeki sodyum geriemiimi ile orantılı şekilde değişir (Şekil 26-16). Eğer glomerül filtrasyonu tamamen durursa, böbrekte sodyum emilimi de durur ve oksijen tüketimi normalin dörtte birine düşer. Geriye kalan oksijen miktarı böbrek hücrelerinin esas metabolik gereksinimlerini yansıtır.



Şekil 26-16 Köpek böbreklerinde sodyum emilimi ve oksijen tüketimi ilişkisi (Kramer K, Deetjen P: Kan basıncı değişiklikleri esnasında, glomerül filtrasyonu, böbrek kan akımı ve oksijen kullanımı ilişkisi. Pflugers Arch. Physiol. 271:782,1960).

Böbrek Kan Akımını Belirleyen Faktörler

Böbrek kan akımı böbrek damarları arasındaki basınç farkının (böbrek arter ve veni arasındaki hidrostatik basınç farkı) toplam böbrek damar direncine bölünmesi ile tayin edilir.

$$\frac{(\text{Böbrek arter basıncı} - \text{Böbrek ven basıncı})}{\text{Toplam böbrek damar direnci}}$$

Böbrek arter basıncı, sistemik arter basıncına yakındır ve böbrek ven basıncı genellikle ortalama 3-4 mm Hg kadardır. Diğer damar yataklarında olduğu gibi böbrekteki toplam damar direnci arterler, arteriyoller, kapillerler ve venler dahil damarların her bir segmentindeki dirençlerin toplamından oluşur (Tablo 26-3).

Böbrek damarlarının direncinin çoğu interlobüler arterler, aferent arteriyoller ve eferent arteriyollerden oluşan üç önemli damar segmentine aittir. Bu damarların direnci, aşağıda tartışıldığı gibi, sempatik sinir sistemi, değişik hormonlar ve bölgesel böbrek içi kontrol mekanizmaları ile kontrol edilir. Eğer böbrek arterinde ve veninde basınç sabit kalırsa, böbrekteki damar segmentlerinden herhangi birinde direnç artışı, böbrek kan akımında azalmaya yol açar; oysa damar direncinde azalma böbrek kan akımını artırır.

Her ne kadar böbrek kan akımı üzerine arteriyel basınç değişikliklerinin bazı etkileri varsa da, böbrekler arter basıncı 80 ile 170 mm Hg sınırları arasında değişirken böbrek kan akımını ve GFR'yi oldukça sabit tutacak otoregülasyon adı verilen etkin mekanizmalara sahiptir. Bu *otoregülasyon* kapasitesi, bu bölümün daha sonraki kısımlarında detayları ile tartışılacağı gibi tamamen böbreğe özgü mekanizmalar aracılığı ile olur.

Tablo 26-3 Normal Böbrek Dolaşımındaki Yaklaşık Basınçlar ve Damar Dirençleri

Damar	Damardaki Basınçlar (mm Hg)		Toplam Böbrek Damar Direncinin Yüzdesi
	Başlangıç	Son	
Böbrek arteri	100	100	≈0
İnterlobar, arkuat ve interlobüler arterler	≈100	85	≈16
Aferent arteriyol	85	60	≈26
Glomerül kapillerleri	60	59	≈1
Eferent arteriyol	59	18	≈43
Peritübüler kapillerler	18	8	≈10
İnterlobar, interlobüler ve arkuat venler	8	4	≈4
Böbrek veni	4	≈4	≈0

Böbrek Korteksinin Kan Akımı ile Karşılaştırıldığında Böbrek Medullasının Vaza Rektasında Kan Akımı Çok Düşüktür

Böbreğin dış kısmı olan böbrek korteksi, böbrek kan akımının önemli bir kısmını alır. Böbreğin medullasındaki kan akımı toplam böbrek kan akımının sadece %1-2'sini oluşturur. Böbreğin medullasına giden kan, peritübül kapiller sisteminin özelleşmiş bir kısmı olan vaza rekta tarafından sağlanır. Bu damarlar medullada Henle kıvrımlarına paralel olarak derinlere ilerler ve sonra kortekse dönerek venöz sisteme dökülürler. Bölüm 28'de anlatıldığı gibi vaza rekta böbreklerin konsantre idrar yapmasında önemli rol oynarlar.

Böbrek Kan Akımının ve Glomerül Filtrasyonunun Fizyolojik Kontrolü

Fizyolojik kontrol amacıyla kullanılan ve çok değişken olan GFR'ye etki eden faktörler, glomerüldeki hidrostatik basınç ve glomerülün kapiller kolloid ozmotik basıncıdır. Bu değişkenler sempatik sinir sisteminden, hormonlardan ve otakoidlerden (böbreklerden salgılanan ve bölgesel olarak etki eden vazoaaktif maddeler) ve böbreğin içindeki diğer geribildirim kontrollerinden de etkilenirler.

Sempatik Sinir Sisteminin Uyarılması GFR'yi Azaltır

Aferent ve eferent arteriyoller dahil bütün böbrek damarları, özellikle sempatik sinir liflerinden zengindir. Böbrek sempatik sinirlerinin kuvvetli uyarılması böbrek

arteriyollerini daraltabilir ve böbrek kan akımı ve GFR'yi azaltabilir. Orta veya hafif sempatik uyarı, GFR ve böbrek kan akımı üzerinde az etkiye sahiptir. Örneğin, karotid sinüs baroreseptörlerinin veya kardiyopulmoner reseptörlerin basınçlarında orta derecede azalma sonucu oluşan sempatik sinir sisteminin refleks uyarılmasının, böbrek kan akımı ve GFR üzerine etkisi azdır.

Savunma reaksiyonu, beyin iskemisi ya da ağır kanamada olduğu gibi, birkaç dakika ile birkaç saat arasında süren şiddetli, akut bozukluklarda GFR'nin azalmasında en önemli etken böbreğin sempatik sinirleri gibi görünmektedir. Normal istirahatteki sağlıklı bir insanda böbreklerde sempatik tonusun rolü fazla değildir.

Böbrek Dolaşımının Hormonlar ve Otakoidlerle Kontrolü

Tablo 26-4'de özetlendiği gibi GFR'ye ve böbrek kan akımına etki edebilen pek çok hormon ve otakoid vardır.

Norepinefrin, Epinefrin ve Endotelin Böbrek Damarlarını Daraltır ve GFR'yi Azaltır. Aferent ve eferent arteriyollerini daraltan ve GFR ile böbrek kan akımında azalmaya yol açan hormonlar arasında adrenal meduladan salgılanan *norepinefrin* ve *epinefrin* bulunur. Genellikle bu hormonların kan seviyeleri sempatik sinir sisteminin aktivitesine paraleldir; böylece şiddetli kanama gibi uç koşullar hariç, norepinefrin ve epinefrin böbrek hemodinamiğine çok az etkilidir.

Bir başka damar daraltıcı olan *endotelin*, diğer dokular gibi böbrek damarlarının hasar görmüş endotel hücrelerinden serbestlenen bir peptittir. Bu otakoidin fizyolojik rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak, bir kan damarı yaralandığı zaman, hasar gören endotelden salgılanan bu güçlü damar daraltıcı (kan kaybını azaltarak) hemostaza katkıda bulunabilir. Plazma endotelin seviyeleri damar hasarı ile birlikte olan gebelik toksemi, akut böbrek yetmezliği ve kronik üremi gibi bazı hastalık hallerinde de artar ve bu fizyopatolojik koşulların bazılarında da azalmış GFR ve böbrek vazokonstriksiyonuna katkıda bulunabilir.

Tablo 26-4 Glomerül Filtrasyon Hızını (GFR) Etkileyen Hormonlar ve Otakoidler.

Hormon ya da Otakoid	GFR'ye Etkisi
Norepinefrin	↓
Epinefrin	↓
Endotelin	↓
Anjiyotensin II	↔ (önler ↓)
Endotelden kaynaklanan nitrik oksit	↑
Prostaglandinler	↑

Anjiyotensin II Birçok Fizyolojik Koşulda Tercihen Eferent Arteriyollerini Daraltır. Güçlü bir damar daraltıcı olan *anjiyotensin II*, bölgesel olarak üretilen bir otakoid olduğu kadar sistemik dolaşımında bulunan bir hormon olarak da kabul edilir. Çünkü hem sistemik dolaşımında, hem de böbreklerde yapılır. Anjiyotensin II reseptörleri böbreğin hemen hemen tüm kan damarlarında vardır. Fakat düşük sodyum diyeti veya böbrek arterinin darlığına bağlı böbrek perfüzyon basıncının azalması gibi renin-anjiyotensin sisteminin uyarılması ile ilişkili birçok fizyolojik koşulda preglomerül damarları, özellikle aferent arteriyol kısmen anjiyotensin II'ye bağlı konstriktif etkiye karşı kısmen korunmuştur. Bu korunma anjiyotensin II'nin kan damarlarındaki vazokonstriktör etkisine karşı koyan, özellikle *nitrik oksit* ve *prostaglandinler* gibi vazodilatörlerin salgısına bağlıdır.

Buna karşın eferent arteriyoller anjiyotensin II'ye oldukça hassastır. Anjiyotensin II tercihen eferent arteriyollerini daralttığı için artmış anjiyotensin II seviyeleri böbrek kan akımını azaltırken glomerül hidrostatik basıncını artırır. Artmış anjiyotensin II yapımının, genellikle GFR'yi azaltma eğilimi gösteren, arteriyel basınçta düşme ya da hacim azalması gibi koşullarda görüldüğü unutulmamalıdır. Bu koşullarda artmış anjiyotensin II düzeyi eferent arteriyolü daraltarak glomerül hidrostatik basıncının ve GFR'nin azalmasını önler. Ancak eferent arteriyol daralmasına bağlı böbrek kan akımı azalması, peritübül kapillerlerinden akımın azalmasına yol açar. Bu da Bölüm 27'de tartışıldığı gibi, su ve sodyum emiliminin artmasına neden olur.

Düşük sodyum diyeti veya hacim azalmasında görülen artmış anjiyotensin II seviyeleri, GFR'nin korunmasına, üre, kreatinin gibi atılmaları glomerül filtrasyonuna bağlı olan metabolik atıkların normal atılmasına yardım eder. Aynı zamanda anjiyotensin II'nin oluşturduğu eferent arteriyol daralması, sodyum ve su geri emilimini artırarak kan basıncı ve hacmini normale çevirir. Anjiyotensin II'nin GFR "otoregülasyonuna" yardımcı olan bu etkisi daha ayrıntılı olarak tartışılacaktır.

Endotelden Kaynaklanan Nitrik Oksit, Böbrek Damar Direncini Azaltır ve GFR'yi Artırır. *Endotelden kaynaklanan nitrik oksit*, bütün vücut damarlarının endotelinden salgılanan ve damar direncini azaltan bir otakoiddir. Bazal seviyede bir nitrik oksit yapımı, böbreklerde vazodilatasyonun korunmasında önemli gibi gözükmektedir. Bu da böbreklerden normal miktarda sodyum ve su uzaklaşımına olanak tanır. Nitrik oksit yapımını inhibe eden ilaçların verilmesi, böbrek damar direncini artırarak GFR'yi ve idrarla sodyum atılmasını azaltır ve kan basıncının yükselmesine sebep olur. Bozulmuş nitrik oksit yapımı bazı hipertansiyonlu hastalarda böbrek damarının daralmasına ve kan basıncının yükselmesine katkıda bulunabilir.

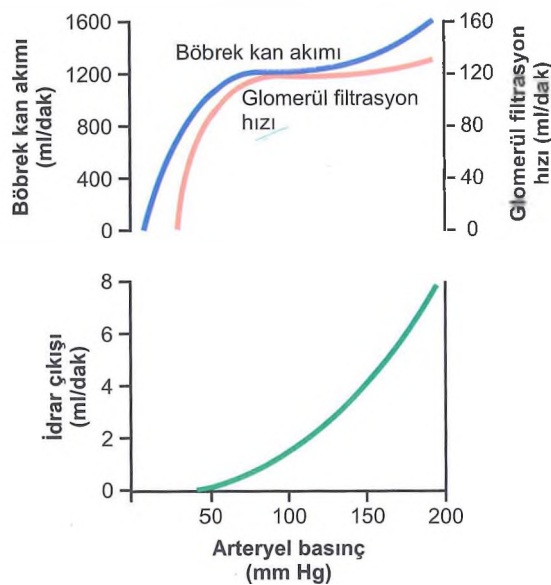
Prostaglandinler ve Bradikinin GFR'yi Artırma Eğilimi Gösterir. Damarları genişleten ve böbrek kan akımını ve GFR'yi artıran diğer hormonlar ve otakoidler arasında prostaglandinler (PGE_2 ve PGI_2) ve bradikinin sayılabilir. Bu maddeler Bölüm 17'de anlatılmıştır. Bu vazodilatör maddelerin normal koşullarda böbrek kan akımı ya da GFR'nin düzenlenmesinde temel bir görevi yok gibi görünmektedir; fakat sempatik sinirlerin anjiyotensin II üzerindeki vazokonstriktör etkisini özellikle aferent arteriyol üzerindeki etkisini zayıflatabilirler.

Prostaglandinler, aferent arteriyollerin daralmasını önleyerek GFR'de ve böbrek kan akımında aşırı azalmayı engelleyebilir. Örneğin, hacim azalması ve cerrahi girişim gibi stres koşullarında aspirin benzeri prostaglandin sentezini inhibe eden steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçların verilmesi GFR'de önemli azalmalara neden olabilir.

Böbrek Kan Akımının ve GFR'nin Otoregülasyonu

Arteriyel kan basıncında belirgin değişikliklere karşın böbrek içi geribildirim mekanizmaları normalde böbrek kan akımını ve GFR'yi oldukça sabit tutarlar. Bu mekanizmalar vücuttan çıkarılmış, sistemik etkilerden bağımsız fakat kanla perfüze edilen böbreklerde de fonksiyon gösterirler. Böbrek kan akımı ve GFR'deki bu görece sabitlik *otoregülasyon* olarak adlandırılır (Şekil 26-17).

Böbrek dışındaki diğer dokuların çoğunda kan akımı otoregülasyonunun esas görevi kan basıncı değişikliklerine karşın, dokulara oksijen ve diğer besinlerin getirilmesinin ve metabolizma yıkım ürünlerinin uzaklaştırılmasının normal düzeyde tutulmasıdır. Böbreklere bu fonksiyonlar için gerekenden çok daha fazla kan gelmektedir. Böbreklerde otoregülasyonun ana görevi GFR'yi göreceli



Şekil 26-17 Böbreğin arteriyel basınç değişiklikleri sırasında böbrek kan akımı ve glomerül filtrasyon hızının otoregülasyonuna karşın idrar akımında otoregülasyon görülmez.

sabit tutmak ve su ve madde atılımının kesin kontrolünü sağlamaktır.

Kişinin günlük aktiviteleri esnasında kan basıncında önemli oynamalar olmasına karşın GFR normalde gün boyunca kısmen sabit kalır. Örneğin, kan basıncında 75 mm Hg'ya kadar varan düşme veya 160 mm Hg'ya kadar yükselmeler GFR'de sadece %10'dan az oranda bir değişiklik yapar. Genelde böbrek kan akımı GFR'yle paralel olarak düzenlenir, ama bazı belirli koşullarda GFR'nin otoregülasyonu daha etkindir.

Aşırı Böbreklerden Atılma Değişikliklerinin Önlenmesinde GFR Otoregülasyonunun Önemi

Böbreğin otoregülasyon mekanizmaları %100 mükemmel değildir; fakat yokluğu durumunda kan basıncındaki değişikliklere eşlik edecek olan GFR'de ve suyun ve çözülmüş maddelerin atılmasında olacak büyük potansiyel değişiklikleri önler. Glomerül filtrasyonunun tübül geri-emiliminin ve böbreklerden atılmanın görece büyüklüğü dikkate alındığında, otoregülatör mekanizmalar olmadığında ortaya çıkabilecek böbreklerden atılma değişikliklerinden, otoregülasyonun nicel önemi anlaşılabilir.

Normalde GFR günde 180 litre'dir ve bunun 178,5 litresi tübülden geri-emilir; 1,5 litre/gün sıvı idrarla atılır. Otoregülasyon yokluğunda kan basıncında kısmen küçük bir artış (100'den 125 mm Hg'ya) GFR'de benzeri %25'lik artışa sebep olacaktır (180 litre/gün'den 225 litre/gün). Eğer tübül geri-emilimi 178,5 litre/gün değerinde sabit kalırsa bu idrarın toplam miktarında 30 mislinden fazla artış yaparak idrar akımını 46,5 litre/gün'e çıkaracaktır (GFR ile tübül geri-emilimi arasındaki fark). Toplam plazma miktarı sadece 3 litre olduğu için böyle bir değişiklik kan hacmini çok çabuk tüketecektir.

Fakat gerçekte arter basıncında böyle bir değişiklik iki nedenle idrar hacmini çok daha az etkiler: (1) böbrek otoregülasyonu GFR'de olacak değişiklikleri önler ve (2) böbrek tübüllerinde *glomerülötübül dengesi* denilen (Bölüm 27'de tartışıldı) ve GFR arttığında tübüllerin geri-emilim hızını artırmaya olanak veren bir ilave uyum mekanizması vardır. Bu özel kontrol mekanizmalarına karşın arteriyel kan basıncı artışı böbrek su ve sodyum atılmasına önemli etki yapar; buna *basıncı diürezisi* veya *basıncı natriürezisi* denir. Bölüm 19 ve 29'da tartışılan bu mekanizma, vücut sıvı hacminin ve arteriyel basıncın düzenlenmesinde çok önemlidir.

Tübüloglomerül Geribildiriminin ve GFR'nin Otoregülasyonu

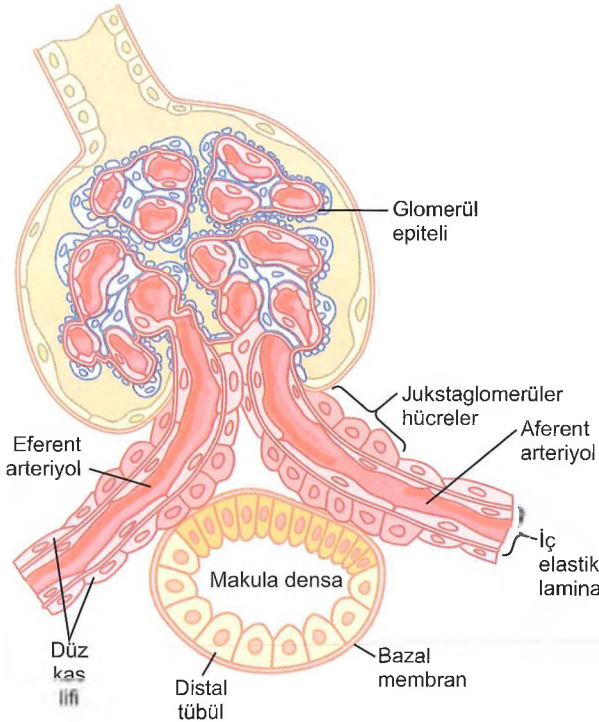
Otoregülasyon işlevini gerçekleştirmek için böbrekler makula densadaki sodyum klorür yoğunluğu değişiklikleriyle, böbrek arteriyol direncinin kontrolü arasında bağlantı kuran bir geribildirim mekanizmasına sahiptir. Bu geribildirim, distal tübüle nispeten sabit miktarda sodyum klorür gönderilmesini garantilemeye yardım eder ve yokluğunda ortaya çıkacak olan ani ve büyük atılma değişikliklerini önler. Birçok halde bu geribildirim, böbrek kan akımının ve GFR'nin otoregülasyonunu

birbirine paralel olarak yapar. Ancak bu mekanizma özel olarak distal tübüle ulaşan sodyum klorürün stabilizasyonuna yöneltildiğinden, aşağıda tartışılacağı gibi, böbrek kan akımında değişiklik pahasına GFR otoregülasyonunun yapıldığı durumlar vardır.

Tübüloglomerül geribildirim mekanizmasının GFR'yi kontrol için birlikte hareket eden iki bileşeni vardır: (1) aferent arteriyolün geribildirim mekanizması ve (2) eferent arteriyolün geribildirim mekanizması. Bu geribildirim mekanizmaları *jukstaglomerüler kompleksin* özel anatomik yerleşimine bağlıdır (Şekil 26-18).

Jukstaglomerüler kompleks distal tübülün başlangıcındaki *makula densa* hücreleri ve aferent ve eferent arteriyollerin duvarlarındaki jukstaglomerüler hücrelerden oluşur. Makula densa distal tübülde aferent ve eferent arteriyollerle temas eden bölgede bir grup özelleşmiş epitel hücresidir. Makula densa hücrelerinin arteriyollere doğru yönelmiş hücre içi sekresyon organelleri olan Golgi aygıtı içermeleri, bu hücrelerin arterlere doğru bir madde salgılayabileceklerini düşündürmektedir.

Makula Densa'da Sodyum Klorür Azalması Aferent Arteriyollerde Genişlemeye Sebep Olur ve Renin Salgısı Artar. Makula densa hücreleri tam olarak anlaşılmamış olan uyarılar aracılığı ile distal tübüle ulaşan sıvının hacim değişikliklerini algırlar. Deneysel çalışmalar azalmış GFR'nin Henle kolunda akımı yavaşlatabileceğini ve çıkan Henle kolunda sodyum ve klorür iyonlarının geri emiliminde artışa sebep olarak makula densa hücrelerine ulaşan sodyum klorür konsantrasyonunun

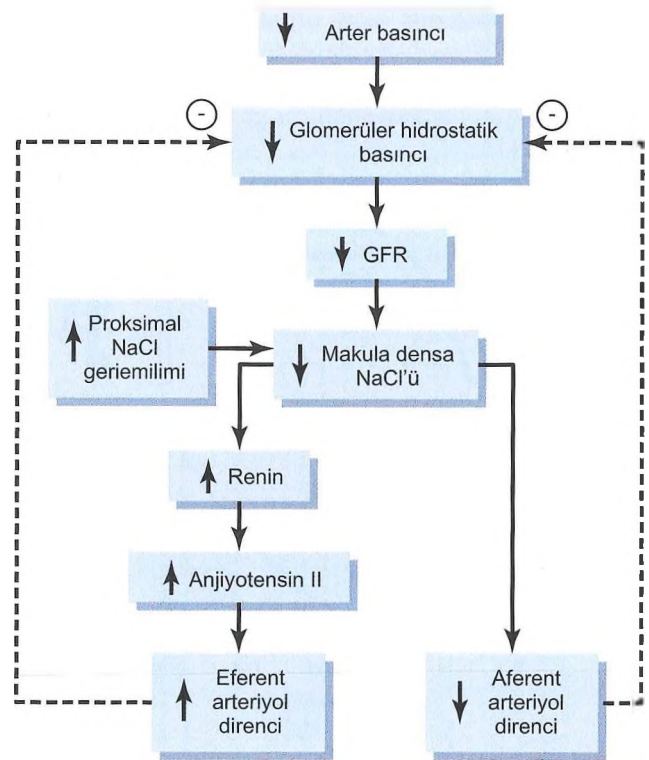


Şekil 26-18 Jukstaglomerüler aygıtın yapısı, nefron fonksiyonunun kontrolünde olası geribildirim rolünü ortaya koymaktadır.

azalmasına yol açabileceğini düşündürmektedir. Sodyum klorür yoğunluğundaki bu azalma, makula densadan, iki etkiye sahip bir uyarıyı başlatır (Şekil 26-19): (1) aferent arteriyol direncini azaltarak glomerül hidrostatik basıncını artırır ve GFR'nin normale dönmesine yardım eder ve (2) reninin esas depolandığı yer olan aferent ve eferent arteriyollerin jukstaglomerüler hücrelerinden serbestlenmesini artırır. Bu hücrelerden salgılanan renin, bir enzim görevi yaparak anjiyotensin II'ye dönüşecek olan anjiyotensin I yapımını artırır. Sonuçta anjiyotensin II eferent arteriyolleri daraltır; böylece glomerül hidrostatik basıncını artırarak GFR'yi normale doğru çevirir.

Arteriyel basınç değişiklikleri sırasında etkin bir GFR otoregülasyonu için tübüloglomerüler geribildirim mekanizmasının bu iki bileşeni birlikte çalışarak özel anatomik bir oluşum olan jukstaglomerüler aygıt aracılığı ile hem aferent hem eferent arteriyollere geribildirim uyarıları gönderirler. Bu mekanizmaların her ikisi birlikte çalışırken arteriyel basınçta 75 mm Hg ile 160 mm Hg arasında geniş oynamalar olsa bile GFR çok az değişir.

Böbrek Perfüzyonunun Azalması Sırasında Anjiyotensin II Yapımının Blokajı GFR'yi Daha da Azaltır. Yukarıda tartışıldığı gibi böbrek perfüzyon basıncı normalin altına düştüğü zaman anjiyotensin II'nin eferent arteriyollerde daha baskın olan daraltıcı etkisi glomerül hidrostatik basıncında ve GFR'de ciddi azalmaların önlenmesine yardım eder. Böbrek arteriyel basıncı



Şekil 26-19 Arteriyel kan basıncının azalması esnasında glomerül filtrasyon hızı ve glomerül hidrostatik basıncının otoregülasyonunda makula densa geribildirim mekanizması.

normalin altına düştüğünde anjiyotensin II yapımını baskılayan (anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri) veya anjiyotensin etkisini bloke eden (anjiyotensin II reseptör antagonistleri) ilaçların verilmesi GFR'de her zamankinden daha fazla azalmaya yol açar. Bu nedenle böbrek arter stenozu olan (böbrek arterinde kısmi tıkanıklık) yüksek kan basıncı hastaların tedavisi esnasında bu ilaçların kullanılmasının önemli bir yan etkisi, GFR'nin akut böbrek yetmezliğine sebep olacak kadar azalmasıdır. Yine de, takip altında, GFR'de ciddi azalma olmadığı sürece anjiyotensin II blokajı yapan ilaçlar, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği ve diğer birçok koşulda yararlı olabilecek tedavi ajanlarıdır.

GFR'nin ve Böbrek Kan Akımının Miyojenik Otoregülasyonu

GFR'nin ve böbrek kan akımının nisbeten sabit tutulmasına katkıda bulunan ikinci bir mekanizma, arteriyel basıncın artması esnasında gerime karşı kan damarlarının bireysel direnç yeteneğidir. Buna *miyojenik mekanizma* adı verilir. Bütün vücutta kan damarlarında (özellikle küçük arteriyollerde) tek tek yapılan çalışmalar damar düz kaslarının duvar geriminin artmasına veya damar duvarının gerilmesine kasılarak cevap verdiğini göstermiştir. Damar duvarının gerilmesi hücre dışından hücre içine kalsiyum girişinin artmasına ve Bölüm 8'de anlatılan mekanizmalarla kasılmasına olanak verir. Bu kasılma damarın aşırı gerilmesinin önlenmesinde kullanılır ve aynı zamanda arteriyel basınç arttığı zaman damar direncini artırarak, böbrek kan akımının ve GFR'nin aşırı artmasını önler.

Vücuttaki arteriyollerin olasılıkla pek çoğunda miyojenik mekanizma çalışıyorsa da bunun böbrek kan akımı ve GFR otoregülasyonundaki önemi bazı fizyologlar tarafından sorgulanmaktadır; çünkü bu basınca duyarlı mekanizmanın GFR veya böbrek kan akımındaki değişiklikleri doğrudan algılamasının bir anlamı yoktur. Diğer yünden bu mekanizma böbreği hipertansiyona bağlı hasardan koruma açısından önemli olabilir. Kan basıncında ani artışa yanıt olarak, aferent arteriyollerin miyojenik kasıcı yanıtı saniyeler içinde oluşur ve böylece glomerül kapillerlerine artmış arteriyel basıncın geçişi zayıflatılır.

Böbrek Kan Akımını ve GFR'yi Artıran Diğer Faktörler: Yüksek Protein Alımı ve Kan Glikozunun Artması

Pek çok koşulda GFR ve böbrek kan akımı nisbeten sabit ise de bu parametrelerin anlamlı olarak değiştiği durumlar vardır. Örneğin *diyetle fazla protein alınmasının hem GFR'yi hem böbrek kan akımını artırdığı bilinmektedir*. Kronik olarak yüksek proteinli diyetle, diyetle fazla et alındığı hallerde olduğu gibi, GFR ve böbrek kan akımı artışı kısmen böbreklerin büyümesine bağlıdır. Ancak kişi yüksek proteinli et yemeği yedikten sonra 1 veya 2 saat içinde GFR ve böbrek kan akımında %20-30'luk artış olur.

Bu artışın olası açıklamalardan birisi aşağıdaki gibidir: Proteinden zengin yemek kan amino asit düzeyini artırır. Bunlar proksimal tübülde geriemiilir. Amino asit ve sodyum proksimal tübüllerden birlikte geriemiildiği için artmış amino asit geriemiilimi aynı zamanda proksimal tübülde sodyum geriemi-

limini de teşvik eder. Makula densaya ulaşan sodyum miktarındaki bu azalma (Şekil 26-19'a bakınız) yukarıda bahsedildiği gibi tübüloglomerül geribildirim mekanizması aracılığı ile aferent arteriyolde direnç düşmesine neden olur. Aferent arteriyolde direnç azalması böbrek kan akımını ve GFR'yi yükseltir. Artmış GFR, üre gibi protein metabolizmasının yıkım ürünlerinin atılmasını artırırken, sodyumun atılmasının hemen tamamen normal sınırlarda kalmasına olanak tanır.

Kontrolsüz diyabetes mellituslularda kan glikoz düzeyi çok yükseldiği zaman böbrek kan akımındaki ve GFR'deki belirgin yükselmeyi benzer bir mekanizma ile açıklamak mümkündür. Glikoz da, amino asitlerin bazıları gibi, proksimal tübülde sodyum ile birlikte geriemiildiği için, tübüllere ulaşan glikoz miktarının artması, onunla birlikte fazla sodyumun geriemiilmesine sebep olur. Bu da makula densaya ulaşan sodyum klorürün azalmasına, tübüloglomerül geribildirim mekanizması aracılığıyla aferent arteriyolün genişlemesine ve bunu izleyerek böbrek kan akımı ve GFR'de artışa neden olur.

Bu örnekler, böbrek kan akımı ve GFR'nin, tübüloglomerül geribildirim ile denetlenen temel değişkenler olmadığını göstermektedir. Bu geribildirim mekanizmasının temel amacı idrarın son işlemlerden geçtiği yer olan distal tübüllere sabit miktarda sodyum klorür ulaşmasını garantilemektir. Böylece, makula densadan önceki tübül bölgesinde sodyum emilimini artıran herhangi bir bozukluk böbrek kan akımında ve GFR'de artışa neden olacak, böylece su ve sodyum atılması normal düzeyde tutulabilecektir (Şekil 26-19 bakınız).

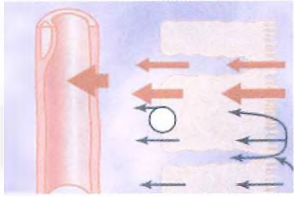
Proksimal tübülde geriemiilim azaldığında, olaylar dizisi aksi yönde ortaya çıkar. Örneğin, tetrasiklin gibi ilaçlar veya civa gibi ağır metallerle ortaya çıkan proksimal tübül hasarlarında, tübülün sodyum klorürü geriemiime yeteneğinde azalma vardır. Bunun sonucu fazla miktarda sodyum klorür distal tübüle ulaşır ve uygun düzeltme yapılmadığında hızla aşırı hacim azalmasına neden olur. Bu koşullarda makula densaya ulaşan fazla miktarda sodyum klorüre yanıt olarak ortaya çıkan tübüloglomerül geribildirime bağlı oluşan böbrek damarının daralması, önemli düzeltici mekanizmalardan birisidir. Bu örnekler sodyum klorür, tübül sıvısındaki diğer çözünmüş maddeler ve tübül sıvı hacimlerinin distal tübüle uygun hızda ulaşmasını ve böylece bu maddelerin uygun miktarlarını idrarla atmayı garantilemede geribildirim mekanizmalarının önemini gösterir.

Kaynaklar

- Beeuwkes R III: The
- Beeuwkes R III: The vascular organization of the kidney, *Annu Rev Physiol* 42:531, 1980.
- Bell PD, Lapointe JY, Peti-Peterdi J: Macula densa cell signaling, *Annu Rev Physiol* 65:481, 2003.
- Cowley AW Jr, Mori T, Mattson D, et al: Role of renal NO production in the regulation of medullary blood flow, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 284:R1355, 2003.
- Cupples WA, Braam B: Assessment of renal autoregulation, *Am J Physiol Renal Physiol* 292:F1105, 2007.
- Deen WN: What determines glomerular capillary permeability? *J Clin Invest* 114:1412, 2004.
- DiBona GF: Physiology in perspective: The Wisdom of the Body. Neural control of the kidney, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289:R633, 2005.

- Drummond HA, Grifoni SC, Jernigan NL: A new trick for an old dogma: ENaC proteins as mechanotransducers in vascular smooth muscle, *Physiology (Bethesda)* 23:23, 2008.
- Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC: The neural control of micturition, *Nat Rev Neurosci* 9:453, 2008.
- Hall JE: Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation: the overriding dominance of the kidney, *J Am Soc Nephrol* 10:(Suppl 12):s258, 1999.
- Hall JE, Brands MW: The renin-angiotensin-aldosterone system: renal mechanisms and circulatory homeostasis. In Seldin DW, Giebisch G, eds: *The Kidney—Physiology and Pathophysiology*, ed 3, New York, 2000, Raven Press, pp 1009–1046.
- Hall JE, Henegar JR, Dwyer TM, et al: Is obesity a major cause of chronic kidney disease? *Adv Ren Replace Ther* 11:41, 2004.
- Haraldsson B, Sörensson J: Why do we not all have proteinuria? An update of our current understanding of the glomerular barrier, *News Physiol Sci* 19:7, 2004.
- Kriz W, Kaissling B: Structural organization of the mammalian kidney. In Seldin DW, Giebisch G, eds: *The Kidney—Physiology and Pathophysiology*, ed 3, New York, 2000, Raven Press, pp 587–654.
- Loutzenhiser R, Griffin K, Williamson G, et al: Renal autoregulation: new perspectives regarding the protective and regulatory roles of the underlying mechanisms, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 290:R1153, 2006.
- Pallone TL, Zhang Z, Rhinehart K: Physiology of the renal medullary microcirculation, *Am J Physiol Renal Physiol* 284:F253, 2003.
- Roman RJ: P-450 metabolites of arachidonic acid in the control of cardiovascular function, *Physiol Rev* 82:131, 2002.
- Schnermann J, Levine DZ: Paracrine factors in tubuloglomerular feedback: adenosine, ATP, and nitric oxide, *Annu Rev Physiol* 65:501, 2003.

Böbreklerde İdrar Oluşumu: II. Tübüllerde Geriemilim ve Sekresyon



Böbrek Tübüllerinde Geriemilim ve Sekresyon

Glomerül filtrat böbrek tübüllerine girdiği zaman idrar olarak atılmadan önce, tübülün birbirini izleyen *proksimal tübül*, *Henle kıvrımı*, *distal tübül*, *toplayıcı tübül* ve nihayet *toplayıcı kanal* bölümleri boyunca akar. Bu yol boyunca bazı maddeler seçici şekilde tübüllerden kana geriemiilir, bazıları ise kandan tübül lümenine salgılanır. Sonunda idrar oluşur ve idrardaki bütün maddeler aşağıda gösterildiği gibi, glomerül filtrasyonu tübül geriemiilimi ve tübül sekresyonundan oluşan üç ana böbrek işleminin toplamını temsil eder.

$$\text{İdrarla atılma} = \text{Glomerül filtrasyonu} - \text{Tübül geriemiilimi} + \text{Tübül sekresyonu}$$

Geriemilim, birçok maddenin idrarla atılma hızını belirlemede sekresyondan çok daha önemli rol oynar. Ancak özellikle potasyum iyonları, hidrojen iyonları ve diğer birkaç maddenin daha idrarla atılmasından tübül sekresyonu sorumludur.

Tübül Geriemilimi Miktarca Fazladır ve İleri Derecede Seçicidir

Tablo 27-1 tamamı böbreklerden serbestçe filtre olan ve değişken hızlarda geriemiilen birçok maddeyi göstermektedir. Bu maddelerden her birinin hangi hızda filtre olduğu şu şekilde hesaplanır:

$$\text{Filtrasyon} = \text{Glomerül filtrasyon hızı} \times \text{Plazma konsantrasyonu}$$

Bu hesaplamada maddelerin serbestçe filtre oldukları ve plazma proteinlerine bağlanmadıkları ön görülür. Örneğin, eğer plazma glikoz konsantrasyonu 1 gr/L ise, günde filtre olan glikoz miktarı yaklaşık olarak 180 L/gün x 1 gr/L veya 180 gr/gün'dür. Aslında, filtre olan glikozun normalde hiçbir miktarı atılmadığından, glikoz geriemiilimi de 180 gr/gün'dür.

Tablo 27-1'de iki nokta hemen dikkati çeker. Birincisi, birçok maddenin glomerüllerden filtre olan ve tübüllerden geriemiilen miktarları idrarla atılan miktarına kıyasla çok daha fazladır. Bunun anlamı, glomerül filtrasyonu veya tübül geriemiiliminde oluşabilecek küçük bir değişikliğin idrarla atılmada oldukça büyük bir değişiklik yapma potansiyeline sahip olduğudur. Örneğin glomerül filtrasyon hızı (GFR) sabit kalırsa, tübül geriemiiliminde 178,5 litreden 160,7 litreye yüzde 10'luk bir azalma, günlük idrar hacmini 1,5 litreden 19,3 litreye çıkacaktır (yaklaşık 13 kat artış). Ancak gerçekte tübül geriemiilimi ve glomerül filtrasyonu sıkı bir şekilde denetlendiği için atılan idrar miktarında büyük dalgalanmaların olması engellenir.

İkincisi, *tübül geriemiilimi* görece olarak seçici olmayan glomerül filtrasyonundan farklı olarak (proteinler veya proteinlere bağlı maddeler dışında, plazmada çözünen maddelerin hepsi filtre edilir) *oldukça seçicidir*. Glikoz ve amino asitler gibi bazı maddelerin hemen hemen tamamı tübüllerden geriemiildiğinden, idrarla atılma hızları sıfırdır. Plazmadaki sodyum, klorür ve bikarbonat gibi birçok iyon da yüksek oranda geriemiilime uğramakla birlikte, bunların geriemiilim ve idrarla atılma hızları vücudun ihtiyacına bağlı olarak değişkendir. Diğer taraftan, üre ve kreatinin gibi yıkım ürünleri, tübüllerden çok az emilir ve oldukça fazla miktarda atılırlar.

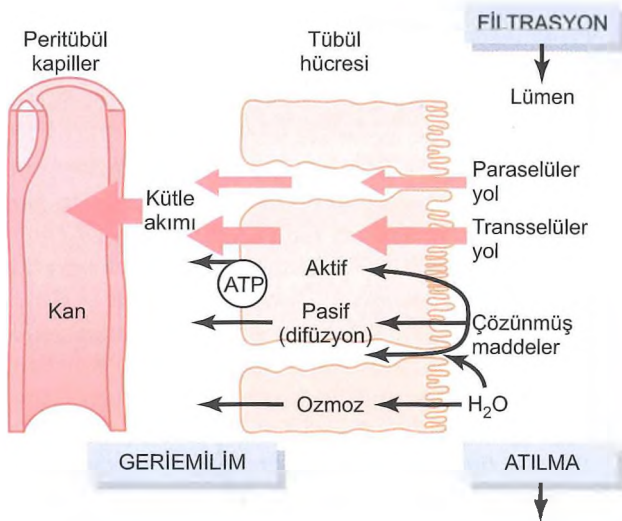
Böylece böbrekler, farklı maddeleri geriemiiledikleri hızı kontrol ederek, çözünmüş maddelerin birbirinden bağımsız olarak atılmasını düzenler ve vücut sıvı bileşiminin hassas kontrolünde temel rolü oynarlar. Bu bölümde, böbreklerde, farklı maddelerin değişen hızda seçici olarak tübüllerden geriemiilmesine veya salgılanmasına olanak tanıyan mekanizmalar tartışılacaktır.

Tübül Geriemilimi Pasif ve Aktif Mekanizmaları Kapsar

Bir maddenin geriemiilebilmesi için önce (1) tübül epitel zarından böbreğin hücrelerarası sıvısı içine ve sonra (2) peritübül kapiller zar-aracılığı ile kana geri taşınması gerekir (Şekil 27-1). Bu nedenle, su ve çözünmüş madde-

Tablo 27-1 Farklı Maddelerin Böbrekler Tarafından Filtrasyon, Geri Emilim ve Atılma Hızları

	Filtre olan miktar	Geri emilen miktar	Atılan miktar	Filtre olan yükün geri emilme %'si
Glikoz (gr/gün)	180	180	0	100
Bikarbonat (mEq/gün)	4.320	4.318	2	> 99,9
Sodyum (mEq/gün)	25.560	25.410	150	99,4
Klorür (mEq/gün)	19.440	19.260	180	99,1
Potasyum (mEq/gün)	756	664	92	87,8
Üre (gr/gün)	46,8	23,4	23,4	50
Kreatinin (gr/gün)	1,8	0	1,8	0



Şekil 27-1 Filtre olan su ve çözünmüş maddeler tübül lümeninden epitel hücrelerini geçerek böbrek interstisyumu yoluyla kana geri emilmesi. Çözünmüş maddeler hücrelerin içinden (*transselüler yol*) pasif difüzyon veya aktif taşıma ile veya hücrelerin arasından (*paraselüler yol*) difüzyonla geçerler. Su hücreler içinden veya arasından ozmoz yoluyla geçer. Su ve çözünmüş maddelerin hücrelerarası sıvıdan peritübül kapillerine geçmesi ultrafiltrasyon (*kütle akımı*) ile olur.

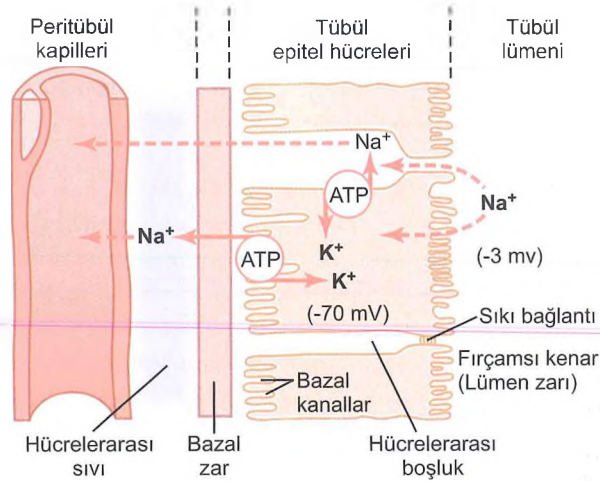
lerin geri emiliminde bir seri taşıma basamağı bulunur. Tübül epitelinden hücrelerarası sıvıya taşıma, Bölüm 4'te vücutun diğer zarlarından taşıma için tartışılmış olan aynı temel mekanizmalar kullanılarak, aktif veya pasif yollarla gerçekleştirilir. Örneğin, çözünmüş maddeler veya su doğrudan hücre zarlarından geçebilecekleri gibi (*transselüler yol*), hücreler arasındaki bağlantı bölgelerinden de geçebilirler (*paraselüler yol*). Su ve çözünmüş maddeler tübül sıvısından hücrelerarası sıvıya geçtikten sonra, peritübül kapiller duvardan kana *ultrafiltrasyon* (*kütle akımı*) ile geçerler. Bu olay hidrostatik ve kolloid ozmotik kuvvetler aracılığı ile oluşmaktadır. Peritübül kapillerleri, diğer birçok kapillerin venöz ucu gibi davranır; çünkü burası, sıvı ve maddelerin hücrelerarası alandan damar içine geri emilmesini sağlayan net güçlerin bulunduğu bölgedir.

Aktif Taşıma

Aktif taşıma, bir maddeyi elektrokimyasal farka karşı taşıyabilir ve metabolizmadan elde edilecek enerjiye gereksinim duyar. Adenozin trifosfat (ATP)'in hidrolizi gibi, bir enerji kaynağıyla doğrudan eşleşmiş olan taşıma, *primer aktif taşıma* olarak isimlendirilir. Buna güzel bir örnek, böbrek tübüllerinin birçok bölümü boyunca işlev gösteren sodyum-potasyum ATPaz pompasıdır. İyon farkından kaynaklanan durumlarda olduğu gibi, bir enerji kaynağı ile *dolaylı* olarak eşleşen taşınmaya ise, *sekonder aktif taşıma* denir. Böbrek tübülünden glikozun geri emilimi, sekonder aktif taşınmaya örnektir. Suda çözünmüş maddeler, tübül tarafından aktif ve/veya pasif mekanizmalarla geri emilirken, su daima *ozmoz* adı verilen pasif bir fiziksel mekanizma ile geri emilir. Ozmoz suyun, çözünmüş madde konsantrasyonu az (su konsantrasyonu fazla) olan bir bölgeden çözünmüş madde konsantrasyonu fazla (su konsantrasyonu az) olan bölgeye difüzyonu anlamına gelir.

Çözünmüş Maddeler Epitel Hücreleri İçinden veya Arasından Taşınabilir. Diğer epitel hücreleri gibi böbrek tübül hücreleri de *sıkı bağlantılarla* bir arada tutulurlar. Hücrelerarası yan boşluklar bu sıkı bağlantıların arkasında kalır ve tübül epitel hücrelerini birbirinden ayırır. Çözünmüş maddeler, *transselüler yolla* veya hücreler arasındaki sıkı bağlantıları ve hücrelerarası mesafeyi geçerek, yani *paraselüler yolla* da geri emilebilir veya salgılanabilirler. Sodyumun her iki yolla geçebilen bir madde olmasına karşın önemli kısmı transselüler yolla taşınır. Su, başta proksimal tübül olmak üzere nefronun bazı bölümlerinde paraselüler yolla geri emilirken potasyum, magnezyum ve klorür iyonları gibi suda eriyen maddeler de su ile birlikte taşınır.

Tübül Zarı Aracılığı ile Primer Aktif Taşıma ATP'nin Hidrolizine Bağlıdır. *Primer aktif taşımanın özel önemi çözünmüş maddeleri konsantrasyon veya elektriksel farka karşı taşıyabilmesidir.* Aktif taşıma için gereken enerji, zara bağlı ATPaz enzimi aracılığı ile ATP'nin hidrolizinden sağlanır. ATPaz aynı zamanda çözünmüş maddeleri bağlayan ve zardan geçiren taşıma meka-



Şekil 27-2 Tübül epitel hücrelerinden sodyumun aktif taşınmasının ana mekanizması. Bazolateral zardaki sodyum-potasyum pompası hücre içindeki sodyumu hücre dışına taşıyarak hücre içinde negatif elektrik yükü ve düşük sodyum konsantrasyonu yaratır. Düşük hücre içi sodyum konsantrasyonu ve negatif elektriksel yük, sodyum iyonlarının tübül lümeninden fırçası kenar yolu ile hücrenin içine difüze olmasına neden olur.

nizmasının bir bileşenidir. Böbrekte bilinen primer aktif taşıyıcılar arasında, *sodyum-potasyum ATPaz*, *hidrojen ATPaz*, *hidrojen-potasyum ATPaz* ve *kalsiyum ATPaz* sayılabilir.

Şekil 27-2'de gösterildiği gibi, primer aktif taşınmaya güzel bir örnek, proksimal tübül zarından sodyumun geriemişidir. Tübül epitel hücresinin bazolateral tarafında bol miktarda bulunan sodyum-potasyum ATPaz sistemi ATP'yi hidrolize eder ve açığa çıkan enerjiyi sodyum iyonunu hücre içinden hücrelerarası mesafeye taşımak için kullanır. Aynı anda potasyum da hücreler arası mesafeden hücre içine taşınır. Bu iyon pompasının çalışması, hücre içinin düşük sodyum yüksek potasyum konsantrasyonunu korur ve hücre içinde -70 milivolt civarında negatif bir yük yaratır. Sodyumun *bazolateral* zardan hücre dışına pompalanması, hücrenin *lümen tarafındaki* zarından sodyumun difüzyonunu kolaylaştırır. Bunun iki nedeni vardır: (1) Hücre içi sodyum konsantrasyonunun düşük (12 mEq/L), tübül sıvısında ise yüksek olması (140 mEq/L) nedeni ile hücreye sodyumu çeken bir konsantrasyon farkı vardır ve (2) hücre içindeki negatif, -70 milivoltluk potansiyel farkı, pozitif yüklü sodyum iyonlarını tübül lümeninden hücre içine çeker.

Sodyumun, sodyum-potasyum ATPaz aracılığı ile aktif geriemişimi tübüllerin büyük bölümünde gerçekleşir. Ayrıca nefronun bazı belirli kısımlarında, fazla miktarda sodyumun hücre içine hareketini kolaylaştıran faktörler de vardır. Proksimal tübülde zarın lümen bakan tarafında yüzey alanını yaklaşık 20 kat artıran yoğun bir fırçası kenar bulunur. Aynı zamanda zarın lümen bakan yüzeyinde, sodyum iyonlarını bağlayan ve hücre içine bira-

karak sodyumun zardan *kolaylaştırılmış difüzyonla* hücreye taşınmasını sağlayan sodyum taşıyıcı proteinler vardır. Bu sodyum taşıyıcı proteinler, daha sonra tartışılacağı gibi, aynı zamanda glikoz ve amino asitler gibi diğer maddelerin sekonder aktif taşınmasında da oldukça önemlidir.

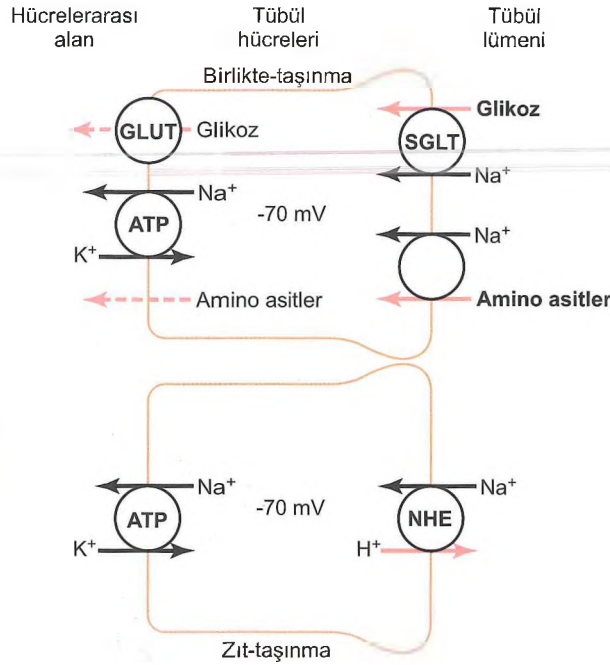
Böylece, tübül lümeninden kana net sodyum geriemişimi en az 3 basamakta gerçekleşir.

1. Sodyum, zarın bazolateral tarafındaki sodyum-potasyum ATPaz pompası tarafından oluşturulan elektrokimyasal farkın belirlediği yönde, lümen tarafındaki zardan (apikal zar da denir) hücreye doğru difüze olur.
2. Sodyum, bazolateral zardan sodyum-potasyum ATPaz aracılığı ile elektrokimyasal farka karşı taşınır.
3. Sodyum, su ve diğer maddeler ile birlikte, hidrostatik ve kolloid ozmotik basınç farklarının yönlendirdiği ultrafiltrasyon denilen pasif bir hareketle hücrelerarası sıvıdan peritübül kapilleri içine geri emilir.

Tübül Zarından Sekonder Aktif Geriemilim. Sekonder aktif taşınmada, iki veya daha fazla madde özel bir zar proteini (taşıyıcı bir molekül) ile ilişkiye girer ve hücre zarından beraberce taşınırlar. Bir maddenin (örneğin sodyum) elektrokimyasal farkın belirlediği yönde hücreye girerken açığa çıkan enerji bir başka maddenin (örneğin glikoz) elektrokimyasal farka karşı taşınmasında kullanılır. Böylece sekonder aktif taşınma, ATP'den veya başka yüksek enerjili fosfat kaynaklarından doğrudan enerji kullanmaz. Bunun yerine, burada kullanılan enerjinin kaynağı, kendi elektrokimyasal farkının belirlediği yönde taşınan bir başka maddenin, eşzamanlı kolaylaştırılmış difüzyonu sırasında açığa çıkan enerjidir.

Şekil 27-3, proksimal tübülde glikoz ve amino asitlerin sekonder aktif taşınmasını göstermektedir. Her iki madde için de fırçası kenardaki özgül taşıyıcı proteinler sodyum iyonu ile amino asit veya glikoz molekülünü aynı anda bağlarlar. Bu taşınma mekanizmaları, bütün glikoz ve amino asitleri tübül lümeninden taşıyabilecek kadar etkindir. Bu maddeler hücre içine girdikten sonra hücre içi glikoz ve amino asit yoğunluğu artar. Ardından, her iki madde de, özgül taşıyıcı proteinlerin de yardımıyla bazolateral zarı kolaylaştırılmış difüzyon yoluyla geçerler.

Sodyum glikoz birlikte-taşıyıcıları (SGLT2 ve SGLT1) proksimal tübül hücrelerinin fırçası kenarında bulunurlar ve daha önce de belirtildiği gibi glikozu, konsantrasyon farkına karşı hücre içine taşırlar. Filtre olan glikozun yaklaşık yüzde 90'ı SGLT2 aracılığı ile proksimal tübülün ilk kısmında (S1 bölümü) geriemişirken, kalan yüzde 10'luk kısmı proksimal tübülün daha sonraki bölümlerinde SGLT1 aracılığıyla taşınır. Zarın bazolateral kısmın-



Şekil 27-3 Sekonder aktif taşıma mekanizmaları. Üstteki hücrede, tübül epitel hücresinin fırçası kenarından amino asit ve glikozun sodyumla birlikte taşınması ve bazolateral zardan kolaylaştırılmış difüzyonla hücrelerarası alana geçişleri gösterilmektedir. Altta hücrede, hidrojen iyonunun zıt taşınması gösterilmiştir. Hidrojen iyonu fırçası kenarı geçerek, hücre içinden tübül lümenine taşınır. Sodyum iyonlarının hücre içine girişi, bazolateral zardaki sodyum-potasyum ATPaz pompasının sağladığı elektrokimyasal fark yönünde bir taşınmadır. Bu farktan doğan enerji, hidrojen iyonlarının hücre içinden tübül lümenine geçişi için kullanılır. GLUT, glikoz taşıyıcısı; NHE, sodyum-hidrojen değiştiricisi; SGLT, sodyum-glikoz birlikte-taşıyıcısı.

da ise glikoz proksimal tübülün S1 bölümünde *GLUT2*, daha sonraki S3 bölümünde *GLUT1* aracılığı ile, hücreden hücrelerarası aralığa difüze olur.

Glikozun kimyasal farka karşı taşınması doğrudan ATP kullanmasa da, glikozun emilimi, bazolateral zardaki primer aktif sodyum-potasyum ATPaz pompasının harcadığı enerjiye bağlıdır. Bu pompanın aktivitesi, sodyumun lümen tarafındaki zarı kolaylaştırılmış difüzyonla geçebilmesi için gereken elektrokimyasal farkı korur ve sodyumun hücre içine bu "yokuş aşağı" difüzyonu, glikozun lümen tarafındaki zardan eşzamanlı olarak "yokuş yukarı" taşınması için gerekli enerjiyi sağlar. Bu yüzden, glikozun bu şekilde emilimi "sekonder aktif taşıma" olarak isimlendirilir; çünkü glikozun kendisi kimyasal farka karşı geri emilir ama bu, sodyumun primer aktif taşınmasına "sekonder" olarak meydana gelir.

Hatırlanması gereken bir başka önemli nokta, geri emilim işleminin diğer basamakları pasif olsa bile, emilimde yer alan en az bir basamağın primer veya sekonder aktif olması halinde, bir maddenin aktif taşınmasından

bahsedilebileceğidir. Glikoz geri emiliminde lümen tarafındaki zarda sekonder aktif taşıma söz konusu iken, bazolateral zarda pasif kolaylaştırılmış difüzyon gerçekleşir ve peritübül kapillerinde pasif kütle akımı ortaya çıkar.

Tübüller İçine Sekonder Aktif Sekresyon. Bazı maddeler, tübüllere sekonder aktif taşıma ile salgılanır. Bu genellikle sodyum iyonu ile zıt yönde bir taşınmadır. Zıt yönde taşınmada, maddelerden birinin düşük konsantrasyona doğru taşınmasından açığa çıkan enerji (örneğin, sodyum iyonu), ikinci maddenin zıt yönde yani, yüksek konsantrasyona doğru taşınmasını mümkün kılar.

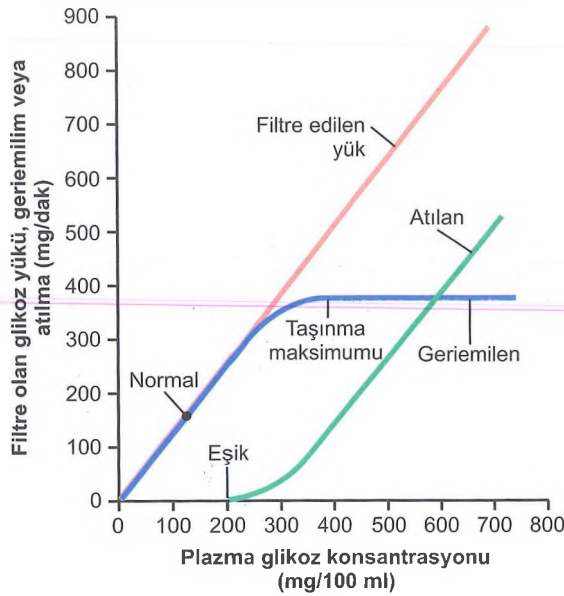
Zıt taşınmaya bir örnek, Şekil 27-3'te gösterildiği gibi, proksimal tübülün lümen tarafındaki zarda sodyum geri emilimiyle eşleşmiş olan hidrojen iyonlarının aktif sekresyonudur. Bu örnekte, hücre içine sodyum girişi ile hücreden hidrojen çıkışı eşleşmiştir. Bu taşınmaya, lümen tarafındaki zarın fırçası kenarında bulunan özgül bir protein (*sodyum-hidrojen değiştiricisi*) aracılık eder. Sodyum hücre içine taşınırken hidrojen iyonları lümen içine aktarılır. Primer ve sekonder aktif taşınmanın ana ilkeleri ayrıntılı olarak Bölüm 4'te tartışılmıştır.

Pinositoz-Proteinlerin Geri emiliminde Aktif Bir Taşıma Mekanizması. Tübülün bazı kısımları, özellikle proksimal tübül, proteinler gibi büyük molekülleri *pinositoz* yoluyla geri emir. Bu işlemde, protein lümene bakan zarın fırçası kenarına tutunur, bu kısımda zar hücre içine doğru çukurlaşır sonra da gömülür ve proteini içeren bir vezikül oluşur. Hücre içine alınan protein, kendini oluşturan amino asitlerine yıkılır ve bazolateral zardan hücrelerarası sıvıya geri emilir. Pinositoz, enerji gerektirdiği için, bir çeşit aktif taşıma olarak kabul edilir.

Aktif Olarak Geri emilen Maddeler için Taşıma Maksimumu. Aktif olarak geri emilen veya salgılanan maddelerin pek çoğunun taşınabilmesinde bir sınır vardır ki buna *taşıma maksimumu* denir. Bu sınır, tübüllere, taşıma sürecinde yer alan taşıyıcı proteinler ve özgül enzimlerin kapasitesini aşan miktarda çözünmüş madde ulaştığı zaman, (tübüle ulaşan madde miktarına *tübül yükü* denir) özgül taşıma sistemlerinin doyması nedeniyle ortaya çıkar.

Proksimal tübüldeki glikoz taşıyıcı sistem buna iyi bir örnektir. Normal koşullarda idrarda ölçülebilir miktarda glikoz görülmez, çünkü filtre olan glikozun hepsi proksimal tübülünden geri emilir. Ancak, filtre edilen yük, tübülün glikozu geri alma kapasitesini aştığı zaman idrarla glikoz atılır.

Yetişkin insanda, glikoz için taşıma maksimumu ortalama 375 mg/dak, oysa filtre edilen glikoz yükü sadece 125 mg/dak'dır. (GFR x plazma glikoz konsantrasyonu = 125 ml/dak x 1 mg/ml). GFR ve/veya plazma glikoz konsantrasyonundaki büyük artışlarda filtre olan glikoz



Şekil 27-4 Filtre olan glikoz yükü, böbrek tübüllerinden glikoz geriemiilim hızı ve idrarla glikoz atılma hızı arasındaki ilişkiler. *Taşınma maksimumu*, glikozun tübüllerden en yüksek miktarda geriemiilebildiği hızdır. *Glikoz eşiği*, glikozun idrarda ilk görülmeye başladığı zaman filtre olan glikoz yükünü gösterir.

yükü artarak 375 mg/dak'ın üstüne çıkar. Bu durumda filtre olan glikozun fazlası geriemiilemez ve idrara geçer.

Şekil 27-4, plazma glikoz yoğunluğu, filtre edilen glikoz yükü, glikozun tübülde taşınma maksimumu ve idrarla glikoz atılma hızı arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Plazma glikoz yoğunluğu 100 mg/100 ml ve filtre edilen glikoz yükü normal düzeyde olduğu zaman (125 mg/dak) idrarla glikoz kaybı olmadığına dikkat ediniz. Ancak, plazma glikoz yoğunluğu 200 mg/100 ml'nin üzerine ve filtre edilen yük 250 mg/dak'ın üzerine çıktığında, az miktarda glikoz idrarda görünmeye başlar. Bu noktaya glikoz için *eşik değer* denir. *İdrarda glikozun görülmeye başlamasının (eşik değerinde), taşınma maksimumuna ulaşmadan önce olduğuna dikkat edilmelidir.* Eşik değeri ile taşınma maksimumu arasındaki bu farkın bir nedeni bütün nefronların glikoz için aynı taşınma maksimumuna sahip olmayışları ve bazı nefronların, diğerleri kendi taşınma maksimumlarına erişmeden önce glikozu atmaya başlamalarıdır. *Bütün nefronlar glikoz geriemiiliminde kendi maksimum taşıma kapasitelerine ulaştığı zaman böbreğin normal taşınma maksimumu olan 375 mg/dak'ya ulaşılır.*

Normal bir bireyin plazma glikozu, yemekten sonra bile asla idrarda glikoz atılmasına yetecek yükseklikte değildir. Oysa kontrolsüz *diyabetes mellitusta* plazma glikozu filtre olan glikoz yükünün taşınma maksimumunu aşmaya yetecek ve sonuçta idrarda glikoz atılmasına neden olacak kadar yükselebilir. Tübüllerden *aktif olarak geriemiilen* maddeler için önemli taşınma maksimumu değerlerinden bazıları aşağıdaki gibidir.

Madde Taşınma Maksimumu

Glikoz	375 mg/dak
Fosfat	0,10 mM/dak
Sülfat	0,06 mM/dak
Amino asitler	1,5 mM/dak
Ürat	15 mg/dak
Laktat	75 mg/dak
Plazma proteini	30 mg/dak

Aktif Olarak Salgılanan Maddelerin Taşınma Maksimumları. Aktif olarak salgılanan maddeler de aşağıda gösterildiği gibi taşınma maksimumu gösterirler:

Madde Taşınma Maksimumu

Kreatinin	16 mg/dak
Para-aminohipürik asit	80 mg/dak

Aktif Olarak Taşınan Ancak Taşınma Maksimumu Olmayan Maddeler. Aktif olarak taşınan çözünmüş maddelerin sıklıkla taşınma maksimumu olmasının nedeni tübülde yük arttığı zaman taşıyıcı sistemin doygunluğa ulaşmasıdır. *Pasif olarak geriemiilen bazı maddeler taşınma maksimumu göstermezler* çünkü taşınma hızlarını (1) maddenin zardan difüzyonu için elektrokimyasal fark, (2) zarın maddeye karşı geçirgenliği ve (3) maddenin bulunduğu sıvının tübülde kalma süresi gibi başka faktörler belirler. Bu tip taşınmaya, *farka ve zamana bağlı taşınma* denir; çünkü taşınma hızı elektrokimyasal yoğunluk farkına ve maddenin tübülde kalma zamanına, yani tübülde akım hızına bağlıdır.

Aktif olarak taşınan bazı maddeler de farka ve zamana bağlı taşınma özelliklerine sahiptir. Buna örnek, proksimal tübülde sodyum geriemiilimidir. Proksimal tübülde sodyum geriemiiliminin bir taşınma maksimumu göstermeyişinin asıl nedeni aktif taşınmanın maksimum hızının yanında başka faktörlerin de geriemiilim hızını sınırlamasıdır. Örneğin, proksimal tübülde bazolateral sodyum-potasyum ATPaz pompasının maksimum taşıma kapasitesi genellikle gerçek net sodyum geriemiilim hızından çok daha fazladır. Bunun nedenlerinden biri, hücre dışına taşınan sodyumun önemli kısmının lümen epitelin sıkı bağlantıları yolu ile geri sızmasıdır. Bu geri sızmanın hızı pek çok faktöre bağlıdır. Bunlar: (1) sıkı bağlantıların geçirgenliği ve (2) hücrelerarası sıvıdan peritübül kapillerine kütle akımı hızını belirleyen hücrelerarası fiziksel kuvvetlerdir. Bu nedenle, proksimal tübülde sodyum taşınması tübülde maksimum taşınmanın özelliklerinden ziyade farka ve zamana bağlı taşınmanın prensiplerine uymaktadır. Bu demektir ki, proksimal tübülde sodyum konsantrasyonu ne kadar yüksek ise geriemiilim hızı da o denli fazla olur. Aynı zamanda tübülde sıvı akım hızı ne denli yavaşsa, proksimal tübülden geriemiilebilecek sodyum yüzdesi de o kadar fazla olacaktır.

Nefronun daha distal kısımlarında epitel hücreleri çok daha sıkı bağlantılara sahiptir ve çok daha az miktarda sodyum geçişi olur. Bu bölgelerde sodyum geriemi- mi diğer aktif geriemi- m gösteren maddelerinkine ben- zer şekilde taşınma maksimumu gösterir. Ayrıca bu ta- şınma maksimumu *aldosteron* gibi bazı hormonlar tara- findan artırılabilir.

Ozmotik İle Pasif Su Geriemi- limi Daha Çok Sodyum Geriemi- limi ile Eşleşir

Çözünmüş maddeler aktif veya pasif taşınma ile tübül dı- şına taşındıkları zaman konsantrasyonları hücreler ara- sında artarken tübül içinde azalır. Bunun yarattığı kon- santrasyon farkı, suyun çözünmüş maddelerle aynı yön- de, tübül lümeninden hücrelerarası mesafeye doğru oz- mozuna neden olur. Böbrek tübülünün bazı kısımlarının, özellikle proksimal tübülün suya karşı fazla geçirgen ol- ması, tübül zarının iki tarafı arasında çok az bir çözün- müş madde konsantrasyon farkı varlığında bile su geri- miliminin çok çabuk gerçekleşmesine neden olur.

Ozmotik su akımının büyük kısmı, hücreler yolu ile olduğu kadar epitel hücreleri arasındaki *sıkı bağlantı* bölgeleri aracılığı ile de gerçekleşir. Bunun nedeni daha önce tartışılmış olduğu gibi, hücreler arasındaki sıkı bağ- lantıların, kelimenin düşündüğü kadar sıkı olmayıp su ve diğer küçük iyonların önemli miktarda geçmesine izin vermesidir. Bu durum, özellikle suya karşı oldukça geçirgen olan, sodyum, klorür, potasyum, kalsiyum ve magnezyum gibi iyonlarda önemli miktarda geçirgenliği olan proksimal tübül için doğrudur.

Su sıkı bağlantılardan ozmozla geçerken, aynı zaman- da *çözücü sürüklenmesi* denilen bir mekanizma ile bera- berinde bazı çözünmüş maddeleri de taşır. Suyun, orga- nik solütlerin ve iyonların geriemi- mi, sodyum geriemi- limi ile eşleştiği için, sodyum geriemi- limindeki de- ğişik- likler su ve diğer birçok çözünmüş maddelerin geriemi- mi üzerine önemli etkiye sahiptir.

Nefronun daha distal kısımlarında, Henle kıvrımın- dan itibaren toplayıcı tübülün büyük kısmı boyunca, sıkı bağlantıların su ve çözünmüş maddelere karşı ge- çirgenliği azalırken, epitel hücrelerinin yüzey alanı da oldukça azalmıştır. Bundan dolayı su, ozmoz yolu ile tü- bül zarının sıkı bağlantılarını kolayca geçemez. Ancak, antidiüretik hormon (ADH) distal ve toplayıcı tübül- lere su geçirgenliğini, daha sonra tartışılacağı gibi, büyük oranda artırır.

Böylece, tübül epitelinden suyun geçişi, ozmotik fark ne kadar fazla olursa olsun, ancak zar suya geçirgen ise ortaya çıkabilir. Proksimal tübülde su geçirgenliği dai- ma fazladır ve su, çözünmüş maddeler kadar çabuk emi- lir. Henle'nin çıkan kolunda su geçirgenliği daima düşük olduğundan büyük ozmotik farka karşın hemen hiç su

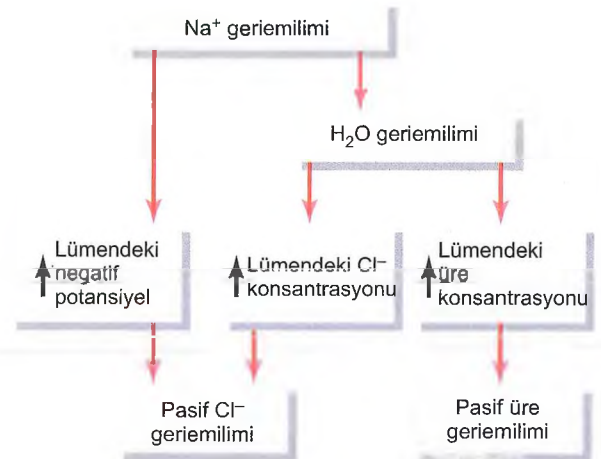
geriemi- mi olmaz. Tübülün son kısımlarında -distal tü- bül, toplayıcı tübül ve toplayıcı kanallar- su geçirgenli- ği ADH'nın varlığı veya yokluğuna bağlı olarak yüksek veya düşük olabilir.

Klorür, Üre ve Diğer Maddelerin Pasif Difüzyonla Geriemi- limi

Sodyum epitel hücreleri boyunca geriemi- lirken, klo- rür gibi negatif iyonlar, elektriksel potansiyelleri nedeni ile sodyum ile birlikte taşınırlar. Yani, pozitif yüklü sod- yum iyonları lümen dışına çıkarken hücrelerarası mesa- feye göre lümen içini daha negatif yüklü bırakır. Bu, klo- rür iyonlarının *paraselüler yolla pasif* olarak difüzyonu- na neden olur. Su tübülde ozmoz ile geriemi- ldiğinde tü- bül lümeni içinde klorür iyonunun konsantrasyon artı- şı nedeni ile bir klorür konsantrasyon farkı meydana ge- lir ve ilave klorür geriemi- mi olur (Şekil 27-5). Böylece, elektriksel potansiyel ve klorür konsantrasyon farkı ara- cılığı ile sodyum iyonunun aktif yolla taşınması pasif klorür taşınmasıyla yakından ilişkilidir.

Klorür iyonları sekonder aktif taşınma ile de emilirler. Klorür geriemi- limindeki en önemli sekonder aktif ta- şınma mekanizması, klorürün lümen tarafındaki zardan sodyumla birlikte taşınmasıdır.

Üre de tübülde, klorür iyonlarından çok daha az oranda olmakla birlikte, pasif olarak geriemi- lir. Su- yun tübülde sodyum iyonuna eşlik ederek pasif olarak emilmesi sırasında tübül lümeninde üre konsantrasyonu artar (Bkz. Şekil 27-5). Bu artış, ürenin geriemi- mi ley- hine konsantrasyon farkı oluşturur. Ancak, üre tübülde su gibi kolayca geçemez. Bazı nefron kısımlarında, özel- likle iç medulladaki toplayıcı kanallarda pasif üre geri- emi- mi özgül *üre taşıyıcıları* ile kolaylaştırılır. Yine de, filtre olan ürenin yarısı tübüllerden geriemi- lir. Kalan kıs- mı idrara geçer ve bu metabolik yıkım ürünü böbrekler yoluyla atılır. Memelilerde, başlıca karaciğerde protein



Şekil 27-5 Su, klorür ve üre geriemi- liminin sodyumun geriemi- limiyle eşleşme mekanizmaları.

metabolizma ürünü olarak üretilen atık nitrojenin yüzde 90'ından fazlası, normalde böbrekler tarafından üre olarak atılır.

Bir başka metabolizma yıkım ürünü olan kreatinin, üreden daha büyük bir moleküldür ve tübüler zar kreatinine geçirgen değildir. Bu nedenle, kreatininin filtre olan kısmı hemen hiç geriemiilime uğramaz ve pratik olarak glomerülden filtre olan kreatininin tümü idrarla atılır.

Nefronun Farklı Kısımları Boyunca Geriemiilim ve Sekresyon

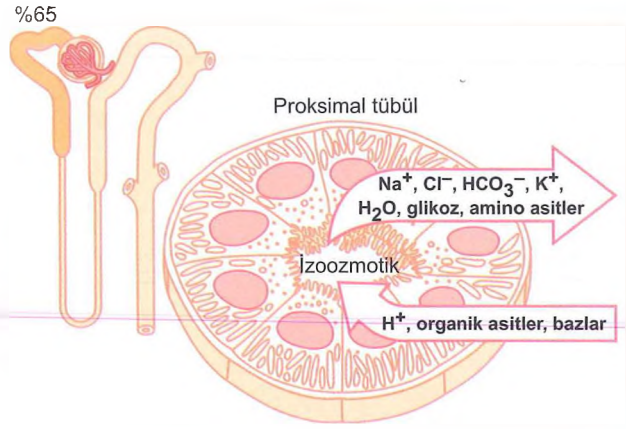
Daha önceki bölümlerde, tübül zarından su ve çözünmüş maddelerin taşınmasındaki ana prensipler tartışılmıştı. Bu genellemelerin ışığı altında, artık her bir tübül bölümünün kendine özgül işlevlerini yerine getirmelerini sağlayan farklı özelliklerini tartışabiliriz. Buraya kadar sadece niceliksel olarak en önemli olan taşıma işlevleri, özellikle sodyum, klorür ve suyun geriemiilimi ile ilgili en önemli tübülde taşıma işlevleri tartışılmıştır. Bundan sonraki bölümlerde, diğer özgül maddelerin tübül sisteminin farklı bölümlerindeki geriemiilim ve sekresyonu tartışılacaktır.

Proksimal Tübülde Geriemiilim

Normalde, filtre olan su ve sodyumun yaklaşık yüzde 65'i ve filtre olan klorürün biraz daha az kısmı, filtrat Henle kıvrımına ulaşmadan önce proksimal tübülden geriemiilir. Bu yüzdelere daha sonra da tartışılacağı gibi, farklı fizyolojik koşullarda artabilir veya azalabilir.

Proksimal Tübül Yüksek Bir Aktif ve Pasif Geriemiilim Kapasitesine Sahiptir. Şekil 27-6'da gösterildiği gibi, proksimal tübülün yüksek geriemiilim kapasitesi onun hücresel özelliklerinden kaynaklanır. Proksimal tübül epitel hücrelerinin metabolik aktiviteleri oldukça yüksektir ve bu güçlü aktif taşıma işlemlerini destekleyecek bol miktarda mitokondri içerirler. Ayrıca, proksimal tübül epitel hücreleri lümen tarafındaki (apikal) zarlarında oldukça gelişmiş fırçası kenarlara sahiptir. Bunun yanında, yoğun hücrelerarası ve bazal kanallar labirenti içerirler ki bunların hepsi birlikte, sodyum iyonu ve diğer maddelerin hızla taşınması için epitelin lümen ve bazolateral taraflarında geniş bir zar yüzey alanı sağlarlar.

Epitelin fırçası kenarının geniş zar yüzeyi, aynı zamanda taşıyıcı protein molekülleri ile de yüklüdür. Bu taşıyıcılar sodyum iyonunun önemli kısmının zardan amino asitler ve glikoz gibi organik besin maddeleri ile birlikte taşınmasında rol alırlar. Sodyumun kalan kısmı, özellikle hidrojen iyonu salgılanırken lümeninden sodyumu hücre içine taşıyan *zıt-taşıma* mekanizması ile alınır. Bölüm 30'da anlatıldığı gibi, hidrojen iyonlarının



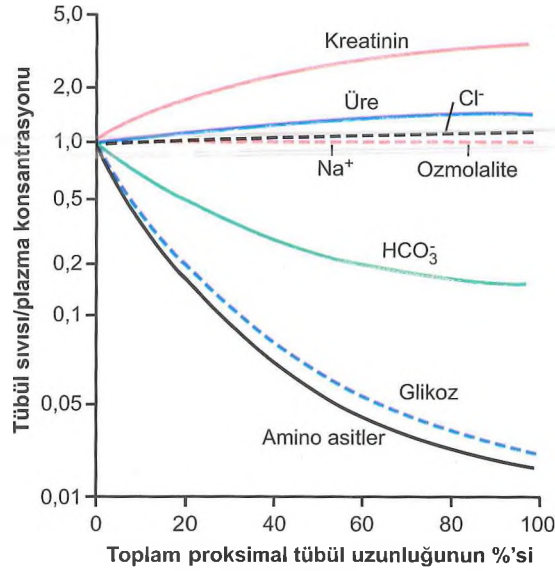
Şekil 27-6 Proksimal tübülün hücresel yapısı ve başlıca taşıma özellikleri. Proksimal tübül filtre olan sodyumun, klorürün, bikarbonatın ve potasyumun yaklaşık %65'ini ve filtre edilen glikoz ve amino asitlerin hepsini geriemiir. Proksimal tübül aynı zamanda organik asitleri, bazları ve hidrojen iyonlarını tübül lümen içine salgılar.

tübül lümenine salgılanması bikarbonat iyonlarının lümeninden uzaklaştırılmasında önemli bir basamaktır (H^+ ve HCO_3^- birleşerek H_2CO_3 'ü oluşturur, bu daha sonra H_2O ve CO_2 'ye ayrışır).

Her ne kadar proksimal tübül boyunca sodyum, klorür ve suyun geriemiilmesi için gerekli olan en büyük gücü sodyum-potasyum ATPaz pompası sağlıyor olsa da, sodyum ve klorürün tübülün lümen tarafında taşıma mekanizmaları açısından, proksimal tübülün ilk ve son kısımları arasında bazı farklılıklar vardır.

Proksimal tübülün ilk yarısında sodyum, glikoz, amino asitler ve diğer çözünmüş maddelerle birlikte taşınarak geriemiilir. Ancak, proksimal tübülün ikinci yarısında emilecek az miktarda glikoz ve amino asit kalır, bunun yerine sodyum, bu yarıda başlıca klorür iyonları ile birlikte geriemiilir. Proksimal tübülün başlangıç kısımlarında sodyum daha çok glikoz, bikarbonat ve organik iyonlarla taşınarak geriemiildiğinden, geriye klorür konsantrasyonu daha fazla olan bir sıvı kalır. Bu nedenle, proksimal tübülün birinci yarısında tübül sıvı klorür konsantrasyonu yaklaşık 105 mEq/L iken ikinci yarısında yaklaşık 140 mEq/L düzeyine ulaşır. Yüksek klorür konsantrasyonu tübülün bu kısmında klorür iyonlarının hücrelerarası bağlantılardan böbrek hücrelerarası sıvısına difüzyonunu sağlar. Klorürün daha az bir kısmı proksimal tübül zarı boyunca, aynı zamanda özgül klorür kanalları aracılığıyla da geriemiilebilir.

Proksimal Tübül Boyunca Çözünmüş Maddelerin Konsantrasyonu. Şekil 27-7 çeşitli çözünmüş maddelerin proksimal tübül boyunca konsantrasyon değişikliklerini özetlemektedir. Her ne kadar proksimal tübül boyunca tübül sıvısında sodyum miktarı belirgin şekilde azalsa da,



Şekil 27-7 Proksimal tübül kıvrımlı kısmı boyunca farklı maddelerin plazma ve glomerül filtratındaki miktarlarına göre uğradığı değişiklikler. 1,0 değeri maddenin plazmadaki değeri ile tübül sıvısındaki konsantrasyonunun aynı olduğunu gösterir. 1,0'den küçük değerler, maddenin sudan daha fazla geri emildiğini gösterir. 1,0'den büyük değerler ise maddenin suya oranla daha yavaş emildiğini veya tübüllere salgılandığını gösterir.

sodyum konsantrasyonu (ve toplam ozmolarite) kısmen sabit kalır. Bunun nedeni, proksimal tübülün suya geçirgenliğinin çok fazla olması ve suyun sodyumla birlikte geri emilmesidir. Glikoz, amino asitler ve bikarbonat gibi bazı organik solütler suya oranla çok daha hızlı emildiğinden bunların konsantrasyonları proksimal tübül boyunca giderek azalır. Kreatinin gibi aktif olarak emilemeyen ve zarın daha az geçirgen olduğu diğer organik çözülmüş maddelerin konsantrasyonu, proksimal tübül boyunca artar. Ozmolarite şeklinde yansıyan toplam çözülmüş madde konsantrasyonu, nefronun bu kısmının suya aşırı geçirgenliği nedeni ile bütün proksimal tübül boyunca değişmemiş olarak kalır.

Organik Asit ve Bazların Proksimal Tübülden Sekresyonları. Proksimal tübül aynı zamanda *safr tuzları*, *oksalat*, *ürat*, *katekolaminler* gibi organik asitlerin ve bazların da salgılandığı bir bölümdür. Bu maddelerden çoğu metabolizma son ürünleridir ve vücuttan hızla uzaklaştırılmaları gerekir. Glomerül kapillerinden proksimal tübüle filtrasyonlarına ek olarak bu maddelerin proksimal tübül içine *sekresyonları* ve tübül sisteminin hiçbir yerinden hemen hiç geri emilmeyişleri, idrarla çabuk atılmalarına katkıda bulunur.

Metabolizma atıklarına ek olarak böbrekler, pek çok zararlı potansiyele sahip ilaç ve toksinleri de tübül hücreleri aracılığı ile tübül lümenine salgılayarak, kanı bu maddelerden hızla temizlerler. Penisilin ve salisilatlar gibi bazı ilaçlarda olduğu gibi, böbreklerin bu ilaçları hızla uzak-

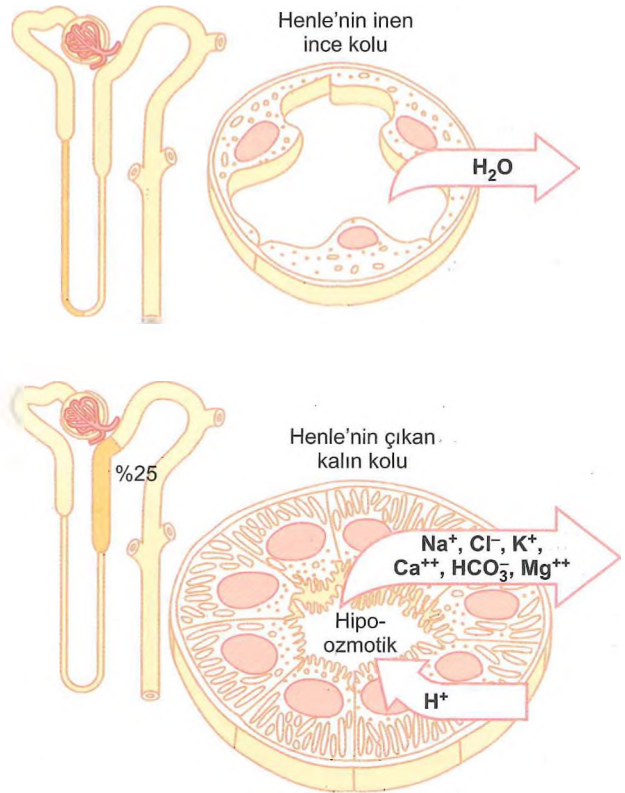
laştırması, etkin tedavi dozunun elde edilmesinde problem yaratır.

Proksimal tübülünden çabuk salgılanan bir başka madde, para-aminohipürük asittir (PAH). PAH o denli çabuk salgılanır ki normal bir kişide böbreğe gelen plazmadaki PAH'ın yüzde 90'ı böbreklerden idrar aracılığı ile atılır. Bu nedenle, daha sonra tartışılacağı gibi PAH klirensi böbrek plazma akımının göstergesi olarak kullanılabilir.

Henle Kıvrımında Çözünmüş Madde ve Su Taşınması

Henle kıvrımı, *inen ince bölüm*, *çıkan ince bölüm* ve *çıkan kalın bölüm* olmak üzere işlevsel farklı üç bölümden oluşur. İnen ince ve çıkan ince bölümler, isminden de anlaşılacağı gibi fırçası kenarı olmayan ince epitel zarına sahiptir, az sayıda mitokondri içerir ve metabolik aktiviteleri çok düşüktür (Şekil 27-8).

İnce bölümün inen kısmı suya çok fazla, üre ve sodyum dahil çözülmüş maddelerin çoğuna orta derecede geçirgendir. Nefronun bu kısmının ana işlevi, duvarından maddelerin basit difüzyonla geçmesine olanak sağlamasıdır. Filtre olan suyun yaklaşık yüzde 20'si Henle kıvrımından



Şekil 27-8 Henle kıvrımının inen ince (üstte) ve çıkan kalın bölümünün (altta) yapısal ve taşıma özellikleri. Henle kıvrımının inen ince kısmı suya karşı çok fazla, solütlerin çoğuna karşı ise orta derecede geçirgendir. Ancak az sayıda mitokondri içerir ve aktif geri emilim hiç görülmez ya da çok az görülür. Henle kıvrımının çıkan kalın kısmı filtre olan sodyum, potasyum ve klorür yükünün yüzde 25'ini, aynı zamanda kalsiyum, bikarbonat ve magnezyumun önemli miktarını geri emer. Bu bölüm aynı zamanda tübül lümenine hidrojen iyonlarını da salgılar.

geriemiilir ve bunun neredeyse tamamı, inen ince kolda gerçekleşir. Çıkan bölümün hem ince hem kalın kolları suya hiç geçirgen değildir ve bu da idrarın yoğunlaştırılması için önemli bir özelliktir.

Çıkan bölümün yarısından itibaren başlayan Henle'nin kalın kolu metabolik aktivitesi yüksek, sodyum, klorür ve potasyumun aktif olarak geriemiilimine olanak sağlayan kalın epitel hücrelerine sahiptir (Bkz Şekil 27-8). Filtre olan sodyum, klorür ve potasyum yükünün yaklaşık yüzde 25'i, başlıca çıkan kalın kolda olmak üzere Henle kıvrımında geriemiilir. Kalsiyum, magnezyum, bikarbonat gibi diğer iyonların önemli bir miktarı da, çıkan kalın Henle kolunda geriemiilir. Çıkan kıvrımın ince bölümünün gerieme kapasitesi, kalın bölümden çok daha düşüktür ve inen ince kol bu çözünmüş maddelerin herhangi birinin geri emilimine önemli bir katkıda bulunmaz.

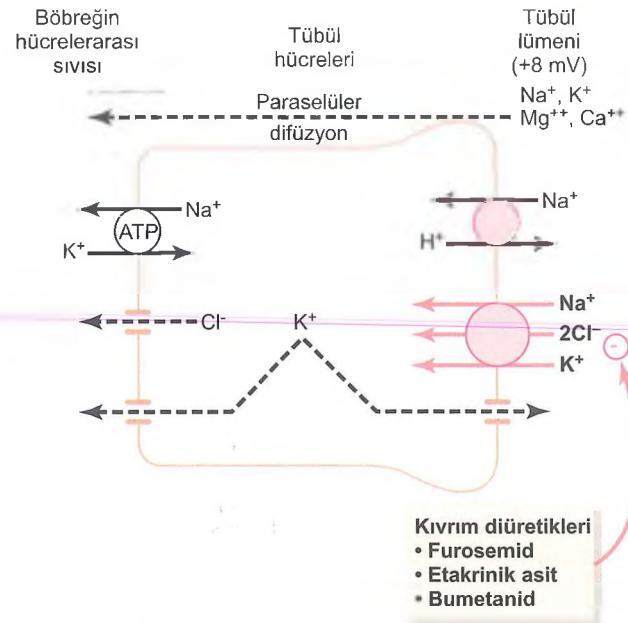
Çıkan kalın kolda çözünmüş madde geriemiiliminin en önemli bileşeni, epitel hücrelerinin bazolateral zarındaki sodyum-potasyum ATPaz pompasıdır. Proksimal tübülde olduğu gibi, çıkan kalm kolda da diğer çözünmüş maddelerin geriemiiliminin, hücrede sodyum konsantrasyonunu düşük tutan sodyum-potasyum ATPaz pompasının geri emebilme kapasitesi ile yakın bağlantısı vardır. Düşük hücre içi sodyum konsantrasyonu, tübül sıvısından hücreye sodyum girişini sağlayan bir konsantrasyon farkı yaratır. Çıkan kalın kıvrımda lümeneye bakan zarda sodyum taşınması başlıca 1-sodyum, 1-potasyum ve 2-klorür birlikte-taşıyıcısı aracılığıyla yapılır. (Şekil 27-9). Lümen tarafındaki zarda bulunan bu birlikte-taşıyıcı protein, sodyumun yüksek konsantrasyondaki lümenenden, düşük konsantrasyondaki hücre içine geçişi sırasında açığa çıkan enerjiyi, potasyumun konsantrasyon farkına karşı hücre içine taşınmasında kullanır.

Henle'nin çıkan kalın kolu *furosemid*, *etakrinik asit*, *bumetanid* gibi sodyum, 2-klorür, potasyum birlikte, taşıyıcısını inhibe eden güçlü "kıvrım" diüretiklerinin etki bölgesidir. Bu diüretikler Bölüm 31'de tartışılmıştır.

Çıkan kalın kol aynı zamanda, lümeneye bakan hücre zarına yerleşmiş olan ve bu bölümde sodyum geriemiilimi ile birlikte hidrojen iyonu sekresyonuna aracılık eden sodyum-hidrojen zıt-taşınma mekanizmasını da içerir (Bkz. Şekil 27-9).

Çıkan kalın kolda, tübül lümeninin hücrelerarası sıvıya oranla hafifçe daha pozitif yüklü olması nedeniyle Mg^{++} , Ca^{++} , Na^+ ve K^+ gibi katyonlar paraselüler yolla da önemli ölçüde geriemiilirler. 1-sodyum, 2-klorür, 1-potasyum taşıyıcısı hücre içine eşit miktarda katyon ve anyon girişini sağlar ama potasyum iyonlarının az miktarda lümen içine kaçışı tübül lümeninde yaklaşık +8 milivoltluk bir pozitif yük oluşturur. Lümendeki bu pozitif yük Mg^{++} ve Ca^{++} gibi katyonları, tübül lümeninden paraselüler aralık yoluyla hücrelerarası sıvıya geçmeye zorlar.

Çıkan kalın Henle kolu suya karşı geçirgen değildir. Bu nedenle, buraya ulaşan suyun önemli kısmı, fazla miktarda çözünmüş maddenin geriemiilimine rağmen tübülde kalır. Böylece, çıkan koldan distal tübüle doğru akan tü-



Şekil 27-9 Henle'nin çıkan kalın kolunda sodyum, klorür ve potasyum taşınma mekanizmaları. Bazolateral hücre zarındaki sodyum-potasyum ATPaz pompası, hücre içi düşük sodyum konsantrasyonunun ve negatif elektriksel potansiyelin devamını sağlar. Lümen tarafındaki zarda 1-sodyum, 2-klorür ve 1-potasyum birlikte, taşıyıcısı, sodyumun hücre içindeki düşük elektrokimyasal farka doğru taşınması sırasında açığa çıkan potansiyel enerjiyi kullanarak bu üç iyonu tübül lümeninden hücre içine taşır. Sodyum tübül hücre içine sodyum-hidrojen zıt taşıyıcısı ile de taşınır. Hücrelerarası sıvıya oranla hafifçe pozitif yüklü olan tübül lümeni (+8 mV), Mg^{++} ve Ca^{++} gibi katyonları paraselüler yolla interstisyel sıvıya iter.

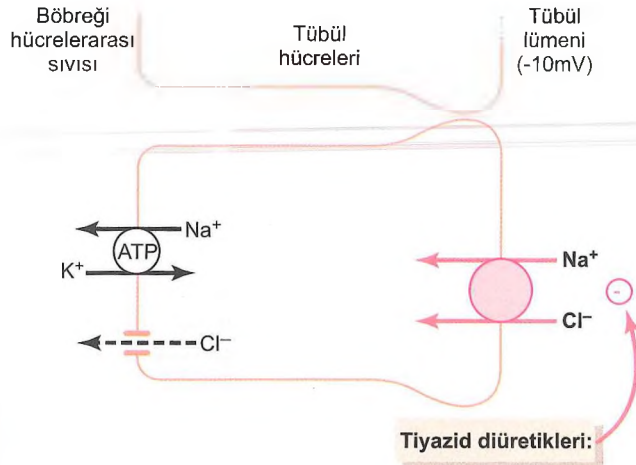
bül sıvısı oldukça seyreltilir. Bölüm 28'de çok daha ayrıntılı bir şekilde tartışılacağı gibi, idrarın farklı koşullar altında böbrekler tarafından seyreltilmesine veya yoğunlaştırılmasına olanak sağlanmasında bu mekanizma önemlidir.

Distal Tübül

Henle kıvrımının çıkan kalın kolu *distal tübüle* boşalır. Distal tübülün ilk kısmı *makula densa'yı* oluşturur. Makula densa, *jukstaglomerüler kompleksin* bir parçası olup birbirine sıkıca bağlanmış bir grup epitel hücrelerinden oluşur ve GFR ile kan akımının geribildirim yoluyla kontrolünü sağlar.

Distal tübülün bundan sonraki kısmı oldukça kıvrımlıdır ve Henle kıvrımının çıkan kalın kısmı ile arasında geriemiilim özellikleri yönünden oldukça fazla benzerlikler vardır. Sodyum, potasyum, klorür ve daha pek çok iyonun önemli kısmının hızla geriemiilimini sağlarken su ve üreye karşı hiç geçirgen değildir. Bu nedenle, tübül sıvısı burada seyreltildiğinden bu bölüm *seyreltici bölüm* adını alır.

Filtre olan sodyum ve klorürün yaklaşık yüzde 5'i distal tübülün ilk kısmından geriemiilir. *Sodyum-klorür birlikte-taşıyıcısı* her ikisini de lümenenden hücre içine taşıırken, sodyum-potasyum ATPaz pompası sodyumu



Şekil 27-10 Distal tübülün ilk kısmından sodyum klorürün taşıma mekanizması. Sodyum ve klorür tübül lümeninden hücreye tiyazid diüretikleri ile baskılanan bir birlikte taşıyıcı ile taşınır. Sodyum, sodyum-potasyum ATPaz ile dışarı pompalanır, klorür ise klorür kanalları ile hücrelerarası sıvıya difüze olur.

bazolateral zardan hücre dışına pompalar (Şekil 27-10). Klorür, bazolateral zardaki klorür kanalları ile hücre içinden hücrelerarası mesafeye difüze olur.

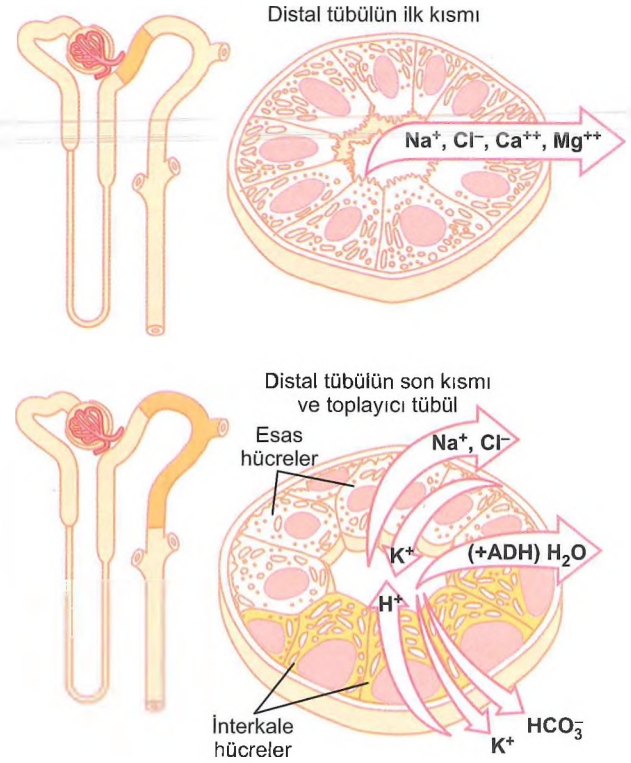
Hipertansiyon ve kalp yetmezliği tedavisinde yaygın olarak kullanılan *tiyazid diüretikleri* sodyum-klorür birlikte-taşıyıcısını inhibe ederler.

Distal Tübülün Son Kısımları ve Korteksin Toplayıcı Tübülü

Distal tübülün ikinci yarısı ve onu izleyen korteksin toplayıcı tübülü benzer işlevsel özelliklere sahiptir. Anatomik olarak iki farklı tip hücreden oluşurlar, *esas hücreler* ve *interkale hücreler* (Şekil 27-11). Esas hücreler lümeninden sodyumu ve suyu geriemiirken, lümen potasyum salgırlar. İnterkale hücreler ise, potasyum iyonlarını geriemiirken, lümen hidrojen iyonlarını salgırlar.

Esas Hücreler Sodyumu Geriemi ve Potasyum Salgırlar. Esas hücreler tarafından sodyum *geriemi* ve potasyum *sekresyonu* her hücrenin bazolateral zarındaki sodyum-potasyum ATPaz pompasının aktivitesine bağlıdır (Şekil 27-12). Bu pompa hücre içinde düşük sodyum konsantrasyonunu sürdürür ve böylece özel kanallar aracılığı ile sodyumun hücre içine girmesine olanak sağlar. Bu hücreler aracılığı ile kandan tübül lümenine potasyum sekresyonu iki basamaklıdır: (1) Hücre içinde yüksek potasyum konsantrasyonunu sağlayan sodyum-potasyum ATPaz aracılığı ile potasyum hücreye girer ve (2) hücreye girdikten sonra konsantrasyon farkı yönünde lümen tarafındaki zar yoluyla tübül sıvısına difüze olur.

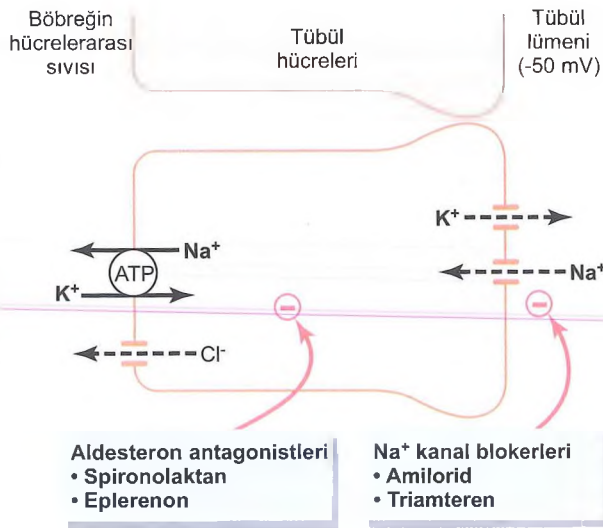
Esas hücreler spironolakton, eplerenon, amilorid ve triamteren gibi *potasyum-tutucu diüretiklerin* etki etti-



Şekil 27-11 Toplayıcı kanallar, distal tübülün ilk ve son kısmının hücresel yapıları ve taşıma özellikleri. Distal tübülün ilk kısmı çıkan kalın Henle kıvrımının özelliklerinin çoğuna sahiptir ve sodyum, klorür, kalsiyum ve magnezyumu geriemi; fakat su ve üreyi hiç geçirmez. Distal tübülün son kısmı ve kortikal toplayıcı tübüller iki farklı tip hücreden oluşur: *esas hücreler* ve *interkale hücreler*. Esas hücreler lümeninden sodyumu geriemi ve lümen potasyum salgırlar. İnterkale hücreler lümeninden potasyum ve bikarbonat iyonlarını geriemi ve hidrojen iyonunu salgırlar. Nefronun bu bölümünden su geriemi *antidiüretik hormon* konsantrasyonu tarafından kontrol edilir.

ği esas yerlerdir. *Spironolakton* ve *eplerenon* mineralokortikoid reseptör antagonistleri olup, esas hücrede aldosteron reseptörü ile yarışarak aldosteronun sodyum emilimini ve potasyum sekresyonunu uyarıcı etkisini baskılar. *Amilorid* ve *triamteren* lümen bakan zardaki sodyum kanallarını bloke ederek sodyumun hücre içine girmesini doğrudan engeller. Böylece, bazolateral zarda sodyum-potasyum ATPaz pompası ile taşınacak sodyum miktarı azaltılmış olur. Bu durumda, potasyumun hücre içine taşınması, dolayısıyla da tübül sıvısına sekresyonu azaltılır. Bu nedenle, sodyum kanalını bloke edici ajanlar ve aldosteron antagonistleri idrarla atılan potasyumu azaltarak potasyum-tutucu diüretikler olarak davranırlar.

İnterkale Hücreler Hidrojen İyonu Salgılar, Bikarbonat ve Potasyum İyonlarını Geriemi. İnterkale hücrelerden hidrojen sekresyonuna hidrojen-ATPaz taşıyıcısı aracılık eder. Bu hücrelerde su ve karbondioksitten, karbonik anhidraz etkisi ile oluşan karbonik



Şekil 27-12 Distal tübülün son kısımları ve kortikal toplayıcı tübüllerde sodyum klorür geriemiilimi ve potasyum sekresyonunun mekanizması. Sodyum hücreye özel kanallarla girer ve sodyum-potasyum ATPaz ile dışarı pompalanır. Aldosteron antagonisti aldosteron bağlama bölgesi için yarışarak, aldosteronun sodyum geriemiilimi ve potasyum salgılatıcı etkisini baskırlar. Sodyum kanal blokerleri sodyumun kanallarla hücreye girişini doğrudan önlerler.

asit, daha sonra hidrojen ve bikarbonat iyonlarına ayrışır. Hidrojen iyonları tübül lümenine salgılanırken her bir hidrojen iyonuna karşılık da bazolateral zardan geri emilecek bir bikarbonat iyonu hazır olur. Bu mekanizma daha ayrıntılı bir şekilde Bölüm 30'da sunulmuştur. İnterkale hücreler aynı zamanda potasyum iyonlarını da geri emerler.

Distal tübülün son kısmının ve korteksin toplayıcı tübüllerinin işlevsel özellikleri aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

1. Bu iki bölümde tübül zarı distal tübülün idrarı seyrelten ilk kısımlarına benzer şekilde, hemen hemen tümüyle üreye geçirgen değildir. Böylece, bu bölümlere ulaşan ürenin neredeyse tamamı idrarla atılmak üzere toplayıcı kanala geçer. Ancak medulladaki toplayıcı kanallarda bir miktar üre geri emilimi gerçekleşir.
2. Hem distal tübülün son kısmı, hem kortikal toplayıcı tübül bölümleri sodyum iyonlarını geri emer ve geri emilim hızı hormonlarla, özellikle de aldosteron ile kontrol edilir. Bu bölümler aynı zamanda potasyum iyonunu, peritübül kapillerindeki kandan tübül lümenine salgırlar. Bu işlev aldosteron ve vücut sıvılarındaki potasyum konsantrasyonu gibi bazı başka faktörler tarafından kontrol edilir.
3. Bu nefron bölümlerinin *interkale hücreleri* aktif *hidrojen-ATPaz* mekanizması ile hidrojen iyonu sekresyonu yaparlar. Bu hücreler 1/1000 gibi büyük bir konsantrasyon farkına rağmen hidrojen iyonlarını salgılama kapasitesine sahiptirler. Bu işlem proksimal tübülde, daha küçük bir konsantrasyon farkı (4-10 kat)

oluşturabilen sekonder aktif hidrojen iyonu salgılanmasından farklıdır. Böylece, interkale hücreler vücut sıvılarının asit-baz dengesinin düzenlenmesinde anahtar rol oynarlar.

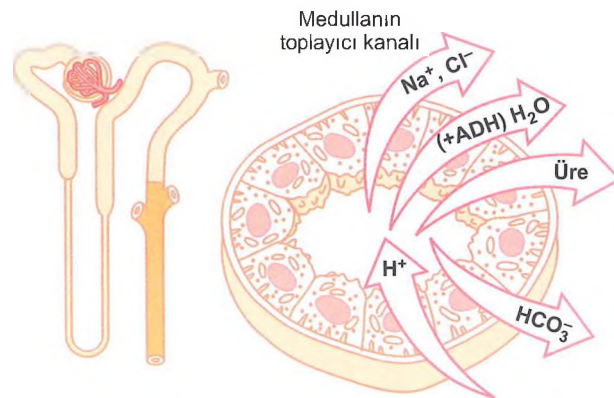
4. Distal tübülün son kısmı ve korteksin toplayıcı tübüllerinin suya karşı geçirgenliği *vazopresin* de denilen *antidiüretik hormon (ADH)* tarafından kontrol edilir. Yüksek ADH düzeylerinde bu tübül bölümleri suya karşı geçirgendir, fakat ADH yokluğunda suya geçirgenliklerini tamamen kaybederler. Bu özellik idrarın seyreltilme veya yoğunlaştırılma derecesinin kontrolünde önemli bir mekanizmadır.

Medullanın Toplayıcı Kanalı

Medullanın toplayıcı kanalları filtre edilen su ve sodyumun yüzde 10'dan azını geri emerler, ancak idrarı işleme tabi tutan son yer olmaları nedeni ile idrarla atılacak çözünür madde ve su miktarının belirlenmesinde çok önemli rol oynarlar.

Toplayıcı kanalların epitel hücreleri düz yüzeyli, oldukça az mitokondri içeren, kübik şekilli hücrelerdir. Bu tübül hücrelerinin bazı özellikleri aşağıdaki gibidir:

1. Medulladaki toplayıcı kanalların suya karşı geçirgenliği ADH düzeyi ile kontrol edilir. Yüksek ADH düzeylerinde suyun medulladaki hücrelerarası mesafeye çabucak geri emilmesi sağlanır. Böylece idrar hacmi azalırken aynı zamanda idrardaki çözünmüş maddelerin önemli kısmı da yoğunlaştırılır.
2. Korteksin toplayıcı tübüllerinden farklı olarak medullanın toplayıcı kanalları üreye geçirgendir. Burada bulunan *özel üre taşıyıcıları*, ürenin bazolateral ve lümen tarafındaki zarlardan difüzyonunu kolaylaştırırlar. Böylece, tübülde bulunan ürenin bir kısmı medullada hücrelerarası bölgeye geri emilerek böbreğin bu



Şekil 27-13 Medullanın toplayıcı kanalının hücresel yapısı ve taşıma özellikleri. Medullada toplayıcı kanallar sodyumu aktif olarak geri emer, hidrojen iyonlarını ise lümenine salgılar. Üre, kendisine geçirgen olan bu tübül bölümünden geri emilir. Medullanın toplayıcı kanallarında su geriemiilimi antidiüretik hormon konsantrasyonu tarafından kontrol edilir.

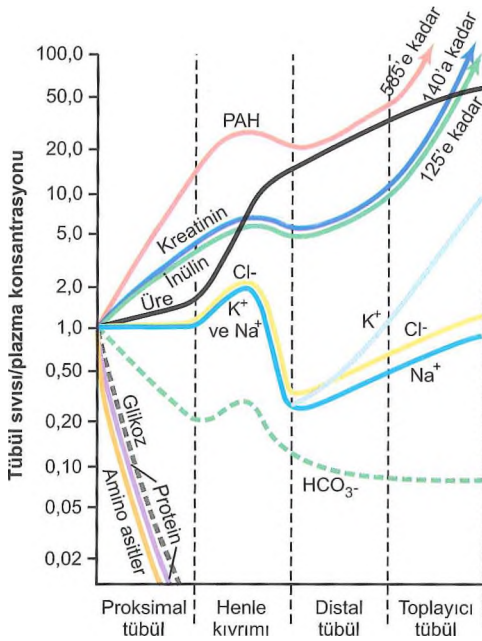
bölgesinde ozmolaritenin yükselmesine yardım eder ve böbreklerin idrarı yoğunlaştırma yeteneğine katkıda bulunur. Bu konu Bölüm 28'de tartışılmıştır.

3. Medullanın toplayıcı kanalları korteksin toplayıcı tübüllerinde görüldüğü gibi, büyük konsantrasyon farkına karşın hidrojen iyonlarını salgılama yeteneğine sahiptirler. Dolayısıyla; medullanın toplayıcı kanalları da asit-baz düzenlenmesinde anahtar rol oynarlar.

Farklı Çözünmüş Maddelerin Farklı Tübul Bölgelerindeki Konsantrasyonlarının Özeti

Çözünmüş bir maddenin tübul sıvısı içinde yoğunlaştırılması, suyun geriemiilimine göre çözünmüş maddenin geriemiilme derecesi üzerinden belirlenir. Eğer su geriemiilim yüzdesi daha fazla ise madde daha yoğun hale gelir. Ancak çözünmüş madde geriemiilimi daha fazla oranda ise, maddenin tübul sıvısındaki konsantrasyonu azalacaktır.

Şekil 27-14 farklı tübul bölgelerinde çeşitli çözünmüş maddelerin yoğunlaştırılma derecelerini göstermektedir. Bu şekildeki değerler, o maddenin tübul sıvısındaki konsantrasyonunun plazmadakine bölünmesini temsil etmektedir. Eğer bir maddenin plazmadaki konsantrasyonu sabit kabul edilirse, tübul sıvısı/plazma konsantrasyonu oranındaki herhangi bir değişim, tübul sıvısı konsantrasyonundaki değişikliği yansıtacaktır.



Şekil 27-14 Tübul sisteminin farklı noktalarında, farklı maddelerin ortalama konsantrasyonlarının, aynı maddelerin plazma ve glomerül filtratındaki konsantrasyonlarına göre değişimi. 1,0 değeri bir maddenin plazmada bulunan konsantrasyonu ile tübul sıvısındaki konsantrasyonunun aynı olduğunu gösterir. 1,0'den küçük değerler, maddenin sudan daha çabuk geriemiildiğini, 1,0'den büyük değerler, maddenin sudan daha az geriemiildiğini veya tübüllere sekrete edildiğini gösterir.

Eğer su emilimi çözünmüş maddenin emiliminden fazla veya çözünmüş maddenin tübul sıvısına net sekresyonu söz konusu ise, filtrat tübul sistemi boyunca ilerlerken konsantrasyon giderek artar ve oran 1,0'den büyük olur. Eğer konsantrasyon oranı giderek 1,0'in altına düşüyorsa bunun anlamı suya göre daha fazla çözünmüş maddenin geriemiildiğidir.

Şekil 27-14'ün üst kısmında gösterilen kreatinin gibi maddelerin konsantrasyonu idrarda giderek artar. Genellikle, bu maddelere vücudun gereksinimi yoktur ve böbrekler bu maddeleri az veya hiç geriemmeyecek, hatta tübüllere salgılayacak şekilde uyum geliştirmişlerdir. Bu nedenle, bu maddeler idrarla fazla miktarda atılırlar. Bunun aksine, şeklin alt kısmında gösterilen glukoz ve amino asitler gibi maddeler vücut bunlara gereksinim duyduğundan, tümüyle geriemiilerek idrarla hemen hiç kaybedilmezler.

Tübul Sıvısı/Plazma İnülin Konsantrasyon Oranı
Böbrek Tübüllerinden Su Geriemiilimini Ölçmede Kullanılabilir. Bir polisakkarit olan ve böbrek tübüllerinden geriemiilmeyen ve salgılanmayan inülin GFR ölçümünde kullanılır. Yani, böbrek tübülü boyunca farklı noktalardaki inülin konsantrasyonu değişiklikleri tübul sıvısındaki su miktarı değişikliklerini yansıtır.

Örneğin, tübul sıvısı/plazma inülin oranının proksimal tübulün son kısmında yaklaşık 3'e yükselmesi, inülinin tübul sıvısında plazmaya ve glomerül filtratındaki orana üç kat fazla olduğunu gösterir. İnülin tübulde geriemiilime ve sekresyona uğramadığı için tübul sıvısı/plazma inülin oranının 3 olması filtre olan suyun sadece üçte birinin renal tübulde kaldığını, 2/3'ünün proksimal tübul boyunca geriemiildiğini gösterir. Toplayıcı kanalların sonunda tübul sıvısı/plazma inülin oranının yaklaşık 125'e yükselmesi (Bkz. Şekil 27-14) filtre olan suyun sadece 1/125'inin tübul lümeninde kaldığını ve yüzde 99'dan fazlasının geriemiildiğini gösterir.

Tübulde Geriemiilimin Düzenlenmesi

Glomerül filtrasyonunun kontrolünde olduğu gibi, tübul geriemiilimini de düzenleyen çok sayıda sinirsel, hormonal ve yerel kontrol mekanizmaları vardır. Bu mekanizmalar glomerül filtrasyonu ile tübul geriemiilimi arasındaki dengenin korunmasında önem taşır. Tübul geriemiiliminin önemli özelliklerinden biri, bazı maddelerin geriemiiliminin, özellikle hormonal kontrol mekanizmaları aracılığıyla, birbirlerinden bağımsız olarak düzenlenebilmesidir.

Glomerülötübul Dengesi-Tübulde Artan Yüke Yanıt Olarak Tübüllerin Geriemiilim Hızını Artırma Yeteneği

Tübulde geriemiilim hızını kontrol eden en temel mekanizmalardan birisi, tübul yükünde artışa (tübulde akımın artışı) yanıt olarak tübüllerin geriemiilim hızlarını artırma yetenekleridir. Buna *glomerülötübul dengesi* denir. Örneğin, GFR 125 ml/dak'dan 150 ml/dak'a yük-

selirse proksimal tübülün mutlak geriemiilim hızı da 81 ml/dak'dan (GFR'nin yüzde 65'i), yaklaşık 97,5 ml/dak'a (GFR'nin yüzde 65'i) yükselir. Yani, proksimal tübüllerde GFR'nin geriemiilim oranı yüzde 65'de sabit kalsa bile, filtrasyon yükü arttıkça geriemiilim hızının da artması, glomerülotübül dengesi olarak adlandırılır.

Glomerülotübül dengesi bir ölçüde tübülün diğer bölgelerinde de, özellikle Henle kıvrımında görülür. Bunu sağlayan mekanizma tam anlaşılamamış olmakla birlikte, daha sonra tartışılacağı gibi kısmen, böbrek tübülü ve onu çevreleyen böbrek hücrelerarası bölgesinde ortaya çıkan fiziksel kuvvet değişikliklerine bağlı olabilir. Glomerülotübül dengesinin mekanizması hormonlardan bağımsız olarak ortaya çıkabilir ve tam izole edilmiş böbreklerde hatta tamamen izole proksimal tübül bölümünde de gösterilebilir.

Glomerülotübül dengesinin önemi, GFR arttığı zaman, distal tübül bölümüne aşırı yük binmesini engellemeye yardımcı oluşudur. Glomerülotübül dengesi kendiliğinden oluşabilecek GFR değişikliklerinin idrar atılması üzerine etkilerini tamponlamada ikinci bir savunma hattı gibi davranır. (Savunmanın birinci hattı, yukarıda tartışılmış olan böbrek otoregüasyon mekanizmaları, özellikle GFR'deki değişiklikleri önlemeye yardımcı olan tübüloglomerül geribildirimidir). Glomerülotübül ve otoregüasyon denge mekanizmaları birlikte çalışarak, arter basıncı değişiklikleri sırasında ya da sodyum ve hacim homeostazını ciddi olarak bozabilecek başka bir sorun söz konusu olduğunda, distal tübülden sıvı akışının büyük ölçüde değişmesini engellerler.

Peritübül Kapilleri ve Böbrek Hücrelerarası Sıvısının Fiziksel Kuvvetleri

Hidrostatik ve kolloid ozmotik güçler, glomerül kapillerlerinde filtrasyonu kontrol ettikleri gibi, peritübül kapillerlerinde de geriemiilim hızını denetlerler. Peritübül kapillerlerinde geriemiilim değişiklikleri, böbrek hücrelerarası alanında hidrostatik ve kolloid ozmotik basınçları değiştirerek böbrek tübüllerinden su ve madde geriemiilimini etkiler.

Geriemiilim Hızı ve Fiziksel Kuvvetlerin Normal Değerleri. Glomerül filtratı böbrek tübülleri boyunca ilerlerken, normalde suyun ve katı maddelerin birçoğunun yüzde 99'undan fazlası geriemiilir. Sıvı ve elektrolitler, böbrek tübülünden hücrelerarası aralığa ve buradan da peritübül kapillerlerine geçer. Peritübül kapillerlerinde geriemiilimin normal hızı 124 ml/dak'dır.

Peritübül kapillerlerinde geriemiilim şu şekilde hesaplanabilir.

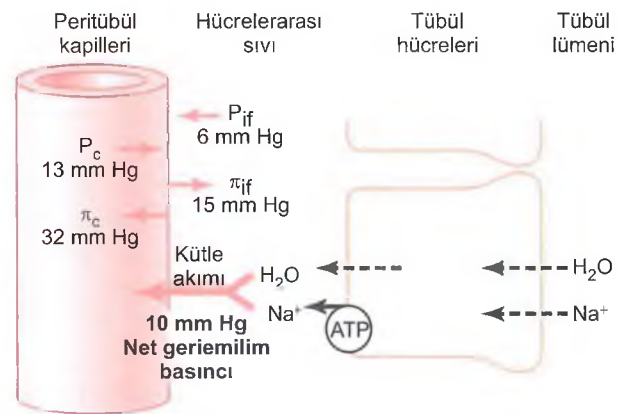
$$\text{Geriemiilim} = K_f \times \text{Net geriemiilim kuvveti}$$

Net geriemiilim kuvveti, peritübül kapillerlerine sıvı ve maddeleri iten ve çeken hidrostatik ve kolloid ozmotik basınçların toplamıdır. Bu kuvvetler (1) peritübül kapillerle-

rinden geriemiilimi engelleyen peritübül hidrostatik basıncı (P_c), (2) geriemiilimi kolaylaştıran, kapillerlerin dışında, böbreği hücrelerarası aralığının hidrostatik basıncı (P_{if}), (3) geriemiilimi kolaylaştıran, peritübül kapillerlerdeki plazma proteinlerinin kolloid ozmotik basıncı (π_c) ve (4) geriemiilime zıt yönde etki eden böbreğin hücrelerarası aralığındaki proteinlerin oluşturduğu kolloid ozmotik basıncı (π_{if})'dır.

Şekil 27-15 peritübül geriemiilimini kolaylaştıran ve zorlaştıran normal kuvvetlerin yaklaşık değerlerini göstermektedir. Normal peritübül kapiller basıncı yaklaşık 13 mm Hg ve böbrek hücrelerarası sıvısının hidrostatik basıncı ortalama 6 mm Hg olduğu için, peritübül kapilleri ile interstisyel sıvı arasındaki 7 mm Hg'lık pozitif basınç farkı sıvının geriemiilimine karşı koyar. Bu basınç geriemiilimi kolaylaştırıcı yönde etki gösteren kolloid ozmotik basıncı dengelemekten uzaktır. Geriemiilimi kolaylaştıran plazma kolloid ozmotik basıncı yaklaşık 32 mm Hg iken, geriemiilime karşı koyan böbrek hücrelerarası alanındaki kolloid ozmotik basınç 15 mm Hg civarındadır. Dolayısıyla, geriemiilime neden olacak net kolloid ozmotik basınç, 17 mm Hg'dır. Sonuçta, net hidrostatik kuvvetleri (7 mm Hg), zıt yönde etkili olan net kolloid ozmotik basınçtan (17 mm Hg) çıkarak yaklaşık 10 mm Hg'lık net bir geriemiilim kuvveti elde edilir. Bu değer, glomerül kapillerlerinde bulunana benzer şekilde yüksek olmakla birlikte, zıt yönde etkili olan bir güçtür.

Peritübül kapillerlerinde yüksek olan sıvı geriemiilim hızına katkıda bulunan diğer faktör, kapillerlerin alanının genişliği ve geçirgenliğinin fazlalığı nedeni ile filtrasyon sabitinin (K_f) büyüklüğüdür. Geriemiilim normalde 124 ml/dak ve net geriemiilim basıncı 10 mm Hg olduğundan K_f yaklaşık 12,4 ml/dak/mm Hg'dır.



Şekil 27-15 Peritübül kapillerlerinden sıvı geriemiilimini belirleyen hidrostatik ve kolloid ozmotik kuvvetlerin özeti. Gösterilen sayısal değerler insan için hesaplanmış normal değerlerdir. Böbrek tübül hücrelerinden geriemiilen sıvı ve çözünmüş maddelerin peritübül kapillerine geçmesini sağlayan net geriemiilim basıncı normalde 10 mm Hg kadardır. ATP, adenozin trifosfat; P_c peritübül kapillerin hidrostatik basıncı, P_{if} hücrelerarası sıvının hidrostatik basıncı, π_c peritübül kapillerin kolloid ozmotik basıncı, π_{if} hücrelerarası sıvının kolloid ozmotik basıncı.

Peritübül Kapillerde Fiziksel Kuvvetlerin Düzenlenmesi. Peritübül kapillerlerinden geriemiilimin belirleyicisi olan hidrostatik ve kolloid ozmotik basınçlar, böbrek hemodinamiğindeki değişikliklerden doğrudan etkilenirler. *Peritübül kapillerinin hidrostatik basıncı, arter basıncı, aferent ve eferent arteriyollerin direncinden* etkilenir. (1) Arter basıncında artış peritübül kapillerinin hidrostatik basıncında artışa yol açar ve geriemiilim hızını azaltır. Bu etki, böbrek kan akımını ve böbrek kan damarlarındaki hidrostatik basıncı oldukça sabit tutan otoregülasyon mekanizmaları ile bir dereceye kadar tamponlanır. (2) Aferent veya eferent arteriyoldeki direnç artışı, peritübül kapillerinde hidrostatik basınç azalmasına neden olarak geriemiilim hızını artırır. Eferent arteriyol daralması, glomerülün kapillerinde hidrostatik basıncı artırsa da peritübül kapillerinin hidrostatik basıncını düşürür.

Peritübül kapillerinden geriemiilimi etkileyen ikinci ana faktör peritübül kapillerindeki plazmanın *kolloid ozmotik basıncıdır*. Kolloid ozmotik basıncın artışı, peritübül kapillerinden geriemiilimi artırır. *Peritübül kapillerinin kolloid ozmotik basıncını belirleyen faktörler şunlardır: (1) Sistemik plazma kolloid ozmotik basıncı; sistemik kanın kolloid ozmotik basıncının artması, peritübül kapillerin kolloid ozmotik basıncında artışa neden olarak geriemiilimi artırır. (2) Filtrasyon fraksiyonu; filtrasyon fraksiyonu ne denli yüksekse, glomerülden filtre olan plazma miktarı o kadar fazladır. Böylece, geride kalan plazma proteinlerinin konsantrasyonu da o oranda artar. Sonuçta, filtrasyon fraksiyonunun artması peritübül kapillerin geriemiilim hızında artışa neden olur. Filtrasyon fraksiyonu, GFR/böbrek plazma akımı olarak tanımlandığından, GFR'nin artması veya böbrek plazma akımının azalması sonucunda artış gösterebilir. Anjiyotensin II gibi bazı böbrekte etkili bazı vazokonstriktörler daha sonra tartışılacağı gibi, böbrek plazma akımını azaltıp filtrasyon fraksiyonunu artırarak, peritübül kapillerinden geriemiilimi artırır.*

Peritübül kapillerin K_f 'indeki değişiklikler de geriemiilim hızına etki edebilir, çünkü K_f kapillerin yüzey alanının ve geçirgenliğinin ölçütüdür. K_f 'de artış geriemiilimi artırırken, K_f 'in azalması peritübül kapillerinin geriemiilimi azaltır. Fizyolojik koşulların pek çoğunda K_f kısmen sabit kalır. Tablo 27-2'de peritübül kapillerinin geriemiilimini etkileyebilen faktörler özetlenmiştir.

Böbreğin Hücrelerarası Alanının Hidrostatik ve Kolloid Ozmotik Basınçları. Peritübül kapillerinin fiziksel kuvvetlerinde oluşan değişiklikler, kaçınılmaz olarak, tübülü çevreleyen hücrelerarası alandaki fiziksel kuvvetleri değiştirerek tübül geriemiilimini etkiler. Örneğin, peritübül kapillerinin zarı üzerine etkili olan geriemiilim kuvvetleri, ya peritübül kapillerinin hidrostatik basıncının artması veya peritübül kapillerinin kolloid ozmotik basıncının azalması nedeniyle azaldığı zaman, hücrelerarası

Tablo 2 Peritübül Kapillerinde Geriemiilimi Etkileyebilen Faktörler

$\uparrow P_c \rightarrow \downarrow$ Geriemiilim
• $\downarrow R_A \rightarrow \uparrow P_c$
• $\downarrow R_E \rightarrow \uparrow P_c$
• $\uparrow$ Arter Basıncı $\rightarrow \uparrow P_c$
$\uparrow \pi_c \rightarrow \uparrow$ Geriemiilim
• $\uparrow \pi_A \rightarrow \uparrow \pi_c$
• $\uparrow FF \uparrow \pi_c$
$\uparrow K_f \rightarrow \uparrow$ Geriemiilim

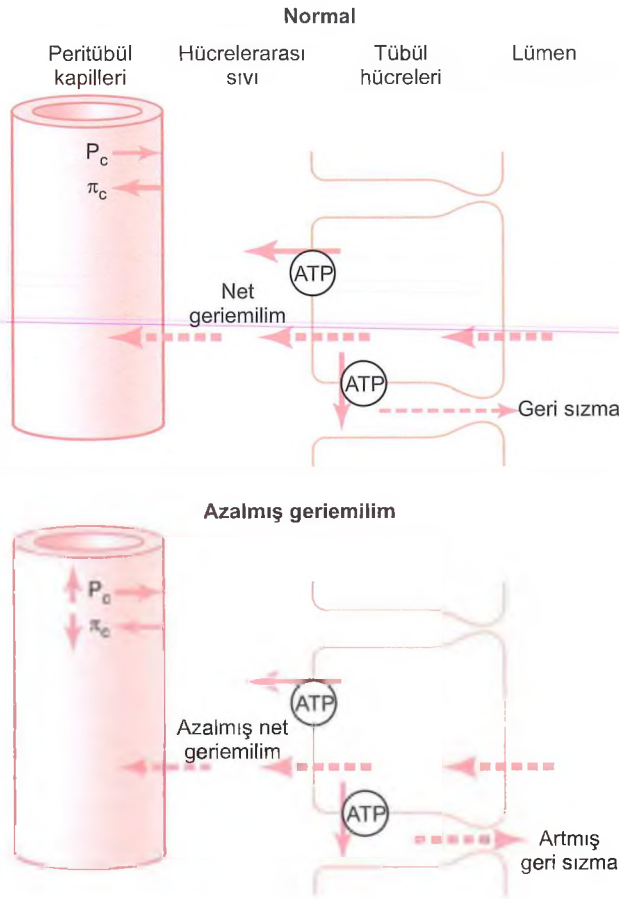
P_c , peritübülün kapillerinin sıvı basıncı; R_A ve R_E sırası ile aferent ve eferent arteriyol dirençleri; π_c , peritübül kapillerinin kolloid ozmotik basıncı; π_A , arteriyel plazma kolloid ozmotik basıncı; FF, filtrasyon fraksiyonu; K_f , peritübül kapillerinin filtrasyon kat sayısı.

alandan peritübül kapillerine sıvı ve madde alımı azalır. Bu durum, böbreğin hücrelerarası alanında sıvı hidrostatik basıncının artmasına ve hücrelerarasında proteinlerin seyreltilmesi nedeni ile kolloid ozmotik basıncın azalmasına neden olur. Bu değişiklikler, özellikle proksimal tübüllerde olmak üzere, böbrek tübüllerinden hücrelerarası alana doğru net sıvı geriemiilimini azaltır.

Hücrelerarası sıvı hidrostatik ve kolloid ozmotik basınç değişikliklerinin tübüldeki geriemiilimi etkileme mekanizmaları, çözünmüş madde ve su geriemiilim yolları incelenerek anlaşılabilir (Şekil 27-16). Çözünmüş maddeler bir kez aktif veya pasif taşınma ile hücrelerarası kanallara veya böbreğin hücrelerarası aralığına girince su, tübül lümeninden osmoz ile hücrelerarasına geçer. Hücrelerarası aralıklara giren su ve çözünmüş maddeler ya peritübül kapillerleri tarafından süpürülüp götürülürler veya epitel bağlantılarından tübül lümenine difüzyonla geri dönerler. Proksimal tübülün epitel hücreleri arasında bulunan sıkı bağlantılar gerçekte oldukça sızdıracıdır ve önemli miktarda sodyum bu bağlantılar aracılığı ile her iki yönde difüzyona uğrayabilir. Peritübül kapillerinin normalde yüksek olan gerieme hızı nedeni ile tübül lümenine çok az sıvı ve çözünmüş madde geri sızar. Diğer yandan, peritübül kapillerinin geriemiiliminin azalması, hücrelerarası sıvı hidrostatik basıncını artırır ve tübül lümenine daha fazla su ve madde kaçışı yönünde bir eğilim doğurur, böylece net geriemiilim hızı azalır (Şekil 27-16'ya tekrar bakınız).

Peritübül kapillerinde geriemiilim normal değerinin üstüne çıktığı zaman, tam tersi bir durum söz konusudur. Başlangıçta, peritübül kapillerinde geriemiilimde bir artış, hücrelerarası sıvının hidrostatik basıncında azalmaya yol açar ve hücrelerarası sıvının kolloid ozmotik basıncını artırır. Bu kuvvetlerin her ikisi de, su ve çözünmüş maddelerin tübül lümeninden hücrelerarası aralığa hareketini kolaylaştırır; bu nedenle tübül lümenine su ve çözünmüş madde geri kaçışı azalır ve net tübül geriemiilimi artar.

Böylece, su ve maddelerin peritübül kapillerine alınması ile tübül lümeninden hücrelerarası alana geçişleri arasındaki yakın uyum, böbrek hücrelerarası alanındaki



Şekil 27-16 Normal koşullar altında (*üstte*) ve peritübül kapillerinde kolloid ozmotik basınç (π_c) azalması veya peritübül kapillerinde hidrostatik basınç (P_c) artışı sırasında (*altta*) proksimal tübül ve peritübül kapillerde geriemiim. Peritübül kapillerinde azalmış geriemiim de sonuç olarak, özellikle proksimal tübülde, çözünmüş maddelerin ve suyun tübül epitel hücrelerinin sıkı bağlantıları üzerinden lümenine geri sızmasını artırarak net çözünmüş madde ve su geriemiimini azaltır.

hidrostatik ve kolloid ozmotik basınç değişiklikleri aracılığıyla sağlanır. Bundan dolayı, *peritübül kapillerinin geriemiimini artıran kuvvetler, genellikle aynı zamanda böbrek tübüllerinden geriemiimi de artırır*lar. Tersine, *peritübül kapillerin geriemiiminde inhibisyon yapan hemodinamik değişiklikler aynı zamanda su ve çözünmüş maddelerin tübülde geriemiimini de inhibe ederler*.

Arter Basıncının İdrar Debisine Etkisi: Basınç Natriürezisi ve Basınç Diürezisi

Basınç natriürezisi ve basınç diürezisi, arter basıncında küçük bir artışla bile idrarla atılan sodyumun ve suyun artmasıdır. Bölüm 26'da tarif edilen otoregülasyon mekanizması nedeniyle, arter basıncının 75 mm Hg ile 160 mm Hg sınırları arasındaki artışlarının GFR ve böbrek kan akımı üzerine etkisi çok hafiftir. GFR'de hafifçe artış olması, artmış arter basıncının idrar debisine yansımaya neden olur. Böbrek hastalıklarında sıklıkla görüldüğü gibi, GFR otoregülasyonu bozulduğu zaman arter basıncı artışları GFR'de çok daha fazla artışa yol açar.

Artmış böbrek arter basıncının ikinci etkisi, filtre olan sodyum ve suyun tübüller tarafından geriemiilen yüzdesinin azalması sonucu, çıkarılan idrar miktarının artmasıdır. Bu etkiden sorumlu olan mekanizma, peritübül kapillerinde, özellikle böbrek medullasının vaza rektasında hidrostatik basıncın hafifçe yükselmesi ve sonuçta böbrek hücrelerarası sıvı hidrostatik basıncının artmasıdır. Daha önce tartışıldığı gibi, böbreğin hücrelerarası sıvısının hidrostatik basıncının artması, sodyumun tübül lümenine geri sızmasına neden olarak net sodyum ve su geriemiim hızını azaltır. Böylece, böbrek arter basıncı arttığı zaman idrar debisinin daha fazla artmasına sebep olur.

Basınç diürezisi ve basınç natriürezisi mekanizmasına katkıda bulunan üçüncü faktör, anjiyotensin II yapımının azalmasıdır. Anjiyotensin II, bizzat tübüllerden sodyum geriemiimini artırırken, sodyum emilimini daha da artıracak olan aldosteron salgılanmasını da uyarır. Böylece, arter basıncı arttığında anjiyotensin II yapımının azalması tübülde sodyum geriemiiminin azalmasına katkıda bulunur.

Tübül Geriemiliminin Hormonlar Tarafından Kontrolü

Vücut sıvı hacimlerinin ve çözünmüş madde konsantrasyonlarının ince bir şekilde düzenlenmesi, suyun ve farklı çözünmüş maddelerin böbrekler tarafından değişebilir hızlarda ve bazen de birbirinden bağımsız olarak atılmasını zorunlu kılar. Örneğin, fazla potasyum alındığında sodyum ve diğer elektrolitlerin böbrekler yoluyla atılması normal düzeyde korunurken, potasyumun atılması arttırılmak zorundadır. Benzer şekilde sodyum alınması değiştiğinde, diğer elektrolitlerin atılmasında önemli değişiklik yapılmaksızın, idrarla sodyum atılması uygun şekilde ayarlanmalıdır. Tübülde geriemiimin farklı elektrolitler ve su için olan bu özgülüğünü, vücuttaki birkaç hormon sağlar. Tablo 27-3'de tübülde geriemiimi düzenleyen en önemli hormonlardan bazıları, etki ettikleri başlıca tübül bölgeleri, su ve çözünmüş maddelerin atılmasına etkileri özetlenmektedir. Bazıları Bölüm 28 ve 29'da daha ayrıntılı bir şekilde tartışılmış olan bu hormonların böbrek tübüllerine etkileri, aşağıdaki birkaç paragrafta kısaca yer almaktadır.

Aldosteron, Sodyumun Geriemilimini ve Potasyumun Sekresyonunu Arttırır. Adrenal korteksin zona glomeruloza hücrelerinden salgılanan aldosteron, böbrek tübüllerinden sodyumun geriemiiminin ve potasyumun sekresyonunun önemli bir düzenleyicisidir. *Aldosteronun başlıca etki ettiği bölge, korteksin toplayıcı tübüllerinin esas hücreleridir.* Aldosteronun sodyumun geriemiimiyle birlikte potasyumun sekresyonunu artırma mekanizması, korteksteki toplayıcı tübül zarının bazolateral kısımlarında sodyum-potasyum ATPaz pompasını uyarmasıdır. Aldosteron aynı zamanda zarın lümen tarafında sodyuma karşı geçirgenliği de artırır. Aldosteronun hücresel düzeydeki etki mekanizması Bölüm 77'de tartışılmıştır.

Tablo 3 Tübülde Geriemilimi Düzenleyen Hormonlar

Hormon	Etki Yeri	Etkileri
Aldosteron	Toplayıcı tübül ve kanal	↑ NaCl, H ₂ O geriemiilimi, ↑ K ⁺ sekresyonu
Anjiyotensin II	Proksimal tübül, Henle'nin çıkan kalın kolu/distal tübül, toplayıcı tübül	↑ NaCl ve H ₂ O geriemiilimi, ↑ H ⁺ sekresyonu
Antidiüretik hormon	Distal tübül/toplayıcı tübül ve kanal	↑ H ₂ O geriemiilimi
Atriyal natriüretik peptit	Distal tübül/toplayıcı tübül ve kanal	↓ NaCl geriemiilimi
Paratiroid hormon	Proksimal tübül, Henle'nin çıkan kalın kolu / distal tübül	↓ PO ₄ ³⁻ geriemiilimi, ↑ Ca ²⁺ geriemiilimi

Aldosteron salgısını uyaran en önemli faktörler (1) hücre dışı potasyum konsantrasyonunun artması ve (2) tipik olarak, sodyum ve su azalması veya kan basıncının düşmesi durumlarında ortaya çıkan anjiyotensin II artışıdır. Bu etkilerle artan aldosteron salgılanması böbreklerde sodyum ve su tutulmasına neden olarak, hücre dışı sıvı hacmini artırmaya ve kan basıncını normale döndürmeye yardımcı olur.

Adrenal bezin harabiyeti veya bozukluğunda görüldüğü gibi (*Addison hastalığı*), aldosteron yokluğunda vücutta önemli sodyum kaybı ve potasyum birikimi görülür. Adrenal tümörü olan hastalarda ise (*Conn sendromu*) aşırı aldosteron salgılanması, vücutta sodyum birikimi ve potasyum tükenmesine yol açar. Çok düşük düzeylerde aldosteron mevcut olduğu sürece, sodyum dengesinin günlük düzenlenmesi sağlanabilse de, aldosteron salgısındaki yetersizlik böbreklerden potasyum atılmasını ve vücut sıvılarındaki potasyum konsantrasyonunu büyük ölçüde bozar. Bu yüzden aldosteron, sodyum konsantrasyonundan çok, potasyum konsantrasyonunun düzenlenmesinde büyük önem taşır.

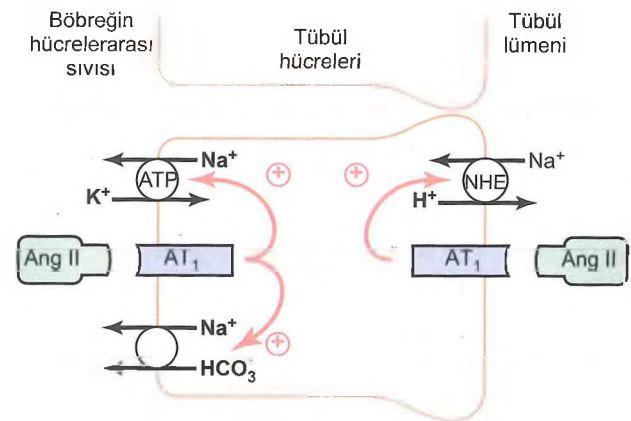
Anjiyotensin II, Sodyum ve Su Geriemilimini Artırır. Anjiyotensin II vücudun belki de en güçlü sodyum tutucu hormonudur. Bölüm 19'da tartışıldığı gibi, anjiyotensin II yapımı, kanamada olduğu gibi kan basıncının düşmesi ve/veya hücre dışı sıvı hacminin azalması veya aşırı terleme, ağır diyare gibi durumlarda ortaya çıkan su ve tuz kaybı koşullarında artar. Artan anjiyotensin II yapımı, üç temel etki ile böbrek tübüllerinden suyun ve sodyumun geriemiilimini artırarak kan basıncının ve hücre dışı sıvısı miktarının normale çevrilmesine yardım eder.

1. *Anjiyotensin II aldosteron salgılanmasını uyarır*, bu da sodyum geriemiilimini artırır.
2. *Anjiyotensin II eferent arteriyolları daraltarak* peritübül kapillerinin dinamiğine, sodyumun ve suyun geriemiilimini artıracak yönde iki farklı etkide bulunur: Eferent arteriyolün daralması, özellikle proksimal tübülde net tübül geriemiilimini artıran peritübül kapillerin hidrostatik basıncını azaltır. Ayrıca böbrek kan

akımının azalmasıyla, glomerülde filtrasyon fraksiyonu artar ve böylece peritübül kapillerinde protein yoğunluğu ve kolloid ozmotik basınç yükselir. Sonuçta peritübül kapillerinde artan geriemiici kuvvet, sodyumun ve suyun tübülde geri emilimini artırır.

3. *Anjiyotensin II proksimal tübül, Henle kıvrımı, distal ve toplayıcı tübüllerde sodyumun geriemiilimini doğrudan uyarır*. Bu doğrudan etkilerinden biri tübül hücrelerinin bazolateral zarında sodyum-potasyum ATPaz pompasını uyarmaktır. İkinci etkisi, özellikle proksimal tübülün lümen tarafındaki zarında sodyum-hidrojen değişimini uyarmaktır. Üçüncüsü ise, bazolateral zarda bulunan sodyum-bikarbonat birlikte-taşıyıcısını uyarır (Şekil 27-17).

Böylece anjiyotensin II, böbrek tübül bölümlerinin birçoğunda, epitel hücrelerinin hem lümene bakan hem bazolateral zarında sodyum taşınmasını uyarır. Anjiyotensin II'nin artması birden fazla etkisi nedeniyle, böbreklerin önemli miktarda sodyum ve su tutmasına neden olur.



Şekil 27-17 Anjiyotensin II (*Ang II*)'nin, proksimal tübülde sodyum geriemiilimi üzerine doğrudan etkisi. *Ang II* lümene bakan zar üzerinde bulunan sodyum-hidrojen zıt-taşıyıcısını (*NHE*), bazolateral zarda bulunan sodyum-potasyum ATPaz ve sodyum-bikarbonat birlikte-taşıyıcısını uyarır. *Ang II*'nin benzer etkileri, Henle kıvrımı, distal tübül ve toplayıcı tübül gibi diğer tübül bölümlerinde de ortaya çıkar.

Böylece, Bölüm 29'da tartışıldığı gibi vücudun sodyum alımındaki değişikliklere, hücre dışı sıvı hacmi ve kan basıncında önemli bir değişiklik olmaksızın uyum sağlamasına olanak tanır.

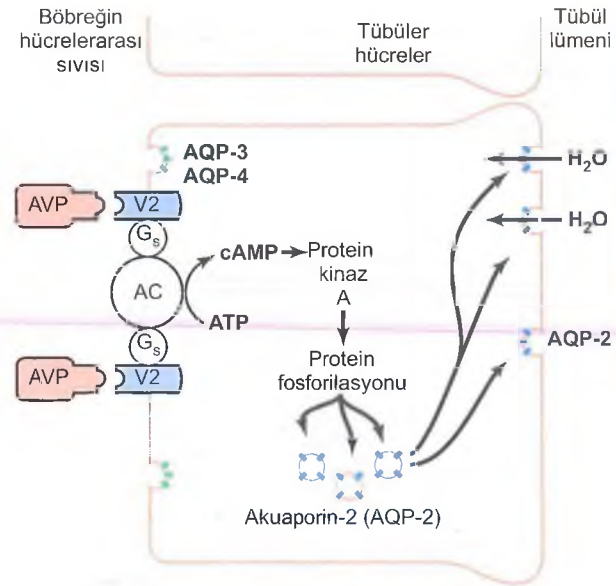
Anjiyotensin II tübülde sodyumun geriemiilimini artırırken aynı zamanda eferent arteriyolleri kasıcı etkisiyle üre ve kreatininin vücuttan uzaklaştırılmasına yardımcı olur, çünkü bu metabolizma yıkım ürünlerinin uzaklaştırılması uygun GFR düzeylerine bağlıdır. Böylece, anjiyotensin II yapımında artış böbreklerin metabolizma yıkım ürünlerinin tutulmasına yol açmadan sodyumu ve suyu tutmasına olanak tanır.

ADH, Suyun Geriemiilimini Artırır. ADH'nın böbreklere en önemli etkisi, distal tübül, toplayıcı tübül ve toplayıcı kanal epitellerinde suya karşı geçirgenliği artırmaktadır. Bu etki, dehidrasyon gibi durumlarda, vücutta su tutulmasına yardımcı olur. ADH eksikliğinde, distal tübüllerin ve toplayıcı kanalların suya karşı geçirgenliği azalır ve böbreklerden atılan idrar miktarı çok artarken idrarın yoğunluğu azalır. Böylece ADH'nın etkileri idrarın seyreltilme veya yoğunlaştırılma derecesinin kontrolünde anahtar rol oynar. Bu konuyla ilgili ayrıntılar Bölüm 28 ve 75'de tartışılmıştır.

ADH distal tübülün son kısmı, toplayıcı tübül ve kanallarda özgül V_2 reseptörlerine bağlanır ve cAMP yapımını artırarak protein kinazların aktivasyonuna neden olur (Şekil 27-18). Bu da, *akuaporin-2* (AQP-2) adlı hücre içi proteininin zarın lümen bakan kısmına hareketini hızlandırır. AQP-2 molekülleri kümeler halinde ekzositoz yoluyla hücre zarına yerleşirler ve suyun hızla hücreye difüzyonuna olanak sağlayan su kanallarını oluştururlar. Hücrenin bazolateral zarında AQP-3 ve AQP-4 gibi ADH ile kontrol edilmeyen başka su kanalları suyun hızla hücreyi terk etmesini sağlayan bir yol oluştururlar. ADH'da kronik artışlar böbrek tübül hücrelerinde AQP-2 gen transkripsiyonunu uyararak AQP-2 protein yapımında da artışa neden olur. ADH miktarı azaldığında, AQP-2 molekülleri hücre sitoplazmasına geri dönerler ve su kanallarının lümen tarafındaki zardan uzaklaştırılmasıyla birlikte suya geçirgenlik azalmış olur. ADH'nın hücresel etkinliği Bölüm 75'de daha ayrıntılı tartışılmıştır.

Atriyal Natriüretik Peptit Sodyumun ve Suyun Geriemiilimini Azaltır. Plazma hacminin artması sonucu kalp atriyumlarındaki özgül hücrelerin gerilmesi ile *atriyal natriüretik peptit* (ANP) denilen bir protein salgılanır. Bu peptit düzeylerinin artması da özellikle toplayıcı kanallardan olmak üzere böbrek tübüllerinden sodyumun ve suyun geriemiilimini doğrudan inhibe eder. ANP aynı zamanda renin salgılanmasını, dolayısıyla anjiyotensin II oluşumunu baskılayarak da tübülde geriemiilimi azaltır. Sodyum ve su geriemiilimindeki bu azalma, idrar miktarını artırarak kan hacminin normale çevrilmesine yardımcı olur.

ANP düzeyleri konjestif kalp yetmezliğinde oldukça yüksektir. Bunun nedeni ventriküllerin yetersiz pompalama işlevi nedeniyle atriyumların gerilmesidir. Kalp yetmezliğinde artan ANP sodyum ve su tutulmasının zayıflatılmasına yardımcı olur.



Şekil 27-18 Arjinin vazopresin (AVP)'nin, distal tübülün son kısmı, toplayıcı tübül ve toplayıcı kanal epitel hücrelerindeki etki mekanizmaları. AVP V_2 reseptörlerine bağlanır, bu reseptörler adenilat siklaz (AC)'i uyararak siklik adenosin-monofosfat (cAMP) oluşumunu artırır, uyarıcı G proteinleri (G_s) ile eşleşmişlerdir. cAMP, protein kinaz A'yı uyararak, hücre zarının bazolateral tarafına akuaporin-2 (AQP-2) hareketine neden olan hücre içi proteinlerin fosforilasyonunu sağlar. AQP-2 molekülleri su kanallarını oluşturmak üzere bir araya gelirler. Hücre zarının bazolateral tarafına yerleşmiş olan diğer akuaporinler, AQP-3 ve AQP-4, suyun hücre dışına hareketine izin verir. Bu akuaporinlerin işlevi AVP tarafından düzenlenmemektedir.

Paratiroid Hormon Kalsiyumun Geriemiilimini Artırır. Paratiroid hormon vücutta kalsiyum-düzenleyici hormonlar içinde en önemlilerindendir. Böbreklere başlıca etkisi, tübüllerden, özellikle distal tübüllerden ve olasılıkla Henle kıvrımından da, kalsiyumun geriemiilimini artırmaktır. Bölüm 29'da tartışıldığı gibi, paratiroid hormonun proksimal tübülde fosfat geriemiilimini baskılamak ve Henle kıvrımından magnezyum geriemiilimini artırmak gibi başka etkileri de vardır.

Sempatik Sinir Sisteminin Uyarılması Sodyumun Geriemiilimini Artırır

Sempatik sinir sisteminin şiddetli şekilde uyarılması, böbrek arteriyollerini daraltarak ve dolayısıyla GFR'de azalmaya yol açarak sodyumun ve suyun atılmasını azaltabilir. Ancak, düşük sempatik uyarılma bile, proksimal tübül, Henle'nin çıkan kolun kolu ve belki de daha fazla olarak böbrek tübüllerinin distal bölümlerinden sodyum geriemiilimini artırarak, sodyumun ve suyun atılmasını azaltır. Bu olay, tübül epitel hücreleri üzerindeki α -adrenerjik reseptörlerin uyarılması ile ortaya çıkar.

Sempatik uyarılma ile artan renin salgılanması ve anjiyotensin II yapımı da, sodyumun tübüllerden geriemiiliminde artışa ve tübüllere sekresyonunda azalmaya katkıda bulunur.

Böbrek İşlevlerini Ölçmek İçin Klirens Yöntemlerinin Kullanılması

Farklı maddelerin plazmadan “uzaklaştırılma” hızları, böbreklerin çeşitli maddeleri vücuttan atmalarındaki etkinliklerinin değerlendirilmesinde faydalı bir yaklaşım sağlar (Tablo 27-4). *Birim zamanda böbrekler tarafından bir maddeden tamamen arındırılan plazma miktarı, o maddenin böbrek klirensi olarak tanımlanır.*

Bu biraz özet bir görüştür, çünkü bir maddeden *tamamen* arındırılan tek bir plazma hacmi yoktur. Ancak böbrek klirensi, böbreklerin işlevlerinin değerlendirilmesinde faydalı bir yaklaşım sağlar ve aşağıda tartışıldığı gibi, glomerül filtrasyonu tübül geriemiimi ve tübül sekresyonu gibi böbreklerin temel işlevlerinin yanı sıra, böbrek kan akımının değerlendirilmesinde de önemli bilgiler verir.

Klirensin prensibini anlayabilmek için aşağıdaki örneği dikkate alalım: Eğer böbreklere gelen plazmanın her ml'sinde bir maddeden 1 mg bulunuyorsa ve bu maddenin idrarla atılan miktarı da dakikada 1 mg ise, bir dakikada, 1 ml plazma bu maddeden “arındırılıyor” demektir. Diğer bir deyişle klirens, bir birim zamanda idrarla uzaklaştırılan madde miktarını sağlamak için gerekli olan plazma hacmi anlamına gelir. Matematiksel olarak tanımlandığında:

$$C_s \times P_s = U_s \times V$$

Bu formülde C_s , s maddesinin uzaklaştırılma hızı; P_s , maddenin plazmadaki yoğunluğu; U_s , maddenin idrardaki

yoğunluğu ve V , idrar akım hızıdır. Bu eşitlik yeniden düzenlendiğinde klirens aşağıdaki gibi ifade edilebilir:

$$C_s = \frac{U_s \times V}{P_s}$$

Böylece bir maddenin böbrek klirensi, o maddenin idrarla atılma hızının ($U_s \times V$) plazmadaki konsantrasyonuna bölünmesi ile hesaplanır.

İnülin Klirensi GFR Hesaplanmasında Kullanılabilir

Eğer bir madde su kadar serbest filtre ediliyorsa ve böbrek tübüllerinden geriemiilmiyor veya tübüllere salgılanmıyorsa, o zaman o maddenin idrarla atılan miktarı ($U_s \times V$) böbrekler tarafından filtre edilen miktarına ($GFR \times P_s$) eşit olacaktır. Buna göre,

$$GFR \times P_s = U_s \times V$$

GFR, aşağıdaki gibi maddenin klirensinden hesaplanabilir:

$$GFR = \frac{U_s \times V}{P_s} = C_s$$

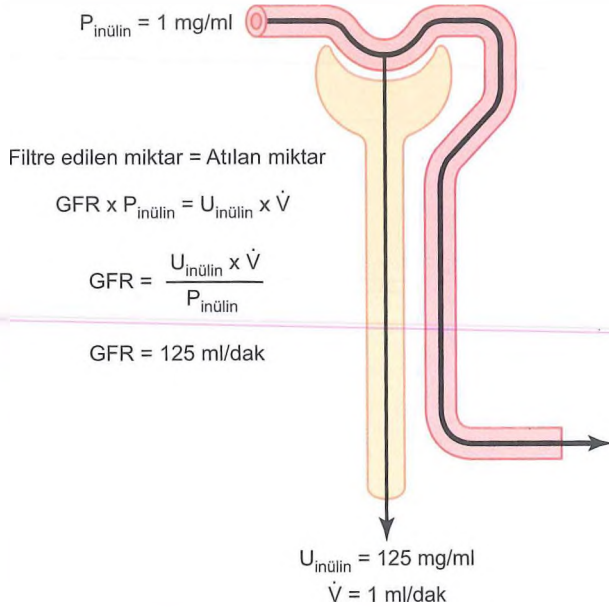
Bu özelliklere sahip bir madde, yaklaşık 5200 molekül ağırlıklı bir polisakkarit olan *inülin*dir. Vücutta üretilmeyen ve bazı bitki köklerinde bulunan inülin GFR'yi ölçmek amacıyla, vücuda damar yolu ile verilir.

Şekil 27-19 böbreklerin inüline davranışını göstermektedir. Bu örnekte plazma inülin yoğunluğu 1 mg/ml, idrar yoğunluğu 125 mg/ml ve idrar akım hızı 1 ml/dak'dır. Bunun

Tablo 4 Böbrek İşlevini Ölçmede Klirensin Kullanılması.

Terim	Eşitlik	Birim
Klirens hızı (C_s)	$C_s = \frac{U_s \times V}{P_s}$	ml/dak
Glomerül filtrasyonunun hızı (GFR)	$GFR = \frac{U_{inülin} \times V}{P_{inülin}}$	
Klirens oranı	$Klirens\ oranı = \frac{C_s}{C_{inülin}}$	Yok
Böbrekte etkin plazma akımı (ERPF)	$ERPF = C_{PAH} = \frac{U_{PAH} \times V}{P_{PAH}}$	ml/dak
Böbrek plazma akımı (RPF)	$RPF = \frac{C_{PAH}}{E_{PAH}} = \frac{(U_{PAH} \times V / P_{PAH})}{(P_{PAH} - V_{PAH}) / P_{PAH}}$ $= \frac{U_{PAH} \times V_{PAH}}{P_{PAH} - V_{PAH}}$	ml/dak
Böbrek kan akımı (RBF)	$RBF = \frac{RPF}{1 - Hematokrit}$	ml/dak
Atılma hızı	$Atılma\ hızı = U_s \times V$	mg/dak, mmol/dak veya mEq/dak
Geriemiim hızı	$Geriemiim\ hızı = Filtre\ olan\ yük - Atılma\ hızı$ $= (GFR \times P_s) - (U_s \times V)$	mg/dak, mmol/dak veya mEq/dak
Sekresyon hızı	$Sekresyon\ hızı = Atılma\ hızı - Filtre\ olan\ yük$	mg/dak, mmol/dak veya mEq/dak

S , bir madde; U , idrar konsantrasyonu; V , idrar akım hızı; P , plazma konsantrasyonu; PAH, para-aminohipürik asit; P_{PAH} , böbrek arterinde PAH konsantrasyonu; E_{PAH} , ekstraksiyon oranı; U_{PAH} , böbrek veninde PAH konsantrasyonu.



Şekil 27-19 İnülin klirensi kullanılarak böbreklerden glomerül filtrasyon hızı (GFR)'nin ölçülmesi. İnülin glomerül kapillerinden serbestçe filtre edilir, fakat böbrek tübüllerinden geriemiilmez. $P_{\text{inülin}}$, plazma inülin konsantrasyonu; $U_{\text{inülin}}$, idrar inülin konsantrasyonu; $\dot{V}$, idrar akım hızı.

anlamı, dakikada 125 mg inülinin idrara geçtiğidir. O halde, inülinin idrarla atılma hızının, plazma inülin konsantrasyonuna bölünmesi ile (bu da 125 ml/dak değerini verir), inülin klirensi hesaplanabilir. Bu demektir ki, idrarda çıkan inülin miktarını sağlamak için, bir dakikada 125 ml plazmanın böbreklerden filtre edilmesi gerekir.

GFR tayininde kullanılan tek madde inülin değildir. *Kreatinin* ve *radioaktif iyotalamat* gibi diğer maddeler de klinikte GFR ölçümünde kullanılmaktadır.

Kreatinin Klirensi ve Plazma Kreatinin Konsantrasyonu GFR'nin Değerlendirilmesinde Kullanılabilir

Kreatinin iskelet kas metabolizmasının bir ara ürünüdür ve hemen tamamı glomerül filtrasyonu ile vücuttan uzaklaştırılır. Bu nedenle kreatinin klirensi GFR ölçümünde kullanılabilir. Hastaya damardan verilmesi gerekmediğinden klinikte, GFR'nin belirlenmesi için inüline kıyasla daha yaygın kullanılır. Ancak kreatinin klirensi GFR için mükemmel bir gösterge değildir. Çünkü az miktarda kreatinin tübüller tarafından salgılanır, yani, idrarla atılan kreatinin miktarı filtre olan miktardan biraz fazladır. Plazma kreatinin konsantrasyonunun ölçümü sırasında oluşabilecek küçük bir hata, normalden yüksek değerlerin elde edilmesine neden olur. Şans eseri bu iki hata birbirini dengeler ve GFR ölçümünde kreatinin klirensi güvenilir bir ölçüm olarak kullanılır.

Bazı durumlarda, kreatinin klirensi (C_{Cr}) ölçümü için idrar toplamak pratik olmayabilir. Ancak, GFR ile ters orantılı olan plazma kreatinin ($P_{\text{Kreatinin}}$) düzeyinin ölçülmesi, GFR'deki değişiklikleri yansıtabilen basit bir yöntemdir.

$$GFR = C_{\text{Cr}} = \frac{U_{\text{Cr}} \times \dot{V}}{P_{\text{Cr}}}$$

Eğer GFR aniden %50 oranında azalacak olursa, böbrekler geçici olarak bu miktarın yarısı kadarını filtre eder ve

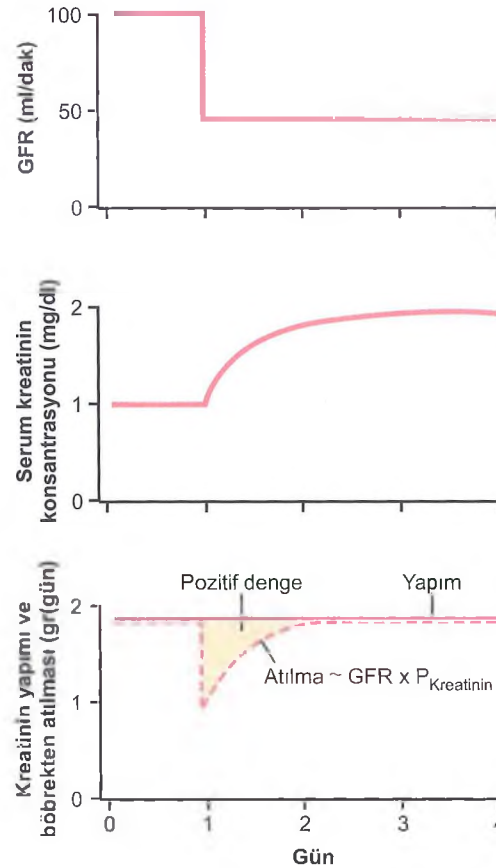
atar. Bu durumda vücut sıvılarında kreatinin birikir ve plazma kreatinin konsantrasyonu artar. Plazma kreatinin konsantrasyonundaki bu artış, filtre edilen ($P_{\text{Cr}} \times GFR$) ve atılan kreatinin miktarları ($U_{\text{Cr}} \times \dot{V}$) normale dönene ve kreatinin üretimi ile atılması arasında yeniden denge sağlanana kadar devam eder. Bu durum, Şekil 27-20'de görüleceği gibi, plazma kreatinin düzeyinin yaklaşık olarak normalin iki katına çıkmasıyla meydana gelir.

GFR dörtte bir oranında azaldığında, plazma kreatininini dört katı, GFR sekizde bir oranında azaldığında plazma kreatininini sekiz katı artış gösterir. Böylece, normal koşullarda GFR azalmasına karşın kreatinin yapım hızı atılma hızına eşitlenir. Ancak bu normal atılma hızı, plazma kreatinin seviyelerinde yükselme pahasına gerçekleşir (Şekil 27-21).

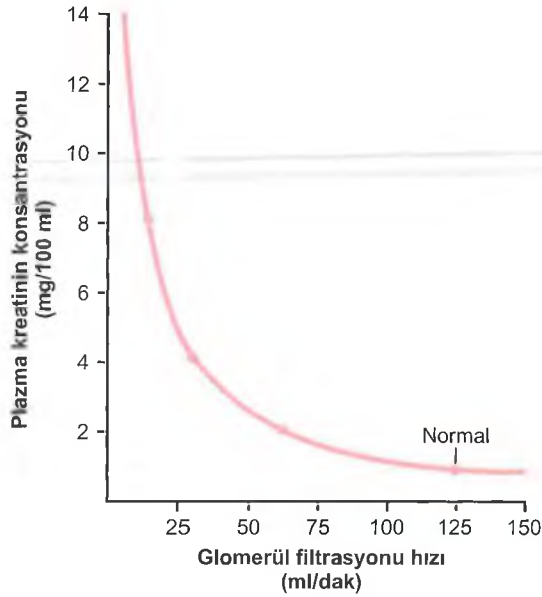
PAH Klirensi Böbrek Plazma Akımının Ölçülmesinde Kullanılabilir

Teorik olarak eğer bir madde plazmadan *tamamen* uzaklaştırılıyorsa bu maddenin klirens hızı, toplam böbrek plazma akımına eşit olmalıdır. Bir başka deyişle, böbreğe kan ile gelen madde miktarı (böbrek plazma akımı $\times P_s$), idrarla atılan miktarına ($U_s \times \dot{V}$) eşit olacaktır. Böylece, böbrek plazma akımı (RPF) aşağıdaki şekilde hesaplanabilir.

$$RPF = \frac{U_s \times \dot{V}}{P_s} = C_s$$



Şekil 27-20 Kreatinin yapım hızı sabit iken, glomerül filtrasyon hızında (GFR) yüzde 50'lik bir azalışın serum kreatinin düzeylerine ve atılmasına etkisi. $P_{\text{Kreatinin}}$, plazma kreatinin konsantrasyonu.



Şekil 27-21 Denge koşullarında glomerül filtrasyonu hızı (GFR) ile plazma kreatinin düzeyleri arasındaki yaklaşık ilişki. Eğer vücut kreatinin yapımı sabit ise, GFR'de yüzde 50 azalma plazma kreatinininde iki kat artış yapar.

GFR, toplam plazma akımının sadece yüzde 20'si olduğundan, bir maddenin plazmadan *tamamen* uzaklaştırılabilmesi için, glomerüllerden filtrasyonuna ilaveten tübüllerden de sekresyonu gereklidir (Şekil 27-22). Böbrekler tarafından tamamen uzaklaştırıldığı bilinen bir madde yoktur. Ancak PAH'nin yaklaşık yüzde 90'ı böbrekler tarafından uzaklaştırılır. Bu nedenle, böbrek plazma akımının yaklaşık olarak hesaplanmasında PAH klirensi kullanılabilir. Daha doğru bir değer elde etmek için, böbreklerle atılana ek olarak kanda kalan PAH yüzdesi de ölçülebilir. Kandan uzaklaştırılan PAH yüzdesine *PAH ekstraksiyon oranı* denir ve normal böbreklerde ortalama yüzde 90 kadardır. Hasta böbreklerde hasarlı tübüllerin tübül sıvısı içine yeterli PAH salgılayamayışları nedeni ile bu oran azalabilir.

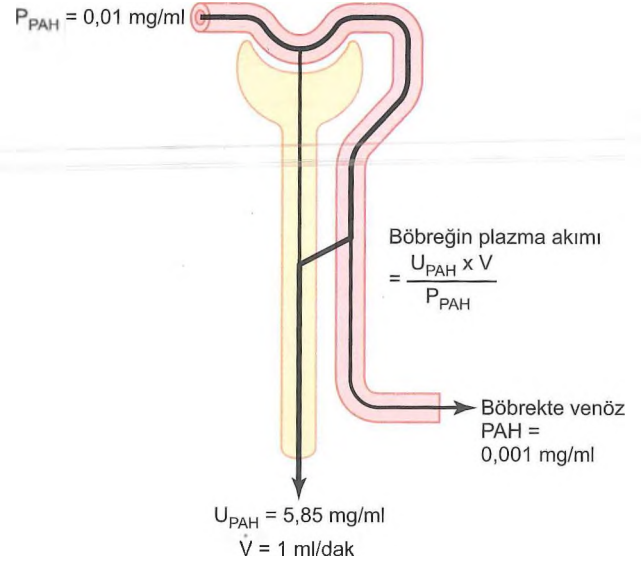
Böbrek plazma akımının hesaplanması aşağıdaki örneklerle gösterilebilir: Plazma PAH konsantrasyonunun 0,01 mg/ml, idrar konsantrasyonunun 5,85 mg/ml, idrar akım hızının da 1 ml/dak olduğunu düşünelim. PAH klirensi idrarla PAH atılma hızının (5,85 mg/ml x 1 ml/dak), plazma PAH konsantrasyonuna (0,01 mg/ml) bölünmesi ile hesaplanabilir. Böylece PAH klirensi 585 ml/dak olarak bulunur.

Eğer PAH ekstraksiyon oranı yüzde 90 ise, gerçek böbrek plazma akımı 585 ml/dak'ın 0,9'a bölünmesi ile 650 ml/dak olarak elde edilebilir. Böylece toplam böbrek plazma akımı aşağıdaki şekilde hesaplanabilir.

$$\text{Toplam böbrek plazma akımı} = \frac{\text{PAH klirensi}}{\text{PAH ekstraksiyon oranı}}$$

Ekstraksiyon oranı (E_{PAH}), böbreğin arter kanındaki PAH konsantrasyonu (P_{PAH}) ve böbreğin venöz kanındaki PAH konsantrasyonu (V_{PAH}) arasındaki farkın böbreğin arterindeki PAH konsantrasyonuna bölünmesi ile hesaplanır.

$$E_{PAH} = \frac{P_{PAH} - V_{PAH}}{P_{PAH}}$$



Şekil 27-22 Para-aminohipürik asit (PAH) klirensi kullanılarak böbreğin plazma akımının ölçülmesi. PAH glomerül kapillerinden serbestçe filtre olur, aynı zamanda peritübül kapillerinden tübül lümeni içine salgılanır. Böbrek arterinin plazmasındaki PAH miktarı, idrarla atılan PAH miktarına neredeyse eşittir. Bu nedenle, böbrek plazma akımı PAH klirensinden (C_{PAH}) hesaplanabilir. Daha doğru olması için, böbreği terk ettiği sırada kanda bulunan PAH yüzdesi kullanılarak düzeltme yapılabilir. P_{PAH} , arter plazmasında PAH konsantrasyonu; U_{PAH} , idrarda PAH konsantrasyonu; V , idrar akım hızı.

Böbreğe giden toplam kan akımı, hematokrit (kandaki eritrositlerin yüzdesi) ve böbrek toplam plazma akımı yardımı ile hesaplanabilir. Eğer hematokrit 0,45 ve toplam böbrek plazma akımı 650 ml/dak ise toplam böbrek kan akımı 650 / (1-0,45) yani 1182 ml/dak'dır.

Filtrasyon Fraksiyonu, GFR'nin Böbrek Plazma Akımına Bölünmesi ile Hesaplanır

Glomerül zarından filtre olan plazma miktarını gösteren filtrasyon fraksiyonunu hesaplamak için, önce böbrek plazma akımı (PAH klirensi) ve GFR (inülin klirensi) bilinmelidir. Eğer böbrek plazma akımı 650 ml/dak ve GFR 125 ml/dak ise, filtrasyon fraksiyonu (FF) aşağıdaki şekilde hesaplanabilir:

$$FF = GFR/RPF = 125/650 = 0,19$$

Böbrek Klirenslerinden Tübül Geriemilimi veya Sekresyonun Hesaplanması

Eğer bir maddenin glomerül filtrasyonu hızı ve böbrekten atılma hızı biliniyor, böbrek tübüllerinden o maddenin net geriemiimi veya net sekresyonu olup olmadığı hesaplanabilir. Örneğin, bir maddenin atılma hızı ($U_s \times V$) maddenin filtre olan yükünden ($GFR \times P_s$) daha az ise, o maddenin bir kısmı böbrek tübüllerinden geriemiiliyor demektir.

Tersi olarak, eğer bir maddenin atılma hızı, filtre olan yükten daha fazla ise, o zaman idrarda görülen madde miktarı glomerülden filtre edilen ve tübüllerden sekresyona uğrayan miktarın toplamını temsil ediyor demektir.

Aşağıdaki örnekler tübül geri emiliminin hesaplanmasını gösteriyor. Hastadan aşağıdaki değerlerin elde edilmiş olduğunu düşünelim:

İdrar akım hızı = 1 ml/dak

İdrar sodyum konsantrasyonu (U_{Na}) = 70 mEq/L = 70 μ Eq/ml

Plazma sodyum konsantrasyonu = 140 mEq/L = 140 μ Eq/ml

GFR (inülin klirensi) = 100 ml/dak

Bu örnekte, filtre olan sodyum yükü $GFR \times P_{Na}$ veya 100 ml/dak $\times$ 140 μ Eq/ml = 14.000 μ Eq/dak'dır. İdrarla atılan sodyum ($U_{Na} \times$ idrar akım hızı) 70 μ Eq/dak'dır. Bu nedenle, tübülde sodyum geri emilimi, filtre olan sodyum yükü ile idrarla atılan sodyum arasındaki farka eşittir veya 14.000 μ Eq/dak - 70 μ Eq/dak = 13.930 μ Eq/dak'dır.

Farklı Çözünmüş Maddelerin Klirensleri ile İnülin Klirensinin Karşılaştırılması. GFR ölçümünü gösteren inülin klirensi ile bir başka maddenin klirensinin karşılaştırılması yoluyla aşağıdaki genellemeler yapılabilir: (1) Eğer bir maddenin klirens hızı inülininkine eşitse, o madde sadece filtre edilmektedir; geri emilime ve sekresyona uğramamaktadır; (2) eğer bir maddenin klirensi inülin klirensinden daha az ise, o madde nefron tübüllerinden geri emilmekte demektir ve (3) eğer bir maddenin klirens hızı inülininkinden fazla ise o madde nefron tübüllerinden sekresyona uğruyor demektir. Böbrekler tarafından atılan bazı maddelerin yaklaşık klirens hızlarının listesi aşağıda verilmiştir.

Madde	Klirens Hızı (ml/dak)
Glikoz	0
Sodyum	0,9
Klorür	1,3
Potasyum	12,0
Fosfat	25,0
İnülin	125,0
Kreatinin	140,0

Kaynaklar

- Aronson PS: Ion exchangers mediating NaCl transport in the renal proximal tubule, *Cell Biochem Biophys* 36:147, 2002.
- Benos DJ, Fuller CM, Shlyonsky VG, et al: Amiloride-sensitive Na^+ channels: insights and outlooks, *News Physiol Sci* 12:55, 1997.
- Bröer S: Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia, *Physiol Rev* 88:249, 2008.

- Férraille E, Doucet A: Sodium-potassium-adenosine-triphosphatase-dependent sodium transport in the kidney: hormonal control, *Physiol Rev* 81:345, 2001.
- Granger JP, Alexander BT, Llinas M: Mechanisms of pressure natriuresis, *Curr Hypertens Rep* 4:152, 2002.
- Hall JE, Brands MW: The renin-angiotensin-aldosterone system: renal mechanisms and circulatory homeostasis. In Seldin DW, Giebisch G, eds: *The Kidney—Physiology and Pathophysiology*, ed 3, New York, 2000, Raven Press.
- Hall JE, Granger JP: Regulation of fluid and electrolyte balance in hypertension- role of hormones and peptides. In Battegay EJ, Lip GYH, Bakris GL, eds: *Hypertension-Principles and Practice*, Boca Raton, 2005, Taylor and Francis Group, LLC, pp 121–142.
- Humphreys MH, Valentin J-P: Natriuretic hormonal agents. In Seldin DW, Giebisch G, eds: *The Kidney—Physiology and Pathophysiology*, ed 3, New York, 2000, Raven Press.
- Kellenberger S, Schild L: Epithelial sodium channel/degenerin family of ion channels: A variety of functions for a shared structure, *Physiol Rev* 82:735, 2002.
- Nielsen S, Frøkiær J, Marples D, et al: Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine, *Physiol Rev* 82:205, 2002.
- Palmer LG, Frindt G: Aldosterone and potassium secretion by the cortical collecting duct, *Kidney Int* 57:1324, 2000.
- Rahn KH, Heidenreich S, Bruckner D: How to assess glomerular function and damage in humans, *J Hypertens* 17:309, 1999.
- Reeves WB, Andreoli TE: Sodium chloride transport in the loop of Henle, distal convoluted tubule and collecting duct. In Seldin DW, Giebisch G, eds: *The Kidney—Physiology and Pathophysiology*, ed 3, New York, 2000, Raven Press.
- Reilly RF, Ellison DH: Mammalian distal tubule: physiology, pathophysiology, and molecular anatomy, *Physiol Rev* 80:277, 2000.
- Rossier BC, Praderv S, Schild L, et al: Epithelial sodium channel and the control of sodium balance: interaction between genetic and environmental factors, *Annu Rev Physiol* 64:877, 2002.
- Russell JM: Sodium-potassium-chloride cotransport, *Physiol Rev* 80:211, 2000.
- Schafer JA: Abnormal regulation of ENaC: syndromes of salt retention and salt wasting by the collecting duct, *Am J Physiol Renal Physiol* 283:F221, 2002.
- Thomson SC, Blantz RC: Glomerulotubular Balance, Tubuloglomerular Feedback, and Salt Homeostasis, *J Am Soc Nephrol* 19:2272, 2008.
- Verrey F, Ristic Z, Romeo E, et al: Novel renal amino acid transporters, *Annu Rev Physiol* 67:557, 2005.
- Weinstein AM: Mathematical models of renal fluid and electrolyte transport: acknowledging our uncertainty, *Am J Physiol Renal Physiol* 284:F871, 2003.
- Wright EM: Renal Na(+)-glucose cotransporters, *Am J Physiol Renal Physiol* 280:F10, 2001.

İdrarın Yoğunlaştırılması ve Seyretilmesi; Hücre dışı Sıvı Ozmolaritesinin ve Sodyum Yoğunluğunun Düzenlenmesi



Vücut hücrelerinin amaçlarına uygun olarak işlev yapabilmeleri için, elektrolitlerin ve diğer çözünmüş maddelerin görece olarak sabit bir konsantrasyonda tutulduğu hücre dışı sıvı içinde bu-

lunmaları gerekir. Hücre dışı sıvıdaki çözünmüş maddelerin toplam konsantrasyonu ve dolayısıyla ozmolaritesi çözünmüş madde miktarının hücre dışı sıvı hacmine bölünmesiyle belirlenir. Böylece, hücre dışı sıvı sodyum konsantrasyonu ve ozmolaritesi büyük bir oranda hücre dışı su miktarı tarafından düzenlenir. Vücuttaki toplam su miktarı ise (1) susamayı belirleyen faktörler tarafından düzenlenen sıvı alımı ve (2) glomerül filtrasyonunu ve tübül geriemiilimini etkileyen birçok faktör tarafından kontrol edilen böbreklerden su atılması ile belirlenir.

Bu bölümde, (1) fazla suyun böbreklerden seyreltilmiş idrar halinde atılmasını sağlayan mekanizmaları; (2) böbreklerin konsantre idrar oluşturarak suyu tutmasını sağlayan mekanizmaları; (3) hücre dışı sıvı sodyum konsantrasyonu ve ozmolaritesini kontrol eden böbreğin geribildirim mekanizmaları; ve (4) hücre dışı sıvı hacmi, ozmolarite ve sodyum konsantrasyonunu da kontrol etmeye yardım eden, su ve tuz alımlarını belirleyen susama ve tuz alım isteği ile ilgili mekanizmaları tartışacağız.

Böbrek Fazla Suyu Seyreltilmiş İdrar Oluşturarak Atar

Normal böbrekler çok farklı değişikliklere yanıt olarak idrardaki su ve erimiş madde oranlarını değiştirmek için çok büyük kapasiteye sahiptir. Vücutta aşırı su bulunduğu ve vücut sıvı ozmolaritesi düştüğü zaman, böbrekler 50 mOsm/L'ye kadar düşük ozmolariteli idrar atabilirler; bu normal hücre dışı sıvı ozmolaritesinin sadece altıda biri kadar bir konsantrasyondur. Bunun aksine, su yetersizliğinde ve hücre dışı sıvı ozmolaritesi yüksek olduğu zaman, böbrekler 1200-1400 mOsm/L'ye kadar konsantre idrar oluşturabilirler. Böbreklerin büyük hacimde sulandırılmış idrarı veya küçük haciminde konsantre idrarı, sodyum ve potasyum gibi çözünmüş maddelerin idrarla atılma hızında büyük değişiklikler yapmaksızın atabilmeleri de oldukça önemlidir.

Böbreklerde su atılmasının çözünmüş madde atılmasından bağımsız düzenlenme yeteneği, özellikle sıvı alımının sınırlı olduğu durumlarda yaşamın sürdürülebilmesi için şarttır.

Antidiüretik Hormon İdrar Konsantrasyonunu Kontrol Eder

Böbrekten su atılmasını erimiş madde atılma hızından bağımsız olarak değiştirerek plazma ozmolaritesini ve sodyum konsantrasyonunu düzenleyen çok güçlü bir geribildirim sistemi vardır. Bu geribildirim mekanizmanın başlıca etkili maddesi, *vazopresin* olarak da bilinen, *antidiüretik hormon (ADH)*'dur.

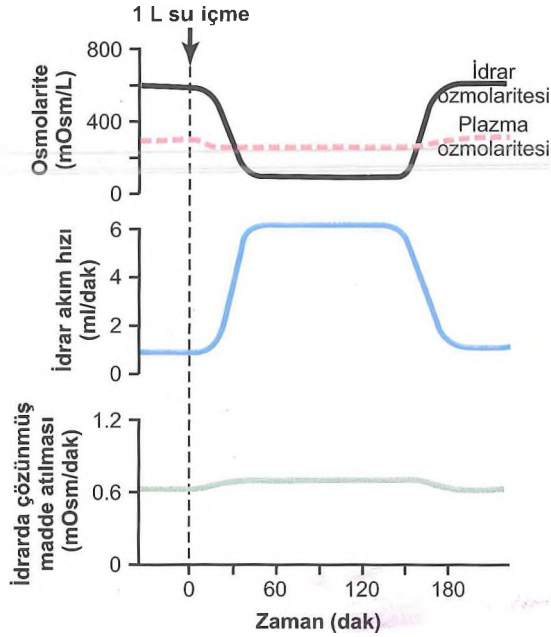
Vücut sıvılarının ozmolaritesi normalin üzerine çıktığı zaman (yani vücut sıvılarında erimiş madde miktarının çok konsantre olması), arka hipofiz bezi daha fazla ADH salgılar. Bölüm 27'de tartışıldığı gibi, ADH distal tübüllerin ve toplayıcı kanalların suya olan geçirgenliğini artırır. Bu da büyük miktarda suyun geriemiilmesine neden olur ve çözünmüş madde atılma hızında önemli bir değişiklik olmaksızın idrar hacminin azalmasını sağlar.

Vücutta aşırı su bulunduğu ve hücre dışı sıvı ozmolaritesi azaldığı zaman, arka hipofizden ADH salgılanması azalır ve böylece distal tübülün ve toplayıcı kanalların suya geçirgenliği azalır, büyük miktarlarda seyreltilmiş idrarın atılması sağlanır. Dolayısıyla, ADH salgılanma hızı böbreklerin seyreltilmiş veya konsantre edilmiş idrar çıkarmasını büyük oranda belirler.

Seyreltilmiş İdrar Çıkarılmasının Böbrek Tarafından Gerçekleştirilen Mekanizmaları

Vücutta büyük bir miktarda su fazlası bulunduğu zaman, böbrekler 20 L/gün kadar çok miktarda ve 50 mOsm/L'ye kadar düşük konsantrasyonda seyreltilmiş idrar atabilirler. Böbrek bu zor işi çözünmüş madde geriemiilimini sürdürürken distal tübülün son kısımları ve toplayıcı kanalların da dahil olduğu nefronun distal parçalarından büyük miktarlarda suyun geriemiilimini yapmayarak başarır.

Şekil 28-1 insanda 1 litre su alınmasından sonra ortaya çıkan yaklaşık böbrek yanıtlarını göstermektedir. Suyun içilmesinden sonra 45 dakika içinde idrar hacminin normalin yaklaşık altı katı arttığına dikkat ediniz. Ancak, atılan toplam çözünmüş madde miktarı görece olarak sabit kalır, çünkü



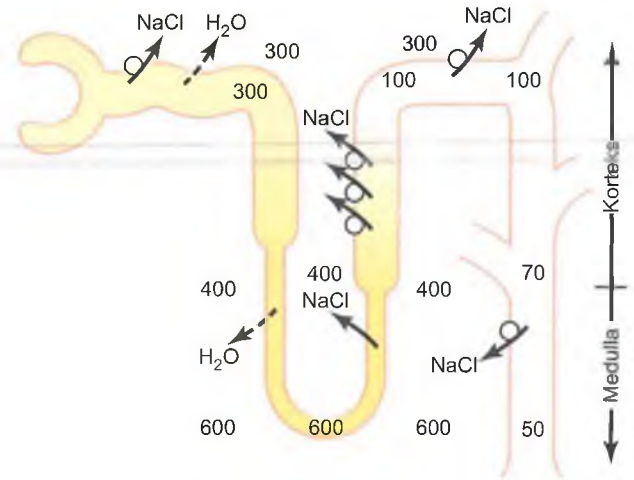
Şekil 28-1 Bir litre su içtikten sonra insandaki su diürezisi. Su alınmasının idrar hacminin artmasına ve idrar ozmolaritesinin azalarak büyük miktarda seyreltik idrar atılmasına neden olduğuna dikkat ediniz. Ancak, böbrekler tarafından atılan toplam çözünmüş madde miktarı nispeten sabit kalır. Böbreklerin bu yanıtı, aşırı su alındığında, plazma ozmolaritesindeki önemli azalmaları önler.

oluşan idrar ileri derecede seyreltilmiştir ve idrar ozmolaritesi 600 mOsm/L 'den yaklaşık 100 mOsm/L'ye azalmıştır. Böylece, aşırı miktarda su alınmasından sonra böbrekler fazladan suyu vücuttan atarlar ancak fazla miktarda çözünmüş madde atılması gerçekleşmez.

Glomerül filtratı oluşumunun başlangıcında, filtratın ozmolaritesi plazmayla yaklaşık aynıdır (300 mOsm/L). Fazla suyun atılması için, filtratın tübül boyunca ilerlerken seyreltilmesi gereklidir. Şekil 28-2'de gösterildiği gibi, bu durum sudan daha çok çözünmüş madde geriemiimi ile sağlanır, fakat bu aşağıda anlatıldığı gibi tübül sisteminin sadece belirli bölümlerinde gerçekleşir.

Tübül Sıvısı Proksimal Tübül İçinde İzozmotik Kalır. Filtrat sıvısı proksimal tübüle doğru akarken çözünmüş maddeler ve su eşit oranlarda geriemiime uğrar; böylece ozmolarite çok az değişime uğrar. Bu durum, proksimal tübül sıvısının plazmaya göre izozmotik yani 300 mOsm/L'lik bir ozmolaritede kalması demektir. Sıvı Henle kıvrımının inen kolundan aşağı doğru geçerken, su ozmoz yoluyla geriemiilir ve tübül sıvısı etrafını çevreleyen oldukça hipertonic olan böbreğin medullasının interstisyel sıvısı ile ozmotik dengeye ulaşır (başlangıçtaki glomerül filtratının ozmolaritesinin yaklaşık 2-4 katı kadar). Bundan dolayı, tübül sıvısı iç medüllaya doğru akarken daha da konsantre olur.

Tübül Sıvısı Henle Kıvrımının Çıkan Kolunda Seyreltilir. Henle kıvrımının çıkan kolunda, özellikle kalın bölümünde sodyum, potasyum ve klorür tercihli olarak geriemiime uğrar. Ancak, tübül bölümünün bu parçası, büyük miktarlarda ADH varlığında bile suya geçirgen değildir. Bundan dolayı, tübül sıvısı Henle kıvrımının çıkan



Şekil 28-2 Antidiüretik hormon (ADH) düzeyleri çok düşük olduğu zaman seyreltik idrar oluşumu. Henle kıvrımının çıkan kolunda, tübül sıvısının çok seyreltik olduğuna dikkat ediniz. Tübül sıvısı, distal tübüller ve toplayıcı tübüllerde, sodyum klorürün geriemiimi nedeniyle ve ADH düzeyleri çok düşük olduğu zaman da suyun geri emilememesi nedeniyle daha fazla seyreltilir. Su geri emiliminin olmaması ve çözünmüş madde geriemiiliminin devam etmesi büyük hacimler halinde seyreltik idrar oluşumuna yol açar (sayısal değerler, litrede mOsm'dür).

kolundan yukarı distal tübülün başlangıç kısmına doğru akarken ozmolaritesi gittikçe azalarak distal tübülün başlangıç kısmına girdiği andan itibaren 100 mOsm/L olur. *Sonuç olarak, ADH olsun veya olmasın distal tübül bölümünün başlangıç kısmından ayrılan sıvı plazma ozmolaritesinin sadece 3'de 1'i kadar bir ozmolariteye sahiptir yani hipo-ozmotiktir.*

Distal ve Toplayıcı Tübüllerdeki Tübül Sıvısı ADH Yokluğunda Daha da Seyreltilir. Dilüe sıvı distal tübülün başlangıç kısmından distal kıvrımlı tübülün son kısmına doğru geçerken korteksteki toplayıcı kanal ve toplayıcı kanalda ilave bir sodyum klorür geri emilimi vardır. ADH yokluğunda, tübülün bu kısmı suya da geçirgen değildir ve erimiş maddelerin ilave olarak geriemiimi tübül sıvısının daha da seyreltilmesine, sıvı ozmolaritesinin 50 mOsm/L'ye kadar azalmasına neden olur. Suyun geri emilememesi ve devam eden çözünmüş madde geriemiimi büyük hacimlerde seyreltik idrar oluşumuna yol açar.

Özetlenirse, seyreltik idrar oluşturma mekanizması su geriemiilmezken tübül sisteminin distal bölümlerinden çözünmüş madde geriemiiliminin sürmesidir. Sağlıklı böbreklerde, Henle kıvrımının çıkan kolundan ve distal tübülün başlangıç kısmından ayrılan sıvı, ADH düzeyine bakılmaksızın her zaman seyreltikdir. ADH yokluğunda, distal tübülün sonu ve toplayıcı kanallarda idrar daha ileri düzeyde seyreltilir ve büyük hacimde seyreltilmiş idrar atılması gerçekleşir.

Böbrekler Konsantre İdrar Oluşturarak Suyun Vücutta Tutulmasını Sağlarlar

Böbreklerin plazmadan daha konsantre bir idrar oluşturma yeteneği, aralarında insanların da bulunduğu karada yaşayan memelilerin yaşamlarını sürdürebilmeleri için

şarttır. Su, akciğerlerde soluk verme havasında buharlaşma ile, gastrointestinal kanalda feçes ile, deride buharlaşma ve terleme ile ve böbreklerde idrarın çıkarılmasıyla sürekli olarak vücuttan kaybedilir. Sıvı alımı bu kaybı karşılamak için gereklidir, ancak böbreklerin idrarı konsantre ederek idrar hacmini azaltma yeteneği özellikle su alımının kısıtlı olduğu durumlarda, homeostazın korunması açısından gerekli sıvı alımını en aza indiren önemli bir işlevdir.

Vücutta bir su yetersizliği olduğu zaman, böbrekler su geri alımını artırıp idrar hacmini azaltırken, çözünmüş madde atımını sürdürerek konsantre bir idrar oluştururlar. İnsan böbreği maksimum olarak plazma ozmolaritesinin 4-5 katı olan 1200-1400 mOsm/L'ye kadar idrarı konsantre edebilirler.

Bazı çöl hayvanları, örneğin Avustralya zıplayan faresi (bir cins kanguru), idrarını 10.000 mOsm/L'ye kadar konsantre edebilir. Bu yetenek hayvanın su içmeksizin çölde yaşamasına izin verir; hayvanın ihtiyaç duyduğu su, alınan yiyeceklerden ve yiyeceklerin metabolizması sırasında vücutta üretilen sudan elde edilebilir. Sulu çevrelere adapte olan hayvanların, örneğin kunduzun, idrarı konsantre etme yeteneği çok azdır; kunduzlar idrarı sadece 500 mOsm/L'ye kadar konsantre edebilirler.

Zorunlu İdrar Hacmi

Böbreklerin idrarı en üst düzeyde konsantre edebilme yeteneği, vücutta alınan iyonların ve metabolizma artışı ürünlerin vücuttan atılması için gereken idrar hacminin ne kadar olacağını belirler. 70 kg ağırlığında normal bir insan her gün 600 mOsm kadar plazmada erimiş maddeyi dışarı atmak zorundadır. Eğer idrar konsantrasyon yeteneği en fazla 1200 mOsm/L ise, zorunlu idrar hacmi olarak adlandırılan, *atılması gereken en az idrar hacmi*, aşağıdaki gibi hesaplanabilir.

$$\frac{600 \text{ mOsm/gün}}{1200 \text{ mOsm/L}} = 0,5 \text{ L/gün}$$

İdrarla en az oranda sıvı hacim kaybı, içilecek su bulunmadığı durumlarda deriden, solunum yolundan ve gastrointestinal kanaldan olan su kayıpları ile birlikte vücutta oluşan dehidratasyona katkıda bulunur.

İnsan böbreğinin idrarı en çok 1200 mOsm/L'ye kadar konsantre edebilme yeteneğiyle sınırlı olması, bir kişi deniz suyu içtiğinde karşılaştığı ciddi derecedeki dehidratasyonun nedenidir. Çünkü, okyanus suyu ozmolaritesi 1000-1200 mOsm/L arasında olup, ortalama yüzde 3-3,5 düzeyinde sodyum klorür içerir. Konsantrasyonu 1200 mOsm/L olan bir deniz suyundan 1 litre içmek vücuda toplam olarak 1200 miliosmol sodyum klorür sağlayacaktır. Eğer idrarı konsantre edebilme derecesi en çok 1200 mOsm/L ise, 1200 mOsm'lik bir idrarı dışarı atmak için gereken idrar hacmi 1200 mOsm'ün 1200 mOsm/L'ye bölümü kadar yani, 1 litre olurdu. Öyleyse deniz suyu içilmesi neden dehidratasyona yol açar? Cevap şöyledir: Böbrekler sodyum klorürün dışında diğer çözünmüş maddeleri de özellikle üreyi atmak zorundadır. İdrar maksimum düzeyde konsantre edilirken ürenin idrar ozmolaritesine katkısı yaklaşık 600 mOsm/L'dir. Bundan dolayı, böbrekler tarafından atılabilen sodyum klorür konsantrasyonu en çok yaklaşık 600 mOsm/L'dir. Böylece, içilen her bir litre deniz suyu için, 600 mOsm/L diğer çözünmüş maddelere (örneğin, üre) ilaveten 1200 miliosmol sodyum klorürün vücuttan atılabilmesi için idrar hacminin en az 1,5 litre olması gerekirdi. Bu da içilen her

1 litre deniz suyu için, ilave 0,5 litre net sıvı kaybına neden olacaktır. Bu olay deniz suyu içen gemi kazası kurbanlarının içine düştüğü hızlı dehidratasyonu açıklamaktadır. Ancak, kazazedelerle birlikte batan gemideki Avustralya zıplayan çöl faresine, ne kadar deniz suyu içerse içsin, hiçbir şey olmayacaktır.

İdrarın Özgül Ağırlığı

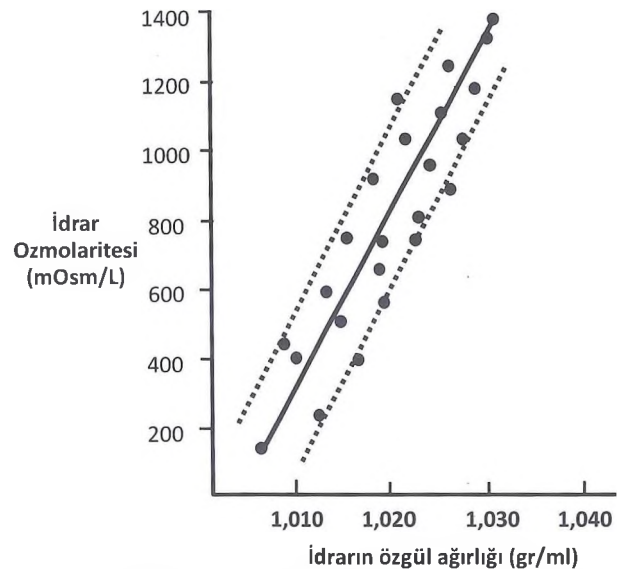
İdrarın *özümlü ağırlığı*, klinikte sıklıkla kabaca idrardaki solum konsantrasyonunu tanımlamak için kullanılır. İdrar konsantre oldukça idrarın özgül ağırlığı da artar. Çoğu durumda, idrarın özgül ağırlığındaki artış idrarın ozmolaritesindeki artışla doğrusal ilişki içindedir (Şekil 28-3). Ancak, idrar özgül ağırlığı belirli bir idrar hacmine karşılık gelen çözünmüş madde ağırlığının bir ölçüsüdür ve bundan dolayı çözünmüş madde moleküllerinin büyüklüğü ve sayısından etkilenir. Buna karşılık, ozmolarite belirli bir hacimdeki çözünmüş madde moleküllerinin sadece sayısını ifade eder.

İdrarın özgül ağırlığı genel olarak gram/ml olarak ifade edilir ve insanlarda 1,002 ile 1,028 gr/ml arasındadır ve idrarın ozmolaritesindeki her 35-40 mOsmol/L'lik artışa karşılık 0,001'lik artış gösterir. İdrarda önemli miktarda glikoz, tanı amaçlı radyokontrast madde veya bazı antibiyotikler gibi büyük moleküller bulunduğunda, özgül ağırlık ve ozmolarite arasındaki ilişki değişir. Bu durumlarda, idrarın ozmolaritesi normal olduğu halde idrarın özgül ağırlığı ölçümleri hatalı bir şekilde çok konsantre bir idrarmış gibi ölçülebilir.

Piyasada idrarın özgül ağırlığını yaklaşık olarak ölçen çubuklar bulunmaktadır; ancak çoğu laboratuvar özgül ağırlığı refraktometre ile ölçmektedir.

Konsantre İdrar Atılması İçin Gerekli Faktörler-Yüksek ADH Düzeyleri ve Hiperozmotik Böbrek Medullası

Konsantre bir idrar oluşturmak için gerekli faktörler şunlardır: (1) distal tübüllerin ve toplayıcı kanalların suya



Şekil 28-3 İdrarın özgül ağırlığı (gram/ml) ve ozmolaritesi arasındaki ilişki.

olan geçirgenliklerini artıran ve bu sayede bu tübül bölümlerine su geriemiilimini tercihli olarak sağlayan *yüksek ADH düzeyi* ve (2) yüksek ADH düzeyi varlığında su geriemiiliminin olması için gereken ozmotik ortamı sağlayan *böbreğin medullasının yüksek interstisyel sıvı ozmolaritesi*.

Normal olarak toplayıcı kanalların etrafını çevreleyen böbreğin medullasının interstisyumu çok hiperozmotiktir. Böylece, ADH düzeyleri yüksek olduğunda su, tübül zarından böbrek interstisyumu içine ozmoz yoluyla hareket eder; buradan da vaza rekta ile tekrar kana alınıp uzaklaştırılır. Böylece, idrarı konsantre edebilme gücü ADH düzeyi ve böbreğin medullasının hiperozmolarite derecesiyle sınırlıdır. ADH salgılanmasını kontrol eden faktörleri daha sonra tartışacağız, fakat şimdi böbreğin medullasının interstisyel sıvısını hiperozmotik yapan süreçleri inceleyelim. Bu işlem *zıt akım mekanizmasını* içerir.

Zıt akım mekanizması Henle kıvrımının özel anatomik düzenlenmesine ve böbreğin medullasının özelleşmiş peritübül kapillerleri olan vaza rekta sistemine dayalı bir mekanizmadır. İnsanlarda, nefronların yaklaşık yüzde 25'i, Henle kıvrımları ve vaza rektaları kortekse dönmenden önce medullanın derinlerine kadar inen *jukstamedüller nefronlardır*. Henle kıvrımlarının bazıları medulladan renal pelvise doğru uzanan renal papilla uçlarına kadar inerler. Henle'nin uzun kıvrımlarına paralel olarak vaza rekta da böbreğin korteksine dönmenden önce medullanın içlerine kadar uzanır. Son olarak, atılmadan önce hiperozmotik böbrek medullasına doğru idrarı taşıyan toplayıcı kanallar da zıt akım mekanizması içinde kritik bir rol oynarlar.

Zıt Akım Mekanizması Böbreğin Medullasının Interstisyumunun Hiperozmotik Olmasına Yol Açar

Vücudun hemen hemen tüm kısımlarında interstisyel sıvının ozmolaritesi plazma ozmolaritesine benzer olarak 300 mOsm/L kadardır (Bölüm 25'de tartışıldığı gibi, moleküller arası çekim ve itme gücü gözönüne alınarak *düzeltilmiş ozmolar aktivite* 282 mOsm/L civarındadır).

Böbreğin medullasındaki interstisyel sıvının ozmolaritesi çok daha yüksektir ve gittikçe artarak medullanın pelvik ucunda 1200-1400 mOsm/L'ye kadar ulaşır. Bu durum böbreğin medullasının interstisyumunda çözünmüş maddelerin sudan çok daha fazla biriktiğini ifade eder. Medullada yüksek çözünmüş madde konsantrasyonuna bir kez ulaşıldıktan sonra, bu durum medullada su ve çözünmüş maddelerin içeri ve dışarı akışları dengelenerek korunur.

Böbreğin medullası içinde yüksek çözünmüş madde konsantrasyonunun oluşturulmasına katkıda bulunan başlıca faktörler aşağıda sıralanmıştır:

1. Sodyumun aktif taşınma ile, potasyum, klorür ve diğer iyonların birlikte-taşınma ile Henle kıvrımının çıkan kolunun kalın kısmından dışarıya medullanın interstisyumuna taşınması
2. İyonların aktif taşınma ile toplayıcı kanallardan medullanın interstisyumuna taşınması
3. Ürenin kolaylaştırılmış difüzyon ile iç medullanın toplayıcı kanallarından medullanın interstisyumuna taşınması
4. Medullanın tübüllerinden medullanın interstisyumuna geriemiilen çözünmüş maddelere oranla çok daha az miktarda su difüzyonu olması.

Böbreğin Medullasında Çözünmüş Maddelerin Tutulmasını Sağlayan Henle Kıvrımının Özellikleri. Henle kıvrımının taşınma karakteristikleri proksimal tübüller, distal tübüller, korteksteki toplayıcı tübüller ve iç medulladaki toplayıcı kanallarını özellikleriyle birlikte Tablo 28-1'de özetlenmiştir.

Yüksek medulla ozmolaritesinin en önemli nedeni Henle kıvrımının çıkan kalm kolundan sodyumun aktif olarak; potasyum, klorür ve diğer iyonların da birlikte-taşınma yoluyla interstisyum içine taşınmasıdır. Bu pompa interstisyel sıvı ve tübül lümeni arasında 200 miliozmol kadar bir konsantrasyon farkı oluşturabilir. Çünkü çıkan kalın kol suyu hemen hemen hiç geçirmediği için çözünmüş maddelerin interstisyum içine pompalanması-

Tablo 28-1 Tübül Özelliklerinin Özeti-İdrarın Konsantrasyonu

	Geçirgenlik			
	Aktif NaCl Taşınması	H ₂ O	NaCl	Üre
Proksimal tübül	++	++	+	+
İnen ince kol	0	++	+	+
Çıkan ince kol	0	0	+	+
Çıkan kalın kol	++	0	0	0
Distal tübül	+	+ADH	0	0
Korteksin toplayıcı tübülü	+	+ADH	0	0
İç medullanın toplayıcı kanalı	+	+ADH	0	++ADH

0, minimal düzeyde aktif taşınma veya geçirgenlik; + orta derecede aktif taşınma veya geçirgenlik; ++ yüksek düzeyde aktif taşınma veya geçirgenlik; +ADH, su veya üre geçirgenliği ADH ile artar.

na ozmotik su akışı eşlik etmez. Böylece, çıkan kalın koldan dışarı sodyum ve diğer iyonların aktif taşınması, sudan çok daha fazla çözünmüş maddelerin böbrek medulla interstisyumuna ilave olmasına neden olur. Henle kıvrımının suya da geçirgen olmayan çıkan ince kolunda böbreğin medullasının interstisyumunda çözünmüş madde konsantrasyonunu daha da yükselten bir miktar pasif sodyum klorür geriemiimi de vardır.

Çıkan kolun aksine, Henle kıvrımının inen kolu suya çok geçirgendir ve tübül sıvısının ozmolaritesi böbreğin medullasının ozmolaritesiyle hızlı bir şekilde eşitlenir. Bundan dolayı, Henle kıvrımının inen kolundan interstisyum içine su difüzyonla dışarı itilir ve tübül sıvısının ozmolaritesi Henle kıvrımının ucuna doğru aktıkça kademeli olarak yükselir.

Böbreğin Medullasının İnterstisyumunun Hiperotomik Olmasına Yol Açan Basamaklar. Henle kıvrımının bu özelliklerini akılda tutarak, şimdi böbreğin medullasının nasıl hiperotomik olduğunu tartışalım. İlk olarak, Henle kıvrımını dolduran sıvının proksimal tübülünden ayrılan 300 mOsm/L konsantrasyonlu sıvının aynı olduğu kabul edelim (Şekil 28-3, basamak 1). Daha sonra, Henle kıvrımının çıkan kalın kolundaki aktif iyon pompası tübül içindeki sıvının konsantrasyonunu azaltır ve interstisyel sıvı konsantrasyonunu yükseltir; bu pompa tübül sıvısı ve interstisyel sıvı arasında 200 mOsm/L'lik konsantrasyon farkı oluşturur (basamak 2). Farkın sınırı 200 mOsm/L kadardır, çünkü 200 mOsm/L'lik konsantrasyon farkına ulaşıldığı zaman, iyonların paraselüler yolla tübül içine geri difüzyonu iyonların lümen dışına taşınmasını dengeler.

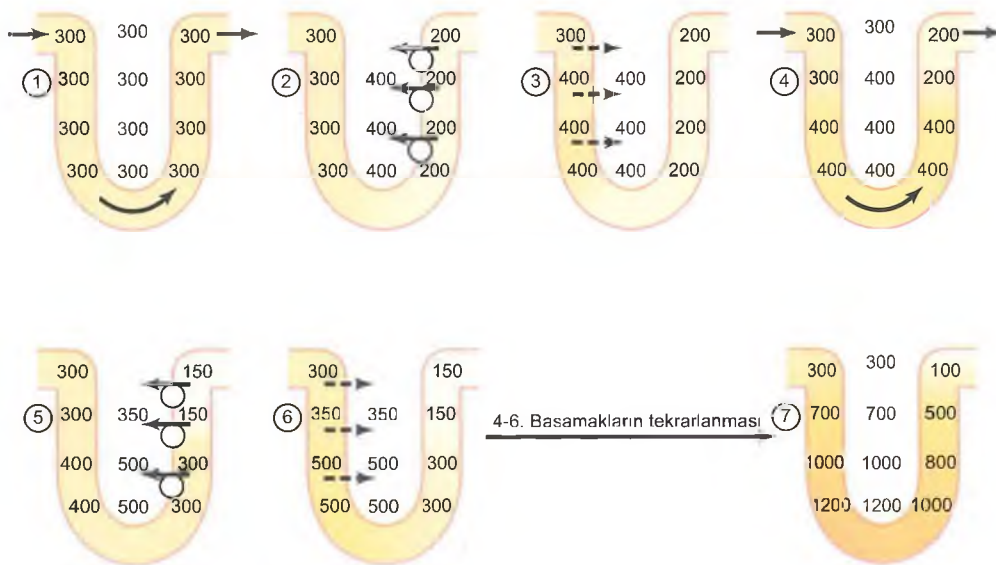
Üçüncü basamakta, Henle kıvrımının inen kolunda, tübül sıvısı ve interstisyel sıvı hızla ozmotik eşitliğe ulaşırlar; çünkü su inen koldan dışarıya ozmoz ile çıkar. İyonların, Henle kıvrımının çıkan kalın kolundan dışarı

taşınmasının devam etmesi nedeniyle ozmolarite 400 mOsm/L'de korunur. Böylece, çıkan kalın koldan sodyumun aktif taşınma ile dışarı taşınması sadece 200 mOsm/L'lik bir konsantrasyon farkı oluşturabilir. Bu zıt akımla başarılabilen değerden çok daha azdır.

Dördüncü basamak, sıvının proksimal tübülünden Henle kıvrımının içine akmasıdır. Bu daha önce inen koldan oluşturulan hiperotomik sıvının çıkan kolun içine alınmasına neden olur. Bu sıvı çıkan kolun içine girer girmez, ilave iyonlar geride suyu bırakarak interstisyel sıvı ozmolaritesi 500 mOsm/L'ye yükselinceye ve 200 mOsm/L'lik bir fark oluşuncaya kadar interstisyuma pompalanır (basamak 5). Daha sonra bir kez daha, inen koldaki sıvı hiperotomik medullanın interstisyel sıvısıyla eşitliğe ulaşır (basamak 6) ve hiperotomik tübül sıvısı Henle kıvrımının inen kolundan çıkan kol içine akarken çözünmüş maddeler sürekli olarak tübül dışına pompalanmaya ve medullanın interstisyumu içinde biriktirmeye devam eder.

Bu basamaklar defalarca tekrarlandığında, net etki, sudan çok daha fazla çözünmüş maddenin artarak medulla-ya geçişidir. Yeterli zaman dilimi içinde, *bu işlem giderek çözünmüş maddeleri medullada tutar ve Henle kıvrımının çıkan kalın kolundan dışarı iyonların aktif pompalanması ile oluşturulan konsantrasyon farkını çoğaltarak sonuçta interstisyel sıvı ozmolaritesini, basamak 7'de gösterildiği gibi 1200-1400 mOsm/L'ye yükseltir.*

Böylece, Henle kıvrımının çıkan kalın kolu tarafından sodyum klorürün tekrar tekrar geriemiimi ve Henle kıvrımı içine proksimal tübülünden yeni sodyum klorürün sürekli içeriye akışı *zıt-akım çoğaltıcı* olarak adlandırılır. Henle kıvrımının çıkan kolundan sodyum klorür geriemiimi sürekli yeni gelen sodyum klorür ilavesiyle sürdürülür, böylece medullanın interstisyumunda sodyum klorür konsantrasyonu "çoğaltılır".



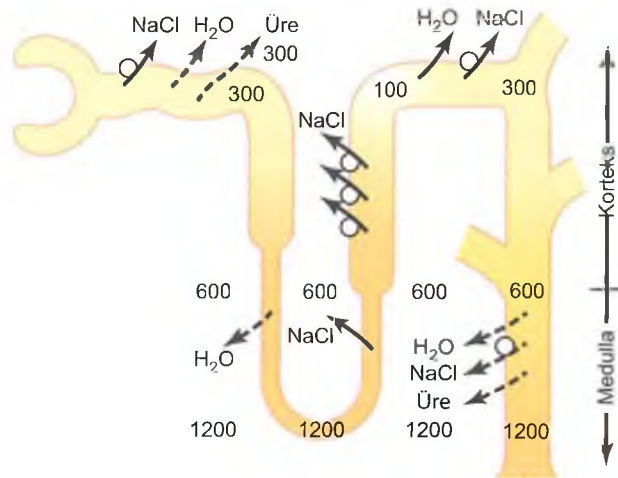
Şekil 28-4 Böbreğin medullasının hiperotomik hale getirilmesinde Henle kıvrımındaki zıt-akım çoğaltıcı sistem (Sayısal değerlerin birimi litrede mOsm'dür).

Konsantre İdrar Atılmasında Distal Tübülün ve Toplayıcı Kanalların Rolü

Tübül sıvısı Henle kıvrımından ayrılıp böbreğin korteksindeki distal kıvrımlı tübül içine aktığı sırada ozmolaritesi yalnızca 100 mOsm/L kadar olup seyreltiktir (Şekil 28-5). Distal tübülün başlangıç kısmı, tübül sıvısını daha fazla seyreltir; çünkü bu bölümde de Henle kıvrımının çıkan kolunda olduğu gibi, sodyum klorür tübül dışına aktif olarak taşınır, fakat görece olarak suya geçirgen değildir.

Sıvı korteksteki toplayıcı tübül içine akarken geri-emilen su miktarı özellikle ADH'nın plazma konsantrasyonuna bağlıdır. ADH yokluğunda, bu bölüm suya hemen hemen hiç geçirgen değildir ve su geri-emilemez, fakat çözünmüş maddelerin geri-emilimi devam eder ve idrar daha fazla seyreltilir. ADH konsantrasyonu yüksek olduğu zaman, korteksteki toplayıcı tübül suya oldukça geçirgendir. Böylece, büyük miktarlarda su tübülden kortekste interstisyumun içine geri-emilir ve buradan da hızla peritübül kapillerleri tarafından uzaklaştırılır. *Bu büyük miktarlarda suyun böbreğin medullası yerine kortekste geri-emilmesi, yüksek medulla interstisyel sıvı ozmolaritesinin korunmasına yardım eder.*

Tübül sıvısı medulladaki toplayıcı kanallar boyunca akarken, tübül sıvısından interstisyumun içine su geri-emilimi olur; ancak toplam su miktarı korteksin interstisyumuna geçen su ile karşılaştırıldığında daha azdır. Geri-emilen su, vaza rekta tarafından hızla venöz kana taşınarak uzaklaştırılır. ADH yüksek seviyelerde olduğu zaman, toplayıcı kanallar suya geçirgenlik kazanırlar. Böylece, toplayıcı kanalların sonundaki sıvı böbreğin medullasının interstisyel sıvısıyla aynı ozmolariteye -1200 mOsm/L kadar- (Bkz. Şekil 28-4) çıkar. Dolayısıyla, mümkün olduğu kadar çok su geri-emilimi sayesinde böbrekler konsantre



Şekil 28-5 Antidiüretik hormon (ADH) düzeyleri yüksek olduğu zaman konsantre idrar oluşumu. Henle kıvrımını terkeden sıvının seyreltik olduğuna fakat distal tübüllerden ve toplayıcı tübüllerden suyun emilirken konsantre edildiğine dikkat ediniz. Yüksek ADH düzeylerinde, idrarın ozmolaritesi, böbreğin medullasının papilladaki interstisyel sıvısının 1200 mOsm/L kadar olan ozmolaritesi ile aynıdır (Sayısal değerler litrede mOsm'dür).

idrar oluştururlar. Bu sayede, su hücre dışı sıvıya geri kazandırılır ve vücut su eksikliğini kompanse ederken idrarla çözünmüş maddelerin atılması da normal miktarlarda tutulur.

Üre Böbreğin Medullasındaki İnterstisyumun Hiperozmotik Olmasına ve Konsantre İdrar Oluşumuna Katkıda Bulunur

Buraya kadar, sadece sodyum klorürün hiperozmotik böbreğin medullasının interstisyumuna katkısını düşündük. Ancak, böbrek çok konsantre bir idrar oluşturduğu zaman üre renal medulla interstisyum ozmolaritesine yüzde 40-50 oranında (500-600 mOsm/L) katkıda bulunur. Sodyum klorürden farklı olarak, üre tübülden pasif olarak geri-emilir. Su eksikliğinde ve ADH'nın kan konsantrasyonu yüksek olduğu zaman, büyük miktarlarda üre iç medullanın toplayıcı kanallarından interstisyum içine pasif olarak geri-emilir.

Ürenin böbrek medullasına geri-emilim mekanizması aşağıdaki gibidir: Su Henle kıvrımının çıkan kolundan yukarı distal tübül içine ve korteksin toplayıcı tübüllerine geçerken çok az üre geri-emilir; çünkü bu bölümler üreye geçirgen değildir (Bkz. Tablo 28-1). Yüksek ADH konsantrasyonlarında, su korteksin toplayıcı tübülünden hızla geri-emilir ve üre konsantrasyonu tübül içinde hızla artar; çünkü tübülün bu bölümü üreye çok geçirgen değildir.

Tübül sıvısı iç medullanın toplayıcı kanalları içine akarken, su geri-emilimi devam eder, bu durum sıvıda daha da yüksek konsantrasyonda üre birikimine sebep olur. İç medullanın toplayıcı kanalındaki tübül sıvısında bulunan ürenin bu yüksek konsantrasyonu büyük miktarlarda ürenin tübül dışına, böbreğin interstisyumuna doğru difüzyonuna neden olur. Bu difüzyon özgül *üre taşıyıcıları*, *UT-A1* ve *UT-A3* tarafından oldukça kolaylaştırılır. Bu üre taşıyıcılarından *UT-A3*, ADH tarafından aktive edilir ve ADH seviyeleri yükseldikçe iç medullanın toplayıcı kanalları dışına üre taşınmasını daha da artırır. Üre ve suyun aynı anda iç medullanın toplayıcı kanallarının dışına hareketi ürenin geri-emilimine karşın, tübül sıvısında ve sonuçta idrarda yüksek bir üre konsantrasyonunun korunmasını sağlar.

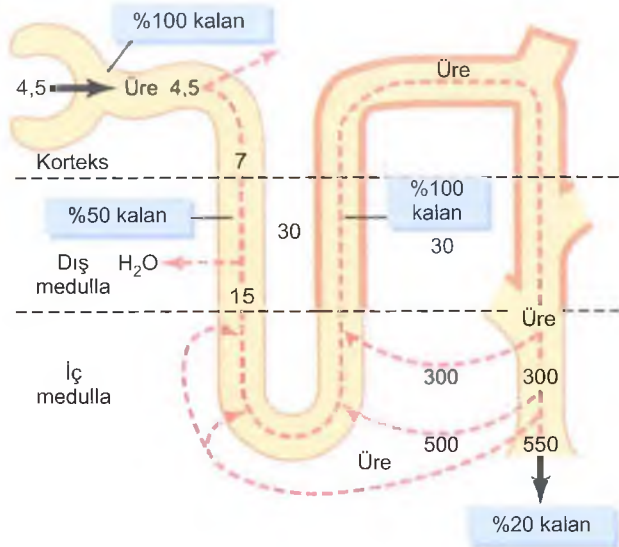
Ürenin, idrarın yoğunlaşmasına önemli ölçüde katkıda bulunduğu, ürenin nitrojenli atık ürün olarak bol miktarda olduğu fazla proteinli diyetle beslenen kişilerde, protein alımı ve üre üretimi daha düşük olan kişilere göre idrarın çok daha iyi konsantre edilebildiğinin gösterilmesiyle kanıtlanmıştır. Malnütrisyon medullanın interstisyumunda düşük bir üre konsantrasyonuna yol açar ve bu durum idrarı konsantre edebilme yeteneğinde önemli düzeyde yetersizliğe yol açar.

Ürenin Toplayıcı Kanaldan Henle Kıvrımına Yeniden Dolaşımı Böbreğin Medullasının Hiperozmotik Olmasına Katkıda Bulunur. Sağlıklı bir kişi genel olarak filtre edilen üre yükünün yüzde 20 ile 50 kadarını idrarla dışarı atar. Genelde, üre atılma hızı başlıca iki faktör tarafından belirlenir: (1) Plazmadaki üre konsantrasyonu ve (2) glomerül filtrasyon hızı (GFR). GFR'de büyük azalma görülen

böbrek hastalarında, plazma üre konsantrasyonu önemli düzeyde artar; GFR'deki düşmeye rağmen, filtre edilen üre yükü ve idrarla üre atılma hızı normal seviyesine (üre üretim hızına eşittir) döner.

Proksimal tübülde filtre edilen ürenin yüzde 40-50'si geri emilir ancak tübül sıvısının üre konsantrasyonu yine de artar; çünkü üre su kadar kolay geçemez. Tübül sıvısı Henle kıvrımının ince bölümleri içine akarken üre konsantrasyonu artmaya devam eder. Bu hem Henle kıvrımının inen kolundan su geri emilimi nedeniyle ve hem de medullanın interstisyumundan Henle kıvrımının ince kolu içine bir miktar üre *sekresyonu* sonucu ortaya çıkar (Şekil 28-6). Henle kıvrımının ince kolu içine ürenin pasif sekresyonu üre taşıyıcısı *UT-A2* tarafından kolaylaştırılır.

Henle kıvrımının kalın kolu, distal tübül ve korteksteki toplayıcı tübülün hepsi üreye geçirgen değildir ve bu tübül bölümlerinde çok az üre geri emilimi gerçekleşir. Böbrek konsantre bir idrar oluşturduğu ve yüksek düzeylerde ADH bulunduğu zaman, korteksteki toplayıcı tübül ve distal tübülden su geri emilimi ürenin tübül sıvısındaki konsantrasyonunu daha da yükseltir. Bu üre iç medulla toplayıcı kanallarına akarken, tübül sıvısında üre konsantrasyonunun yüksek olması ve özgül üre taşıyıcıları sayesinde ürenin medullanın interstisyumu içine difüze olması sağlanır. Medullanın interstisyumu içine geçen ürenin bir kısmı, sonunda Henle kıvrımının ince koluna difüze olur ve daha sonra Henle kıvrımının çıkan kolundan yukarı distal tübüle, korteksteki toplayıcı tü-



Şekil 28-6 Medullanın toplayıcı kanalından interstiyel sıvıya emilen ürenin tekrar dolaşımı. Bu üre daha sonra Henle kıvrımına, oradan distal tübüle ve sonunda tekrar toplayıcı kanala geçer. Ürenin tekrar dolaşımı böbreğin medullasında ürenin tutulmasına yardım eder ve hiperozmolaritesine katkıda bulunur. Henle kıvrımı çıkan kalın kolundan medullanın toplayıcı kanallarına giden *kalın koyu çizgiler*, bu bölümlerin üreye çok geçirgen olmadıklarını işaret etmektedir (Sayısal değerler büyük miktarlarda ADH bulunduğu zaman, antidiürez sırasında mOsm/L cinsinden üre değerleridir. Filtrasyon sonrası tübüllerde kalan üre yüzdeleri mavi kutularda gösterilmiştir).

büliden tekrar aşağı medullanın toplayıcı kanalı içine geri döner. Bu yolla, üre idrarla dışarı atılmadan önce tübül sisteminin bu terminal parçalarında birkaç kez dolaştırılır. Üre döngüsünün her seferinde, üre daha yüksek bir konsantrasyona ulaştırılır.

Ürenin tekrar dolaşımı böbreğin medullasının hiperozmotik olması için ek bir mekanizma sağlar. Çünkü üre böbrekler tarafından atılması gereken en bol bulunan atık ürünlerdendir ve ürenin idrarla atılmadan önce idrarın konsantrasyonuna katılma mekanizması suyun kısıtlı olduğu durumlarda vücut sıvısının korunması açısından büyük önem taşır.

Vücutta aşırı su bulunduğu zaman, idrar akım hızı genellikle artar ve bu da iç medullanın toplayıcı kanallarındaki üre konsantrasyonunu azaltarak medullada interstisyuma daha az üre difüzyonuna neden olur. Vücutta aşırı su bulunduğu zaman ADH seviyeleri de azalır ve bu durumda iç medullanın toplayıcı kanallarının hem suya hem de üreye olan geçirgenliği azalır ve böylece idrarla daha çok üre atılır.

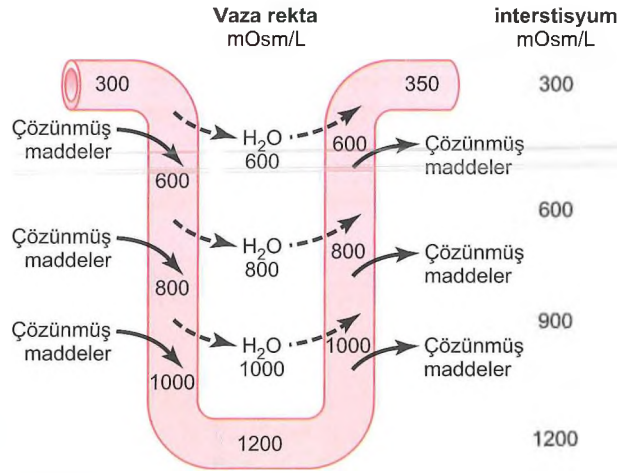
Vaza Rektadaki Zıt Akım Değişimi Böbreğin Medullasının Hiperozmolaritesini Korur

Böbreğin medullasına kan akımı böbreğin bu parçasındaki hücrelerin metabolik ihtiyaçlarını karşılamak için sağlanmak zorundadır. Medullaya ait özel bir kan akım sistemi olmasaydı, zıt-akım çoğaltıcı sistemi tarafından böbreğin medullası içine pompalanan çözünmüş katı maddeler hızla ortamdaki uzaklaştırılır ve medullanın hiperozmolaritesi bozulurdu.

Böbreğin medullasında kan akımının yüksek çözünmüş madde konsantrasyonlarının korunmasına katkıda bulunan iki önemli özelliği vardır:

1. *Medullada kan akımı düşüktür*, toplam böbrek kan akımının yüzde 5'inden azını oluşturur. Bu yavaş kan akımı dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılamak için yeterlidir, fakat medullanın interstisyumundan çözünmüş madde kaybını en aza indirmeye de yardım eder.
2. *Vaza rekta, zıt-akım değişim sistemi olarak çalışır*, medullanın interstisyumundan solütlerin uzaklaştırılmasını en aza indirir.

Zıt-akım değişim mekanizması aşağıdaki gibi çalışır (Şekil 28-7): Kan, böbreğin medullası ile korteksi arasındaki sınırdan, vaza rekta yoluyla medullaya girer ve çıkar. Vaza rekta, diğer kapillerler gibi, plazma proteinleri hariç, kandaki çözünmüş maddelere çok geçirgendir. Kan medullanın içinden papillaya doğru inerken kısmen interstisyumdan çözünmüş madde girişi yoluyla ve kısmen de interstisyum içine su kaybı yoluyla gittikçe artan derecede konsantre edilir. Kan vaza rektanın uçlarına ulaştığı zaman, tıpkı medullanın interstisyumunda olduğu gibi yaklaşık 1200 mOsm/L'lik bir konsantrasyona sahiptir. Kan kortekse doğru geri çıkarken, gerek çözünmüş maddelerin medullanın interstisyumu içine geri difüzyonu ve gerekse suyun vaza rekta içine hareketi ile gittikçe seyretilmiş olur.



Şekil 28-7 Vaza rektada zıt-akım değişimi. Vaza rektanın inen kolundan aşağıya akan plazma, suyun kandan dışarı difüzyonu ve çözünmüş maddelerin böbreğin interstisyel sıvısından kana doğru difüzyonu nedeniyle daha hiperozmotik olur. Vaza rektanın çıkan kolunda, çözünmüş interstisyel sıvı içine, su da vaza rektaya içine geri difüzyona uğrar. Şeklin sağ tarafında gösterildiği gibi, vaza rektanın U şeklinde kapillerleri olmasaydı büyük miktarlarda çözünmüş madde böbrek medullasından kaybedilebilirdi (sayısal değerler litrede mOsm'dür).

Vaza rekta boyunca büyük miktarlarda sıvı ve çözünmüş madde değişimi olmasına rağmen, zıt-akım değiştiricisi olarak hareket eden vaza rekta kapillerlerinin U şekli nedeniyle, böbreğin medullasının her seviyesinde interstisyel sıvı konsantrasyonu çok az seyreltilir. Böylece, vaza rekta medullanın hiperozmolaritesini yaratmaz; ancak medullanın hiperozmolaritesinin bozulmasını önler.

Vaza rekta damarlarının U şeklindeki yapısı interstisyumdan çözünmüş madde kaybını en aza indirir, ancak bu kapillerlerde geriemişime yardım eden kolloid ozmotik ve hidrostatik basınçların bilinen etkisiyle kan içine sıvı ve çözünmüş maddelerin toplu halde akışını önlemez. Böylece, normal koşullar altında, vaza rekta sadece medullanın tübül-

lerinden geriemişildiği kadar suyu ve çözünmüş maddeyi taşıyarak uzaklaştırır ve zıt-akım mekanizması tarafından oluşturulan yüksek çözünmüş madde konsantrasyonu korunur.

Medullada Kan Akımı Artışı İdrarı Konsantre Etme Yeteneğini Azaltır. Bazı vazodilatörler böbrek medullasının kan akımını oldukça artırabilirler. Bu sayede medulladan çözünmüş bir kısmını "yıkayarak" uzaklaştırırlar ve maksimum idrar konsantrasyon kapasitesini düşürürler. Kan basıncındaki büyük artışlar böbreğin medullasındaki kan akımını böbreğin diğer bölgelerinden çok daha fazla oranlarda artırır ve hiperozmotik interstisyumun bozulmasına yol açarak idrarın konsantre edilme derecesini düşürürler. Yukarıda tartışıldığı gibi, böbreğin maksimum idrar konsantre edebilme yeteneği sadece ADH düzeyi tarafından değil medulladaki interstisyel sıvı ozmolaritesi tarafından da belirlenir. ADH'nin en üst düzeylerinde bile, eğer medullanın kan akımı medulladaki hiperozmolariteyi azaltacak derece artmışsa, idrarı konsantre etme kapasitesi düşer.

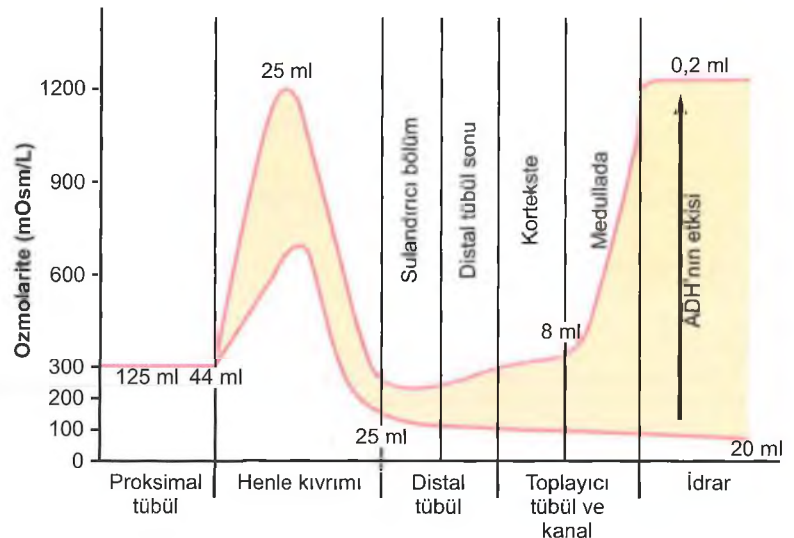
İdrarı Konsantre Etme Mekanizması ve Tübüllerin Farklı Bölümlerinde Ozmolarite Değişikliklerinin Özeti

Nefronun farklı bölümlerinden geçerken tübül sıvısı hacmindeki ve ozmolaritesindeki değişiklikler Şekil 28-8'de gösterilmiştir.

Proksimal Tübül. Filtre edilen elektrolitlerin yüzde 65 kadarı proksimal tübülde geriemişir. Ancak, proksimal tübül zarı suya oldukça geçirgendir. Böylece ne zaman çözünmüş maddeler geriemişime uğrasa, su da ozmoz yoluyla tübül zarından içeri difüze olur. Bu nedenle, sıvı ozmolaritesi aynen glomerül filtratında olduğu gibi 300 mOsm/L civarında kalır.

Henle Kıvrımının İnen Kolu. Sıvı Henle kıvrımının inen kolundan aşağı akarken, su medullanın içine emilir.

Şekil 28-8 Yüksek antidiüretik hormon (ADH) düzeyleri varlığında ve ADH yokluğunda, tübül sıvısı farklı tübül bölümlerinde ilerlerken ozmolaritesinde olan değişiklikler (Sayısal değerler dakikada mililitre cinsinden yaklaşık hacimleri veya farklı tübül bölümleri boyunca akan sıvının mOsm/L cinsinden ozmolarite değerlerini göstermektedir).



İnen kol suya yüksek derecede geçirgen fakat sodyum klorür ve üreye çok az geçirgendir. Bu nedenle, inen kıvrım içindeki sıvının ozmolaritesi kan ADH konsantrasyonu yüksek olduğu zaman, giderek artarak interstisyel sıvının ozmolaritesi olan 1200 mOsm/L'ye kadar çıkar.

Düşük ADH konsantrasyonlarında sulu bir idrar oluşturulurken, medullanın interstisyel ozmolaritesi 1200 mOsm/L'den daha azdır; sonuç olarak, inen kolun tübül sıvısının ozmolaritesi de daha az konsantredir. Bu durum ADH seviyeleri düşük iken ve böbrek büyük hacimde seyreltik idrar oluştururken toplayıcı kanallardan medulla interstisyumuna ürenin kısmen daha az emilmesinden kaynaklanır.

Henle'nin Çıkan İnce Kolu. Henle'nin çıkan ince kolu aslında suya geçirgen değildir fakat bir miktar sodyum klorür geriemiimi olur. Henle'nin inen kolunda suyun uzaklaştırılmasına bağlı olarak tübül sıvısında sodyum klorür konsantrasyonunun yüksek olması nedeniyle, çıkan ince koldan medullanın interstisyumuna bir miktar sodyum klorür pasif difüzyonu görülür. Böylece, sodyum klorürün tübül dışına difüzyonu ve suyun tübül içinde kalması tübül sıvısını gittikçe seyreltir.

Toplayıcı kanallardan medullanın interstisyumuna emilen bir kısım üre de çıkan kola difüze olur. Böylece tübül sistemine geri döner ve böbreğin medullasından ürenin uzaklaştırılmasını önlemeye yardım eder. Bu *üre geri-dönüşümü* böbreğin medullasının hiperozmotik olmasına katkıda bulunan ilave bir mekanizmadır.

Henle'nin Çıkan Kalın Kolu. Henle'nin çıkan kolunun kalın parçası suyu hemen hemen hiç geçirmez, fakat büyük miktarlarda sodyum, klorür, potasyum ve diğer iyonlar tübülünden medullanın interstisyumuna aktif olarak taşınır. Bu nedenle, Henle kıvrımının çıkan kalın kolundaki sıvı çok seyreltik ve konsantrasyonu 100 mOsm/L'ye kadar düşer.

Distal Tübülün Başlangıç Kısmı. Distal tübülün başlangıç kısmı, Henle'nin çıkan kalın kolununkine benzer özellikler taşır. Su tübül içinde kalırken çözünmüş maddeler geriemiilir ve tübül sıvısını yaklaşık 50 mOsm/L'ye kadar daha da seyreltir.

Distal Tübülün Son Kısmı ve Korteksteki Toplayıcı Tübüller. Distal tübülün son kısmında ve korteksteki toplayıcı tübüllerde sıvının ozmolaritesi, ADH seviyelerine bağlıdır. ADH'nın yüksek düzeylerinde, bu tübüller suya yüksek derecede geçirgendir, böylece büyük miktarlarda suyun geriemiilmesi sağlanır. Ancak, nefronun bu parçasında üre geçirgenliği çok olmadığından suyun emilmesi, üre konsantrasyonunda artış ile sonuçlanır. Bu durum

distal tübül ve toplayıcı tübüle iletilen ürenin çoğunun iç medullanın toplayıcı kanallarına geçmesine izin verir ve buradan üre ya geriemiilir ya da idrarla dışarı atılır. ADH yokluğunda, distal tübülün son kısmında ve korteksteki toplayıcı tübülde çok az su geriemiilir. Bu nedenle, bu bölümlerde iyonların sürekli aktif geriemiilimi sonucu ozmolarite daha da azalır.

İç Medullanın Toplayıcı Kanalları. İç medullanın toplayıcı kanallarındaki sıvının konsantrasyonu (1) ADH ve (2) zıt-akım mekanizması tarafından oluşturulan medulla interstisyumunun ozmolaritesine bağlıdır. Büyük miktarlarda ADH varlığında, bu kanallar suya oldukça geçirgendir ve tübül sıvısının ozmotik basıncı, medullanın interstisyumunun ozmotik basıncına eşitleninceye kadar (1200-1400 mOsm/L) su, tübülünden interstisyuma difüze olur. Böylece, ADH düzeyleri yüksek olduğu zaman, küçük hacimde konsantre bir idrar üretilir. Su geriemiilimi tübül sıvısında üre konsantrasyonunu artırdığı için ve iç medullanın toplayıcı kanalları difüzyonu kolaylaştıran özgül üre taşıyıcılarına sahip oldukları için, kanallardaki yüksek derecede konsantre ürenin çoğu tübül lümeninin dışına medullanın interstisyumuna difüze olur. Ürenin böbreğin medullasındaki bu emilimi, medullanın interstisyumunun yüksek ozmolaritesine ve böbreğin yüksek derecede konsantre edebilme yeteneğine katkıda bulunur.

Bu tartışmada açıkça anlaşılamayan düşündürücü birkaç önemli nokta vardır. Birincisi, sodyum klorür medulla interstisyumunun hiperozmolaritesine katkıda bulunan başlıca çözünmüş maddelerden biri olmasına rağmen, *böbrek, ihtiyaç duyulduğu zaman, çok az sodyum klorür içeren oldukça konsantre idrar çıkartabilir.* Bu koşullarda idrarın hiperozmolaritesi diğer çözünmüş maddelerin konsantrasyonlarının, özellikle üre gibi atık ürünlerin yüksek olmasına bağlıdır. Düşük sodyum alımıyla ilişkili dehidratasyon buna bir örnektir. Bölüm 29'da tartışıldığı gibi, düşük sodyum alımı anjiyotensin II ve aldosteron hormonlarının yapımını artırır. Bu iki hormon birlikte tübüllerden sadece sodyum geriemiilimine neden olurken, üre ve diğer çözünmüş maddeleri tübülde bırakarak yüksek derecede konsantre bir idrar oluşmasını sağlar.

İkinci olarak, *sodyumun atılmasını artırmadan çok miktarda seyreltik idrar atılabilir.* Bu durum ADH sekresyonunu azaltarak başarılabilir; böylece daha ileri distal tübül bölümlerinde sodyumun geriemiiliminde önemli bir değişiklik olmaksızın suyun geriemiilimi azaltılır.

Son olarak, böbreğin maksimum konsantre etme gücünün ve atılması gereken çözünmüş madde miktarının belirlendiği *zorunlu bir idrar hacmi* vardır. Bu nedenle, eğer büyük miktarlarda çözünmüş madde atılması gerekli ise, bu maddelerin atılması en düşük miktardaki suyla birlikte olmak zorundadır. Örneğin, eğer her gün 600 mOsm/L'lik çözünmüş madde atılması şartsa ve maksimum idrar konsantre etme yeteneği 1200 mOsm/L ise, *en az 0,5 litre idrar* gereklidir.

Böbreklerde İdrarın Yoğunlaştırılmasının ve Seyreltilmesinin Hesaplanması: “Serbest Su” ve Ozmolar Klirensler

İdrarın yoğunlaştırılma veya seyreltilme işlemleri böbreklerin suyu ve çözünmüş maddeleri bir dereceye kadar birbirinden bağımsız atmasını gerektirir. İdrar seyreltildiği zaman, çözünmüş maddelerden daha fazla su atılır. Bunun aksine, idrar yoğunlaştırıldığı zaman çözünmüş maddeler sudan daha fazla atılırlar.

Kandan çözünmüş maddeler klirensi *ozmolar klirens* (C_{osm}) olarak ifade edilebilir; bu bir dakikada erimiş maddelerden temizlenen plazma hacmidir. Her bir maddenin klirensi aynı yolla hesaplanabilir.

$$C_{osm} = \frac{U_{osm} \times V}{P_{osm}}$$

U_{osm} , idrar ozmolaritesi; V , idrar akım hızı ve P_{osm} plazma ozmolaritesidir. Örneğin, eğer plazma ozmolaritesi 300 mOsm/L; idrar ozmolaritesi 600 mOsm/L ve idrar akım hızı 1 ml/dak (0,001 L/dak) ise ozmolar idrar atılma hızı 0,6 mOsm/dak (600 mOsm/L x 0,001 L/dak) ve ozmolar klirens 0,6 mOsm/dak bölü 300 mOsm/L ya da 0,002 L/dak (2,0 ml/dak)’dır. Bu her bir dakikada 2 ml plazmanın sıvıda çözünmüş maddelerden temizlenmesi demektir.

“Serbest-Su Klirensi” Kavramı Kullanılarak İdrarla Atılan Çözünmüş Maddelerin ve Suyun Görece Hızları Tayin Edilebilir
Serbest-su klirensi (C_{H_2O}) su atılma hızı (idrar akım hızı) ve ozmolar klirens arasındaki fark olarak hesaplanabilir:

$$C_{H_2O} = V - C_{osm} = V - \frac{(U_{osm} \times V)}{(P_{osm})}$$

Böylece, serbest-su klirens hızı, böbrekler tarafından çözünmüş maddelerden temizlenen suyun atılma hızını temsil eder. Serbest-su klirensi pozitif olduğu zaman, aşırı su böbrekler tarafından idrarla atılmaktadır; serbest-su klirensi negatif olduğu zaman, erimiş maddenin fazlası böbrekler tarafından idrara verilerek kandan uzaklaştırılmakta ve vücut suyu korunmaktadır.

Yukarıda tartışılan örneği kullanarak, eğer idrar akım hızı 1 ml/dak ve ozmolar klirens 2 ml/dak ise serbest su klirensi -1 ml/dak olarak bulunurdu. Bu da böbreklerde suyun çözünmüş maddelerden daha fazla atılması yerine, gerçekte su yetersizliği durumlarında olduğu gibi, böbreklerin suyu tekrar sistemik dolaşıma geri kazandırıyor olması demektir. Böylece, her ne zaman idrar ozmolaritesi plazma ozmolaritesinden daha yüksek olursa, serbest-su klirensi suyun korunduğunu işaret etmek üzere negatif olacaktır.

Böbrekler seyreltik bir idrar oluşturdıkları zaman (yani idrar ozmolaritesinin plazma ozmolaritesinden daha az olması) serbest-su klirensi böbreklerde çözünmüş maddelerden daha fazla suyun plazmadan uzaklaştırıldığını gösteren pozitif bir değer olacaktır. Böylece, “serbest-su” olarak adlandırılan çözünmüş maddelerden yoksun su vücuttan kaybedilir ve serbest-su klirensi pozitif olduğu zaman plazma konsantre edilir.

İdrarın Yoğunlaştırılması ile İlgili Bozukluklar

Böbreklerin idrarı uygun şekilde yoğunlaştırma ve seyreltme yeteneğindeki bir bozukluk aşağıdaki anormalliklerin en az bir veya daha fazlasıyla ortaya çıkabilir.

1. *Uygunsuz ADH salgılanması.* Ya çok fazla ya da çok az ADH salgılanması böbreklerin sıvı kontrolünde anormalliklerle sonuçlanır.
2. *Zıt-akım mekanizmasındaki bozukluk.* Hiperozmotik bir medulla interstisyumu idrarı en yüksek derecede konsantre etmek için şarttır. ADH düzeyinden bağımsız olarak maksimum idrar yoğunlaştırılması medullanın interstisyumunun hiperozmolarite derecesiyle sınırlıdır.
3. *Distal tübül, toplayıcı tübül ve toplayıcı kanalların ADH’ya cevap verememeleri.*

ADH Yapımının Yokluğu: “Merkezi” Diyabetes İnsipidus.

Arka hipofizden ADH üretiminin veya serbestlenmesinin olmaması, kafa yaralanmaları veya enfeksiyonlar sonucu ya da doğuştan olabilir. Distal tübül bölümleri ADH yokluğunda su geriemişimi yapamadıkları için bu duruma “merkezi” *diyabetes insipidus* adı verilir. Bu durumda büyük hacimde seyreltilmiş idrar oluşturulur ve idrar hacimleri 15 L/gün değerini aşabilir. Bu bölümün daha sonraki kısımlarında tartışılan susama mekanizmaları, vücuttan aşırı su kaybedildiği zaman aktive edilir. Bu nedenle, kişi yeteri kadar su içtiği sürece, vücut sıvısında büyük azalmalar oluşmaz. Bu durumda klinik olarak insanlarda başlıca gözlenen anormallik, büyük hacimlerde seyreltik idrardır. Ancak, sıvı alımının kısıtlandığı bir hastane ortamında veya hastanın bilincini kaybettiği (örneğin, kafa yaralanması nedeniyle) durumda, hızla ileri derecede dehidratasyona ortaya çıkabilir.

Merkezi diyabetes insipidusun tedavisinde V_2 reseptörleri üzerinden distal tübülün son kısımları ve toplayıcı tübüllerdeki su geçirgenliğini artırarak etkisini gösteren ADH sentetik analogu *desmopresin* uygulanır. Desmopresin enjeksiyon yoluyla, burun spreyi şeklinde veya oral yolla uygulanabilir ve fazla idrar çıkışını hızla normale döndürür.

Böbreklerin ADH’ya Cevap Verememesi: “Nefrojenik” Diyabetes İnsipidus. Normal veya artmış ADH düzeylerinin bulunduğu ancak tübül bölümlerinin ADH’ya uygun cevap veremediği durumlar vardır. Bu durum “nefrojenik” *diyabetes insipidus* olarak adlandırılır çünkü anormallik böbreklerdedir. Bu anormallik, böbrek medullasının hiperozmotik interstisyumunu oluşturan zıt-akım mekanizmasının yetersizliğinden ya da distal tübül, toplayıcı tübül ve toplayıcı kanalların ADH’ya yanıt veremeyişinden kaynaklanır. Her iki durumda da büyük hacimlerde seyreltik idrar oluşturulur. Eğer sıvı alımı, artan idrar hacmi miktarı kadar artırılmazsa, bu durum dehidratasyona yol açar.

Özellikle, böbreğin medullasında hasar yapanlar başta olmak üzere böbrek hastalıklarının birçok tipleri konsantrasyon mekanizmasını bozar (daha fazla bilgi için Bkz. Bölüm 31). Henle kıvrımının işlev bozukluklarında da bu bölümde elektrolit geriemişimini inhibe eden diüretiklerle olduğu gibi (furosemid gibi) böbreğin idrarı konsantre etme yeteneği bozulabilir. Bazı ilaçlar, örneğin lityum (manik-depresif bozuklukları tedavi etmek için kullanılır) ve tetrasiklinler (antibiyotik olarak kullanılır) distal nefron bölümlerinin ADH’ya cevap verme özelliğini bozabilirler.

Nefrojenik diyabetes insipidus merkezi diyabetes insipidus’tan ADH sentetik analogu olan desmopresin verilerek ayırt edilebilir. Atılan idrar hacminde belirgin azalma olması ve desmopresin enjeksiyonu sonrası 2 saat içinde idrar ozmolaritesindeki bir artış kuvvetle nefrojenik diyabetes in-

sipidusu düşündürür. Nefrojenik diyabetes insipidusun tedavisindeki amaç, eğer mümkünse, böbrekteki bozukluğun altında yatan sebebi düzeltmektir. Düşük sodyumlu bir diyet ve böbrekten sodyum atılmasını artıran diüretik verilerek (örneğin, tiyazid diüretiği) hipernatremi de azaltılabilir.

Hücre dışı Sıvı Ozmolaritesi ve Sodyum Konsantrasyonunun Kontrolü

Hücre dışı sıvı ozmolaritesinin ve sodyum konsantrasyonunun düzenlenmesi birbiriyle çok yakından bağlantılıdır; çünkü sodyum hücre dışı ortamda en çok bulunan iyondur. Plazma sodyum konsantrasyonu normal olarak 140-145 mEq/L'nin dar aralıkları içinde düzenlenir ve ortalama konsantrasyonu 142 mEq/L kadardır. Ozmolarite ortalama 300 mOsm/L kadardır (iyonlar arası çekim açısından düzeltildiğinde yaklaşık 282 mOsm/L) ve yüzde ± 2 -3'den fazla değişimler çok nadirdir. Daha önce Bölüm 25'de tartışıldığı gibi, bu değişkenler hassasiyetle kontrol edilmelidir; çünkü bunlar sıvının hücre içi ve hücre dışı bölmeleri arasında dağılımını belirler.

Plazma Sodyum Konsantrasyonundan Plazma Ozmolaritesinin Tayini

Çoğu klinik laboratuvarlarında, plazma ozmolaritesi rutin ölçümlerden değildir. Ancak, sodyum ve onunla bağlantılı anyonlar, hücre dışı bölümdeki çözünmüş maddelerin yaklaşık yüzde 94'ünden sorumludur. Plazma ozmolaritesi (P_{osm}) kabaca aşağıdaki gibi hesaplanabilir.

$$P_{osm} = 2,1 \times \text{Plazma sodyum konsantrasyonu}$$

Örneğin, plazma sodyum konsantrasyonu 142 mEq/L olduğunda, plazma ozmolaritesi yukarıdaki formülden 298 mOsm/L olarak hesaplanabilir. Daha kesin hesap için, özellikle böbrek hastalıklarıyla bağlantılı durumlarda, diğer iki çözünmüş madde, glikoz ve üre hesaba dahil edilmelidir. Plazma ozmolaritesinin bu şekilde hesaplanması, doğrudan ölçümlerde bulunan değerlerle yüzde birkaç sayılık hata ile genellikle aynı bulunur.

Normal olarak, sodyum iyonları ve ilişkili anyonlar (başlıca bikarbonat ve klorür) hücre dışı ozmolaritenin yaklaşık yüzde 94 kadarını temsil eder. Üre ve glikoz da toplam ozmolariteye yüzde 3-5 civarında katkıda bulunur. Ancak, üre hücre zarlarının çoğundan kolayca geçtiğinden, normal şartlar altında çok az etkin ozmotik basınç yaratır. Bundan dolayı, hücre dışı sıvıda sodyum iyonları ve sodyumla ilişkili anyonlar hücre zarı boyunca sıvı hareketinin esas belirleyicileridir. Sonuç olarak, ozmolaritenin kontrolünü ve sodyum iyon konsantrasyonunun kontrolünü aynı zamanda tartışabiliriz.

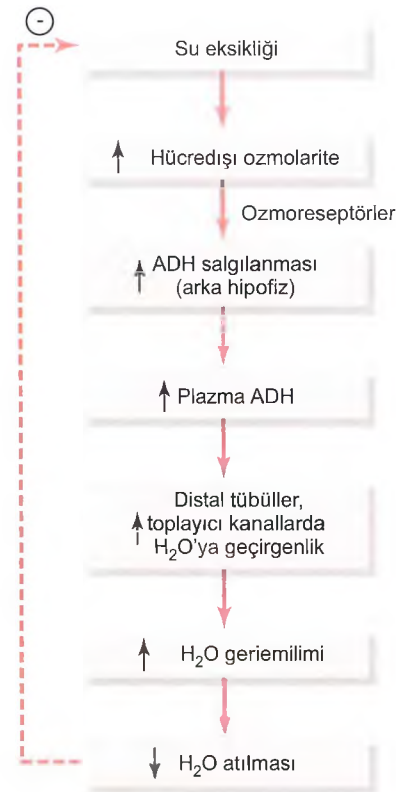
Böbreklerde su ve sodyumun atılma miktarını birçok mekanizmanın kontrol etmesine rağmen, özellikle iki esas sistem hücre dışı sıvı ozmolaritesi ve sodyum konsantrasyonunun

düzenlenmesinde rol oynarlar: (1) ozmoreseptör-ADH sistemi ve (2) susama mekanizması.

Ozmoreseptör- ADH Geribildirim Sistemi

Şekil 28-9 hücre dışı sıvı sodyum konsantrasyonu ve ozmolaritenin kontrolünde ozmoreseptör-ADH geribildirim sisteminin temel bileşenlerini göstermektedir. Örneğin, ozmolarite (plazma sodyum konsantrasyonu) su yetersizliği sebebiyle normalin üzerine çıktığı zaman bu geribildirim sistemi aşağıdaki gibi çalışır:

1. Hücre dışı sıvı ozmolaritesinde bir artış (pratikte plazma sodyum konsantrasyonunda artış demektir) *ozmoreseptör hücreler* olarak adlandırılan *ön hipotalamusta* supraoptik çekirdeklerin yakınında yerleşmiş olan özel sinir hücrelerinin büzüşmesine sebep olur.
2. Ozmoreseptör hücrelerin büzüşmesi bu hücrelerde aksiyon potansiyeli oluşturur; supraoptik çekirdeklerdeki diğer sinir hücrelerine sinir uyarıları gönderilir, daha sonra bu sinyaller hipofiz bezi sapından aşağıya arka hipofize iletilir.
3. Arka hipofize iletilen aksiyon potansiyelleri sinir uçlarından salgı granülleri (veya vezikülleri) içinde depolanan ADH'nin serbestlenmesini uyarır.



Şekil 28-9 Su eksikliğine cevap olarak hücre dışı sıvı ozmolaritesinin düzenlenmesinde ozmoreseptör-antidiüretik hormon (ADH) geribildirim mekanizması.

4. ADH kan dolaşımına girer ve böbreklere taşınır, böbreklerde distal tübüllerin son kısmında, korteksteiki toplayıcı tübüller ve iç medulladaki toplayıcı kanallarda su geçirgenliğini artırır.
5. Distal nefron bölümlerinde su geçirgenliğinin artması su geriemiiminin artmasına ve küçük hacimde konsantre idrar atılmasına sebep olur.

Böylece, sodyum ve çözünmüş maddeler idrarla atılırken su vücutta tutulur. Bu hücre dışı sıvıda çözünmüş maddelerin sulandırılmasına yol açar, bu yolla hücre dışı sıvıdaki aşırı yoğunlaşma düzeltilmiş olur.

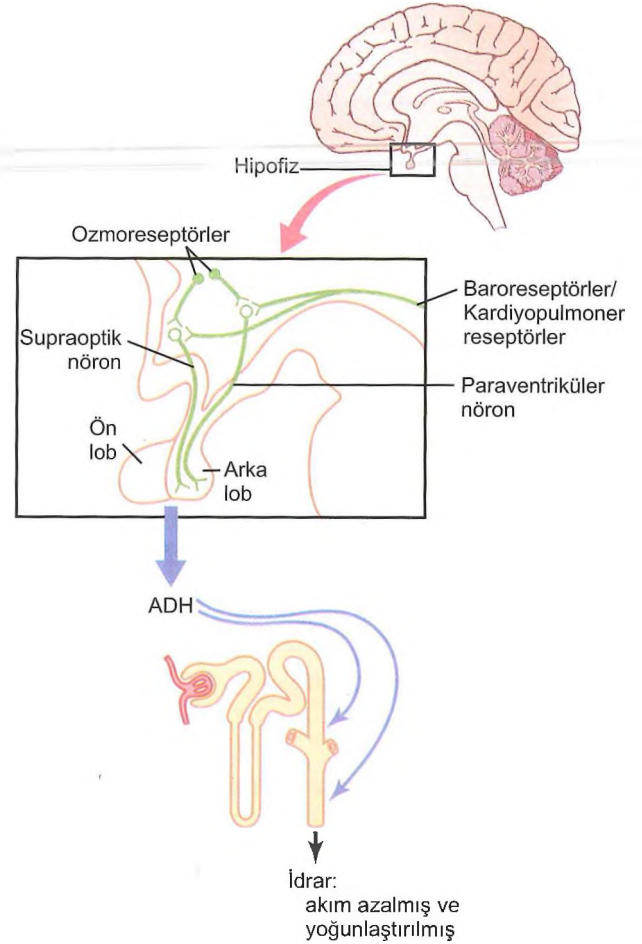
Hücre dışı sıvı çok fazla seyreltik olduğunda (hipozmotik) yukarıda sıralanan olayların tam tersi olur. Örneğin, aşırı su içildiğinde ve hücre dışı sıvı ozmolaritesinde bir azalma olduğunda daha az ADH oluşur, böbrek tübüllerinin su geçirgenlikleri azalır, daha az su geriemilir ve büyük hacimde seyreltik idrar oluşur. Bu da vücut sıvılarını konsantre eder ve plazma ozmolaritesini normale döndürür.

Hipotalamusun Supraoptik ve Paraventriküler Çekirdeklerinde ADH Sentezi ve Arka Hipofizden ADH Serbestlenmesi

Şekil 28-10, ADH'nın sentezlendiği ve salgılandığı hipotalamus ve hipofiz bezinin nöroanatomisini göstermektedir. *Hipotalamusta supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerinde ADH sentezleyen iki tip magnoselüler (büyük) nöronlar bulunur.* Bunların yaklaşık 6'da 5'i supraoptik çekirdekte ve yaklaşık 6'da 1'i paraventriküler çekirdekte bulunur. Bu çekirdeklerin her ikisi arka hipofize uzanan aksonal uzantılara sahiptir. ADH sentezlenir sentezlenmez, nöronların aksonlarından aşağı arka hipofiz bezinde sonlanan nöron uçlarına taşınır. Supraoptik ve paraventriküler çekirdekler ozmolarite ve diğer faktörlerdeki değişikliklerle uyarıldıkları zaman, sinir uyarıları aşağı doğru ilerleyerek bu sinirlerin sonlandıkları yere gelirler, zar geçirgenliğini değiştirerek kalsiyum girişini artırır. Sinir sonlanmalarının salgı granüllerinde (veziküller olarak da adlandırılır) depolanan ADH, kalsiyum girişi artışına yanıt olarak serbestlenir. Serbestlenen ADH daha sonra arka hipofizin kapiller dolaşımıyla sistemik dolaşıma taşınır.

Ozmotik bir uyarıya yanıt olarak ADH salgılanması çok hızlıdır. Böylece, plazma ADH düzeyleri dakikalar içinde birkaç kat artabilir. Bu sayede böbrekten su atılmasını değiştirmek için hızlı bir görev yapılmış olur.

Ozmolarite ve ADH salgılanmasının kontrolünde ikinci önemli nöronal alan, *AV3V bölgesi* olarak adlandırılan *3. ventrikülün anteroventral bölgesi* boyunca uzanır. Bu bölgenin üst parçasında *subfornikal organ* olarak adlandırılan bir yapı ve alt tarafta *lamina terminalisin organum vaskulozum* olarak adlandırılan diğer bir yapı vardır. Bu iki organ arasında, onlarla olduğu kadar, beynin medullasındaki kan basıncı kontrol merkezleri ve supraoptik çekirdeklerle de çok yönlü sinir bağlantıları olan *medyan preoptik çekirdek* uzanır. AV3V bölgesinin



Şekil 28-10 Antidiüretik hormon (ADH)'un sentezlendiği hipotalamusun ve serbestlendiği arka hipofiz bezinin nöroanatomisi.

lezyonları ADH salgılanmasında, susamada, sodyum iştahının kontrolünde ve kan basıncı kontrolünde çok yönlü bozukluklara yol açar. Bu bölgenin elektriksel olarak veya anjiyotensin II tarafından uyarılması ADH salgılanmasını, susamayı ve sodyum iştahını artırabilir.

AV3V bölgesinin ve supraoptik çekirdeklerin yakın alanlarında, hücre dışı sıvı ozmolaritesindeki küçük artışlarla uyarılan nöron hücreleri vardır; dolayısıyla, *ozmoresseptör* terimi bu nöronları tarif etmek için de kullanılmaktadır. Bu hücreler supraoptik çekirdeklerin uyarı ateşlemelerini ve ADH salgılanmalarını kontrol etmek için sinir sinyalleri gönderirler. Bu nöronlar büyük bir olasılıkla hücre dışı sıvı ozmolaritesindeki artmaya cevap olarak susamayı da uyarırlar.

Subfornikal organ ve lamina terminalisin organum vaskulozumun her ikisinde de damarlar, beyin dokusuna kandan pek çok iyonun difüzyonunu önleyen ve beynin diğer her tarafında bulunan tipik kan-beyin bariyerinden yoksundur. Bu durum, bu bölgede yerel interstisyel sıvı ve kan arasında iyonların ve diğer çözünmüş maddelerin geçişini mümkün kılar. Sonuç olarak, ozmoresseptörler hücre dışı sıvının ozmolarite değişikliklerine hızla cevap vererek, ileride tartışıldığı gibi, ADH salgılanması ve susama üzerinde çok güçlü bir kontrol uygularlar.

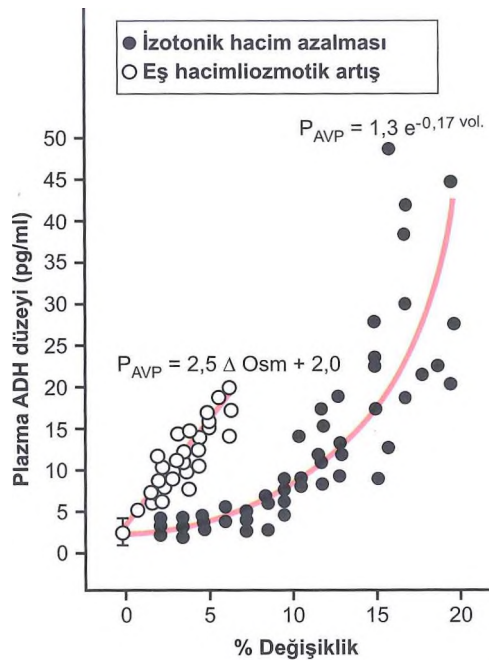
ADH Serbestlenmesinin Azalmış Arter Basıncı ve/veya Azalmış Kan Hacmi Tarafından Uyarılması

ADH serbestlenmesi, kan basıncında ve/veya kan hacminde azalmalara yanıt olarak kardiyovasküler refleksler tarafından da kontrol edilir. Bu refleksler (1) *arteryel baroreseptör refleksleri* ve (2) *kardiyopulmoner refleksleri* kapsar, her ikisi de Bölüm 18'de anlatılmıştır. Bu refleks yolları, aort arkı ve karotis sinüsündeki gibi dolaşımın yüksek basınç bölgelerinden ve özellikle kalbin atriyumundaki düşük basınç bölgelerinden kaynaklanırlar. Aferent uyarılar traktus solitariusun çekirdeklerinde sinaps yapan glossofaringeus ve vagus sinirleri tarafından taşınır. Bu çekirdeklerden ayrılan sinir yolları, sinyalleri ADH'nın sentezini ve sekresyonunu kontrol eden hipotalamus çekirdeklerine iletir.

Böylece artmış ozmolariteye ek olarak ADH sekresyonunu iki diğer uyarı artırır: (1) arter basıncının azalması ve (2) kan hacminin azalması. Hemorajide olduğu gibi, kan basıncı ve kan hacminin azaldığı durumlarda, ADH böbrekler tarafından sıvı geri emiliminde artışa neden olur ve kan hacmi ile kan basıncının normale dönmesine yardım eder.

ADH Salgılanmasını Uyarıda Kardiyovasküler Reflekslerin ve Ozmolaritenin Nicel Önemi

Şekil 28-11'de gösterildiği gibi, etkin kan hacminde azalma veya hücre dışı sıvı ozmolaritesinde artma ADH salgılanmasını uyarır. Ancak ADH, ozmolaritedeki küçük değişikliklere benzer seviyedeki kan hacmi değişikliklerinden



Şekil 28-11 Artmış plazma ozmolaritesi veya azalmış kan hacminin arjinin vazopresin (AVP) olarak da adlandırılan plazma (P) ADH seviyeleri üzerine etkisi. (Dunn FL, Brennan TJ, Nelson AE, Robertson GL; et al: J. Clin. Invest., 52:3212, 1973'den yeniden çizilmiştir. The American Society of Clinical Investigation'ın izniyle).

daha fazla duyarlıdır. Örneğin, plazma ozmolaritesindeki sadece yüzde 1'lik bir değişim ADH düzeylerini artırmaya yeterlidir. Tam aksine, kan kaybı sonrası, plazma ADH düzeyleri kan hacmi yüzde 10 azalınca kadar pek değişmez. Kan hacmindeki daha fazla azalmalar ADH düzeylerini hızla artırır. Böylece, kan hacmindeki ciddi azalmalarda, kardiyovasküler refleksler ADH salgısını uyarımda önemli bir rol oynar. Ancak, basit dehidratasyon sırasında ADH salgılanmasının günlük düzenlenmesi başlıca plazma ozmolaritesindeki değişimlerden etkilenir. Buna karşın, azalmış kan hacmi artmış ozmolariteye ADH yanıtını daha çok artırır.

ADH Salgılanması İçin Diğer Uyarılar

ADH salgılanması, Tablo 28-2'de gösterildiği gibi, hormonlar ve çeşitli ilaçlar kadar merkezi sinir sistemine yapılan diğer uyarılar tarafından da azaltılabilir ya da artırılabilir. Örneğin, *mide bulantısı* ADH salgısı için güçlü bir uyarıcıdır. ADH kusma sonrası normalin 100 katına kadar artabilir. Ayrıca, *nikotin* ve *morfin* gibi ilaçlar ADH salgılanmasını uyarırken bazı ilaçlar, örneğin *alkol*, ADH serbestlenmesini inhibe eder. Alkol alımı sonrası ortaya çıkan önemli derecede diürez kısmen ADH serbestlenmesinin inhibisyonu sonucudur.

Hücre dışı Sıvı Ozmolaritesinin ve Sodyum Konsantrasyonunun Kontrolünde Susamanın Önemi

Böbrekler, su eksiklikleri sırasında ozmoreseptör-ADH geribildirim sistemi yoluyla sıvı kaybını en aza indirirler. Ancak, gastrointestinal kanal, solunum ve terleme yoluyla olan sıvı kaybını dengelemek için sıvı alınması gereklidir. Sıvı alımı, susama mekanizması tarafından düzenlenir. Bu mekanizma ozmoreseptör-ADH mekanizması ile birlikte hücre dışı sıvı ozmolaritesi ve sodyum konsantrasyonunun hassas kontrolünü sürdürür.

ADH salgılanmasının kontrol edilmesine katılan uyarıların birçoğu, bilinçli su alımı isteği olarak tanımlanan susamayı da artırır.

Table 28-2 ADH Salgılanmasının Düzenlenmesi

ADH artışı	ADH azalması
↑ Plazma ozmolaritesi	↓ Plazma ozmolaritesi
↓ Kan hacmi	↑ Kan hacmi
↓ Kan basıncı	↑ Kan basıncı
Bulantı	
Hipoksi	
İlaçlar:	İlaçlar:
Morfin	Alkol
Nikotin	Klonidin (antihipertansif ilaç)
Siklofosamid	Haloperidol (dopamin blokleri)

Merkezi Sinir Sisteminde Susama Merkezleri

Yine Şekil 28-10'da belirtildiği gibi, ADH serbestlenmesini artıran 3. ventrikülün anteroventral duvarı boyunca uzanan aynı alan susamayı da uyarır. Preoptik çekirdekte anterolateral olarak yerleşmiş, başka bir küçük alan elektriksel olarak uyarıldığı zaman, uyarıldığı sürece su içmenin sürmesine sebep olur. Bütün bu alanlar hep birlikte *susama merkezi* olarak adlandırılır.

Susama merkezi nöronları, hipertonic tuz çözeltilelerinin enjeksiyonlarına içme davranışını uyarak cevap verir. Bu hücreler, susama mekanizmasını uyarmak için, hemen tamamen ADH salgılanmasını uyaran ozmoreseptörlerle aynı yolu kullanarak ozmoreseptör gibi işlev görürler.

Üçüncü ventriküldeki serebrospinal sıvıda ozmolarite artışı su içmeyi uyarmada benzer bir etkiye sahiptir. AV3V bölgesinin alt ucunda, hemen ventriküler yüzeyin altında uzanan *lamina terminalisin organum vasculosum* olasılıkla bu yanıtı aracılık etmede rol oynamaktadır.

Susama İçin Uyarılar

Tablo 28-3, susama için bilinen bazı uyarıları özetlemektedir. En önemlilerinden biri, *susama merkezlerinde hücre içi dehidratasyona yol açan artmış hücre dışı sıvı ozmolaritesidir*, bu yolla susama hissi uyarılır. Bu cevabın değeri açıktır: susama hücre dışı sıvıların sulandırılmasına ve ozmolaritenin normale dönmesine yardım eder.

Hücre dışı sıvı hacminde ve arter basıncındaki azalmalar artmış plazma ozmolaritesi tarafından uyarılardan bağımsız bir yolla susamayı da uyarır. Böylece, kanama ile oluşan kan hacmi kaybı, plazma ozmolaritesinde bir değişim olmamasına rağmen susamayı uyarır. Bu durum olasılıkla dolaşımdaki kardiyopulmoner sistemik arteriyel baroreseptörler yoluyla gelen nöral uyarılar nedeniyle ortaya çıkar.

Susama için bir üçüncü önemli uyarı anjiyotensin II'dir. Hayvanlardaki çalışmalar anjiyotensin II'nin subfornikal organ ve lamina terminalisin organum vasculosum üzerine etkili olduğunu göstermiştir. Bu alanlar kan-beyin bariyeri dışında olduğundan anjiyotensin II gibi peptitlerin bu beyin alanlarından dokular içine difüzyonuna izin vermektedirler. Anjiyotensin II aynı zamanda hipovolemi ve düşük kan basıncıyla bağlantılı faktörlerle de uyarıldığı için, anjiyotensin II'nin susama

üzerine etkisi, böbrekler üzerinde sıvı atılmasını azaltıcı diğer etkileri ile birlikte, kan basıncı ve kan hacminin normale doğru dönmesine yardım eder.

Ağız ve özofagusun müköz zarlarının kuruluğu susama hissini ortaya çıkarabilir. Sonuç olarak, su gastrointestinal kanaldan henüz emilmemesine ve hücre dışı sıvı ozmolaritesine henüz bir etkisi olmamasına rağmen, susamış bir kişi su içimi sonrası hemen susama hissinden kurtulup geçici olarak rahatlayabilir. Ayrıca, gastrointestinal gerilme de susamayı kısmen azaltabilir; örneğin, midedeki bir balonun basitçe şişirilmesi sıklıkla susama hissini bastırabilir. Ancak, gastrointestinal veya faringeal mekanizmalar yoluyla susama hislerinin rahatlaması kısa sürelidir; su içme isteği sadece plazma ozmolaritesi ve/veya kan hacmi normale döndüğü zaman tamamiyle bastırılabilir.

Hayvanların ve insanların sıvı alımını "ölçme" yeteneği önemlidir; çünkü bu ölçüm fazla hidrasyonu önler. Kişi su içtikten sonra, suyun geri emilmesi ve bütün vücuda dağıtılması için 30-60 dakika gerekebilir. Eğer susama hissi su içtikten sonra geçici olarak bastırılmazsa kişi daha fazla su içmeye devam eder. Sonuç olarak, aşırı su birikimine ve vücut sıvılarının aşırı sulandırılmasına yol açar. Deneysel çalışmalar defalarca, hayvanların plazma ozmolaritesini ve hacmini hemen hemen tamamen normale döndürmeye yetecek miktarda su içtiklerini göstermiştir.

Su İçmenin Ozmolar Uyarısı İçin Eşik Değer

Metabolizma sonucu üretilen ya da dışarıdan alınan erimiş maddeleri atmak için, kişi dehidratasyonda olsa bile, böbrekler en azından bir kısım sıvıyı sürekli atmak zorundadır. Su buharlaşmayla akciğerlerden, gastrointestinal kanaldan, terleme ve buharlaşma yoluyla deriden de kaybedilir. Bundan dolayı, artmış hücre dışı sıvı sodyum konsantrasyonu ve ozmolaritesi ile sonuçlanan dehidratasyona her zaman bir eğilim vardır.

Sodyum konsantrasyonu sadece 2 mEq/L kadar normal değer üzerinde çıktığı zaman, su içme isteğine sebep olan susama mekanizması aktive edilir. Bu, *su içmek için eşik değer* olarak adlandırılır. Böylece, plazma ozmolaritesindeki küçük artışlar bile normalde su içilmesine yol açar, hücre dışı sıvı ozmolaritesi ve hacmi normale döner. Bu yolla, hücre dışı sıvı ozmolaritesi ve sodyum konsantrasyonu hassas olarak kontrol edilir.

Hücre Dışı Sıvı Ozmolaritesi ve Sodyum Konsantrasyonunun Kontrolünde Ozmoreseptör-ADH ve Susama Mekanizmalarının Birlikte Yanıtları

Sağlıklı kişilerde, ozmoreseptör-ADH ve susama mekanizmaları, dehidratasyonun sürekli etkilerine rağmen hücre dışı sıvı ozmolaritesi ve sodyum konsantrasyonunu tam olarak düzenlemek için birbiriyle uyum içinde çalışırlar. Örneğin, yüksek tuz alımı gibi ilave etkilerde bile bu geribildirim sistemleri plazma ozmolaritesini oldukça sabit tutmaya yeterlidir. Şekil 28-12, normalin 6 katı ka-

Tablo 28-3 Susamanın Kontrolü

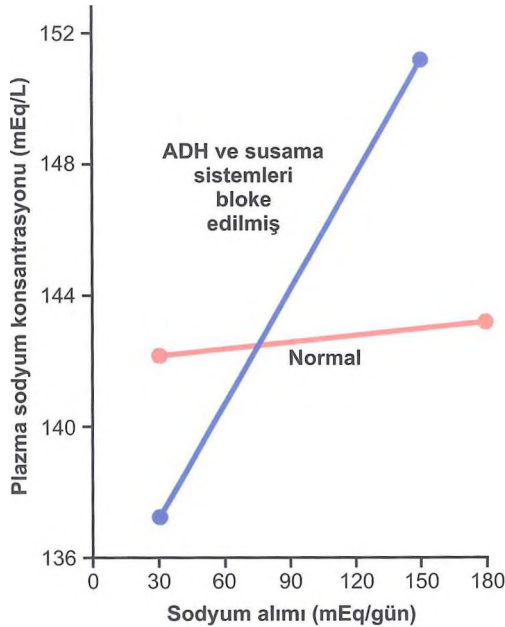
Susamada Artma	Susamada Azalma
↑ Plazma ozmolaritesi	↓ Plazma ozmolaritesi
↓ Kan hacmi	↑ Kan hacmi
↓ Kan basıncı	↑ Kan basıncı
↑ Anjiyotensin II	↓ Anjiyotensin II
Ağız kuruluğu	Midenin gerilmesi

dar yüksek sodyum alımında bile, ADH ve susama mekanizmalarının her ikisinin de normal işlevlerini yaptıkları sürece, plazma sodyum konsantrasyonunun hemen hemen hiç değişmediğini göstermektedir.

ADH veya susama mekanizmasından biri çalışmadığı zaman, diğeri günlük zorunlu idrar hacmi ile solunum, terleme ve gastrointestinal yolla gerçekleşen su kaybını dengelemek için yeterli miktarda su alındığı sürece hücre dışı ozmolarite ve sodyum konsantrasyonunu oldukça etkili bir şekilde kontrol edebilir. Ancak, eğer ADH ve susama mekanizmalarının her ikisi de aynı anda çalışmazlarsa, ne sodyum konsantrasyonu ne de ozmolarite uygun bir şekilde kontrol edilebilir; böylece, ADH-susama sistemini tümüyle bloke ettikten sonra sodyum alımı artırıldığı zaman, plazma sodyum konsantrasyonunda oldukça büyük değişiklikler meydana gelir. ADH-susama mekanizmalarının yokluğunda, plazma sodyum konsantrasyonunu ve ozmolariteyi yeterince düzenleyebilecek başka hiçbir geribildirim mekanizması yoktur.

Hücre dışı Sıvı Ozmolaritesi ve Sodyum Konsantrasyonunun Kontrolünde Anjiyotensin II ve Aldosteronun Rolü

Bölüm 27'de tartışıldığı gibi, anjiyotensin II ve aldosteronun her ikisi de böbrek tübüllerinden sodyum geri emilimini düzenlemede önemli rol oynarlar. Sodyum alımı az olduğu zaman, bu hormonların artmış düzeyleri böbreklerden sodyum geri emilimini uyarır ve böylece sodyum alımı normalin yüzde 10'a kadar düşürülse bile büyük sodyum kayıpları önlenir. Bunun aksine, yüksek miktarda sodyum alındığında, bu hormonların yapımlarının azalması böbreklerden büyük miktarlarda sodyum atılmasına izin verir.

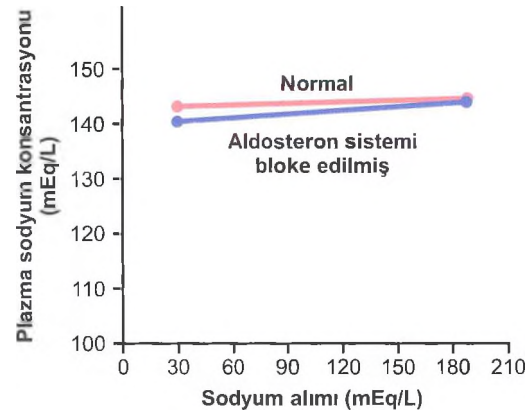


Şekil 28-12 Normal koşullar altında (kırmızı çizgi) ve ADH ve susama geribildirim sistemleri engellendikten sonra (mavi çizgi) köpeklerde sodyum alımındaki büyük değişikliklerin hücre dışı sıvı sodyum konsantrasyonu üzerine etkisi. Hücre dışı sıvı sodyum konsantrasyonunun kontrolünün bu geribildirim sistemlerinin yokluğunda yetersiz olduğuna dikkat ediniz. (Dr. David B. Young'ın izniyle).

Böbreklerden sodyum atılmasını düzenlemede aldosteron ve anjiyotensin II'nin önemi nedeniyle, bu hormonların hücre dışı sıvı sodyum konsantrasyonunun düzenlenmesinde de önemli bir rol oynadıklarını düşünmek hatalıdır. Hücre dışı sıvıdaki sodyum miktarını artırmalarına rağmen, anjiyotensin II ve aldosteron sodyum ile birlikte suyun geri emilimini artırarak hücre dışı sıvı hacmini de artırır. Bu nedenle, anjiyotensin II ve aldosteron, olağandışı koşullar dışında, sodyum konsantrasyonu üzerine çok az etkiye sahiptir.

Hücre dışı sıvının sodyum konsantrasyonunun düzenlenmesinde aldosteronun bu nisbeten önemsizliği Şekil 28-13'deki deneylerde gösterilmiştir. Bu şekil, altı kattan fazla sodyum alımı değişikliğinin plazma sodyum konsantrasyonu üzerine etkilerini iki koşulda göstermektedir: (1) Normal koşullar altında ve (2) adrenal bezler çıkartılarak aldosteron geribildirim sistemi engellendikten sonra ve plazma seviyelerini aşağı ve yukarı değiştirmeyecek sabit bir hızla hayvanlara aldosteron infüze edilmesi halinde. Dikkat edilirse sodyum alımı altı kat arttığı zaman, plazma konsantrasyonu her iki durumda da sadece yüzde 1-2 kadar değişmiştir. Bu da, işlevsel aldosteron geribildirim sistemi olmasa bile plazma sodyum konsantrasyonunun oldukça iyi düzenlenebildiğine işaret eder. Deneyin aynı anjiyotensin II oluşumu engellendikten sonra tekrarlandığında, aynı sonuçlar elde edilmiştir.

Anjiyotensin II ve aldosterondaki değişikliklerin plazma sodyum konsantrasyonu üzerine çok fazla etkisinin olmamasının başlıca iki sebebi vardır. Birincisi, yukarıda tartışıldığı gibi, anjiyotensin II ve aldosteron, böbrek tübüllerinde sodyumun ve suyun geri emiliminin her ikisini de artırır, fakat sodyum konsantrasyonunda çok az değişiklik, hücre dışı sıvı hacminde ve sodyum miktarında artışa yol açar. İkincisi, ADH-susama mekanizması işlev yaptığı sürece, artmış plazma sodyum konsantrasyonuna doğru herhangi bir eğilim, plazma ADH salgılanmasında artışa veya su alımında artışa kompanse edilir; bu da, hücre dışı sıvısını normale doğru seyreltmeye yöneltir. ADH-susama sistemi, normal koşullar altında sodyum konsantrasyonunu düzenlemede anjiyotensin II ve aldosteron sistemlerinden çok daha ağır basar. Aldosteronun aşırı yüksek düzeylerde olduğu primer aldosteronizmli hastalarda bile, plazma sodyum konsantrasyonu sadece normalin 3-5 mEq/L kadar üzerine çıkar.



Şekil 28-13 Normal koşullar altında (kırmızı çizgi) ve aldosteron geribildirim sistemi engellendikten sonra (mavi çizgi) köpeklerde sodyum alımındaki büyük değişikliklerin hücre dışı sıvı sodyum konsantrasyonu üzerine etkisi. Sodyum konsantrasyonunun aldosteron geribildirim kontrolü olsun ya da olmasın, sodyum alımlarındaki bu geniş aralığa rağmen nispeten sabit olarak tutulduğuna dikkat ediniz. (Dr. David B. Young'ın izniyle).

Aldosteron salgılanmasının, adrenalektomi ya da Addison hastalığı (aldosteron salgılanması ağır şekilde bozulmuş veya hiç yoktur) nedeniyle hiç görülmediği koşullarda böbreklerden sodyum kaybı büyük ölçüde artar ve plazma sodyum konsantrasyonu bu nedenle düşer. Bunun nedenlerinden biri, büyük sodyum kayıplarının kardiyovasküler refleksler yoluyla susama mekanizmasını aktive eden ciddi hacim kayıplarına ve kan basıncı azalmalarına yol açmasıdır. Bu koşullar altında su alınmasında artış, vücut sıvı hacimindeki azalmayı en aza indirmeye yardım etse bile, plazma sodyum konsantrasyonu daha da azalacaktır.

Böylece, ADH-susama mekanizması sağlam olsa bile plazma sodyum konsantrasyonunu önemli oranda değiştirebilecek olağan dışı durumlar vardır. Yine de, ADH-susama mekanizması hücre dışı sıvı ozmolaritesi ve sodyum konsantrasyonunun kontrolünde vücuttaki en güçlü geribildirim sistemidir.

Hücre dışı Sıvı Sodyum Konsantrasyonunun ve Hacminin Kontrolünde Tuz İştahı Mekanizması

Normal hücre dışı sıvı hacminin ve sodyum konsantrasyonunun korunması, sodyum atılması ve sodyum alımı arasında bir dengeyi gerektirir. Modern toplumlarda, sodyum alımı hemen her zaman homeostaz için gerekenden daha fazladır. Gerçekte, insanlar normal olarak 10-20 mEq/gün sodyum alarak işlev ve canlılıklarını sürdürebilmelerine rağmen, hazır gıdalarla beslenen sanayileşmiş kültürlerde insanların ortalama sodyum alımı genel olarak 100-200 mEq/gün arasında değişir. Böylece, çoğu insan homeostaz için gerekenden çok daha fazla miktarlarda sodyum almaktadırlar. Genellikle normalin üzerinde aldığımız sodyumun, hipertansiyon gibi, belli bazı kardiyovasküler hastalıklara katkıda bulunabileceğine ilişkin kanıtlar vardır.

Tuz iştahı kısmen, insanların ve hayvanların tuza ihtiyacı olup olmadıklarına bakmaksızın, tuzu sevmeleri ve yemeleri gerçeğine dayanır. Vücutta sodyum azlığı varsa davranışsal olarak tuz elde etmeye yönelik tuz gereksinimini düzenleyen bir mekanizma da vardır. Bu, doğal olarak düşük-sodyumlu yiyeceklerle beslenen otçul hayvanlar için özellikle önemlidir, fakat şiddetli tuz iştahı, örneğin Addison hastalığında olduğu gibi, aşırı sodyum yetersizliği bulunan insanlarda da önemli olabilir. Bu örnekte, idrarla aşırı sodyum kaybına sebep olan aldosteron salgılanmasında bozukluk vardır ve bu da hücre dışı sıvı hacminde ve sodyum konsantrasyonunda

azalmaya yol açar; bu değişikliklerin her ikisi de tuz alma arzusunu ortaya çıkarır.

Genel olarak, tuz iştahını artıran temel uyaranlar, sodyum eksiklikleri ve dolaşım yetersizliğiyle ilişkili olarak kan hacminde kan basıncında azalmayla bağlantılıdır.

Tuza karşı iştahın sinirsel mekanizması susama mekanizmasındakine benzer. Beyin AV3V bölgesindeki aynı nöron merkezlerinin bazıları hem susamaya ve hem de tuz iştahına katılırlar, çünkü hayvanlarda bu bölgenin lezyonları sıklıkla susama ve tuz iştahının her ikisini birden aynı anda etkiler. Ayrıca, kan basıncı düşüklüğü veya kan hacminde azalmayla ortaya çıkan dolaşım refleksleri hem susamayı hem de tuz iştahını aynı anda etkiler.

Kaynaklar

- Antunes-Rodrigues J, de Castro M, Elias LL, et al: Neuroendocrine control of body fluid metabolism, *Physiol Rev* 84:169, 2004.
- Bourque CW: Central mechanisms of osmosensation and systemic osmoregulation, *Nat Rev Neurosci* 9:519–531, 2008.
- Cowley AW Jr, Mori T, Mattson D, et al: Role of renal NO production in the regulation of medullary blood flow, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 284:R1355, 2003.
- Dwyer TM, Schmidt-Nielsen B: The renal pelvis: machinery that concentrates urine in the papilla, *News Physiol Sci* 18:1, 2003.
- Fenton RA, Knepper MA: Mouse models and the urinary concentrating mechanism in the new millennium, *Physiol Rev* 87:1083, 2007.
- Finley JJ 4th, Konstam MA, Udelson JE: Arginine vasopressin antagonists for the treatment of heart failure and hyponatremia, *Circulation* 118:410, 2008.
- Geerling JC, Loewy AD: Central regulation of sodium appetite, *Exp Physiol* 93:177, 2008.
- Kozono D, Yasui M, King LS, et al: Aquaporin water channels: atomic structure molecular dynamics meet clinical medicine, *J Clin Invest* 109:1395, 2002.
- Loh JA, Verbalis JG: Disorders of water and salt metabolism associated with pituitary disease, *Endocrinol Metab Clin North Am* 37:213, 2008.
- McKinley MJ, Johnson AK: The physiological regulation of thirst and fluid intake, *News Physiol Sci* 19:1, 2004.
- Pallone TL, Zhang Z, Rhinehart K: Physiology of the renal medullary microcirculation, *Am J Physiol Renal Physiol* 284:F253, 2003.
- Sands JM, Bichet DG: Nephrogenic diabetes insipidus, *Ann Intern Med* 144:186, 2006.
- Schrier RW: Body water homeostasis: clinical disorders of urinary dilution and concentration, *J Am Soc Nephrol* 17:1820, 2006.
- Sharif-Naeini R, Ciura S, Zhang Z, et al: Contribution of TRPV channels to osmosensory transduction, thirst, and vasopressin release, *Kidney Int* 73:811, 2008.

Potasyum, Kalsiyum, Fosfat ve Magnezyumun Böbrek Tarafından Düzenlenmesi; Kan Hacmi ve Hücre dışı Sıvı Hacminin Kontrolünde Böbrek Mekanizmalarının Birlikte Çalışması



Potasyumun Atılması ve Hücre dışı Sıvıda Potasyum Konsantrasyonunun Düzenlenmesi

Hücre dışı sıvının potasyum konsantrasyonu normal olarak 4,2 mEq/L civarında, nadiren $\pm 0,3$ mEq/L'den daha fazla yükselme veya düşme göstererek hassas bir şekilde düzenlenir. Bu hassas kontrol, hücre işlevlerinin çoğunun hücre dışı sıvı potasyum konsantrasyonundaki değişikliklere duyarlı olması nedeniyle gereklidir. Örneğin, plazma potasyum konsantrasyonunda sadece 3-4 mEq/L'lik bir artış kalp aritmilerine sebep olabilir ve daha yüksek potasyum konsantrasyonları kalbin fibrilasyonuna ya da durmasına yol açabilir.

Hücre dışı potasyum konsantrasyonunu düzenlemede özel bir güçlük, toplam vücut potasyumunun yüzde 98'inden fazlasının hücrelerin içinde ve sadece yüzde 2'sinin hücre dışı sıvıda bulunmasıdır (Şekil 29-1). Yaklaşık 28 litre hücre içi sıvıya (vücut ağırlığının yüzde 40'ı) ve 14 litre hücre dışı sıvıya (vücut ağırlığının yüzde 20'si) sahip 70 kg ağırlığındaki bir yetişkinde, 3920 mEq kadar potasyum hücrelerin içinde ve sadece 59 mEq kadar potasyum hücre dışı sıvıda bulunur. Potasyum içeren bir öğün yemek genellikle 50 mEq kadar ve günlük alım sıklıkla 50-200 mEq/gün arasında potasyum içerir; bundan dolayı, alınan potasyumun hücre dışı sıvıdan hızla atılma yetersizliği, yaşamı tehdit eden *hiperkalemiye* (plazma potasyum konsantrasyonunda artma) yol açabilir. Bunun gibi, çabuk ve uygun kompanse edici cevapların yokluğunda, hücre dışı sıvıdan küçük bir potasyum kaybı, şiddetli *hipokalemiye* (düşük plazma potasyum konsantrasyonuna) yol açabilir.

Potasyum dengesi temel olarak, böbrek yoluyla atılmaya bağlıdır, çünkü feçes ile atılan miktar, potasyum alımının sadece yüzde 5-10 kadardır. Böylece, normal potasyum dengesinin korunması, diğer elektrolitlerin çoğu için de geçerli olduğu gibi, alımdaki geniş çeşitliliklere yanıt olarak böbreklerin potasyum atılmasının hızla ve hassas bir şekilde ayarlanmasını gerektirir.

Hücre dışı ve hücre içi bölmeler arasında potasyum dağılımının kontrolü de potasyum homeostazında önemli rol oynar. Toplam vücut potasyumunun yüzde 98'inden fazlası

hücrenin içinde bulunduğu göre, hücreler hiperkalemi-de hücre dışı fazla potasyum için taşıma bölgesi ve hipokalemi-de potasyum kaynağı olarak görev görürler. Dolayısıyla, potasyumun hücre içi ve hücre dışı sıvı bölmeleri arasında yeniden dağılımı, hücre dışı sıvı potasyum konsantrasyonundaki değişikliklere karşı ilk savunma hattını oluşturur.

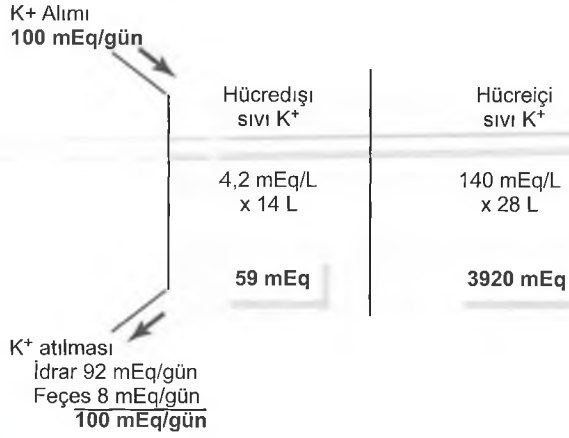
Vücutta Potasyum Dağılımının Düzenlenmesi

Normal gıda alımını takiben, alınan potasyumun hücrenin içine hızla hareket etmemesi halinde hücre dışı potasyum konsantrasyonu ölümcül bir düzeye yükseldi. Örneğin, 40 mEq potasyumun (sebze ve meyveden zengin bir öğünde bulunan miktar) 14 litrelik hücre dışı sıvı hacmine emilerek alınması, eğer tüm potasyum hücre dışı bölmede kalsaydı, plazma potasyum konsantrasyonunu 2,9 mEq/L kadar artırır. Neyse ki, besinle alınan potasyumun çoğu böbreklerin fazlasını uzaklaştırmasına kadar hızla hücre içine hareket eder. Tablo 29-1 potasyumun hücre içi ve hücre dışı bölmeler arasındaki dağılımını etkileyen faktörlerin bir kısmını özetlemektedir.

İnsülin Hücrelerin İçine Potasyum Alımını Uyarır. Yemek sonrası potasyumun hücreye alımını artıran en önemli faktörlerden biri insülin dir. Diyabetes mellitusa bağlı insülin yetmezliği olan kişilerde besin alımını takiben plazma potasyum düzeyinde görülen artış normale göre daha yüksektir. İnsülin enjeksiyonu ise hiperkalemiyi düzeltmeye yardım edebilir.

Aldosteron Hücrelerin İçine Potasyum Alımını Artırır. Artmış potasyum alımı aldosteron salgılanmasını da uyarır, aldosteron da hücrenin potasyum alımını artırır. Aşırı aldosteron salgılanması (Conn sendromu) kısmen hücre dışı potasyumun hücre içine girmesine bağlı olarak neredeyse değişmez bir şekilde hipokalemi ile birlikte görülür. Bunun tesine, aldosteron yapımında eksiklik olan hastalarda (Addison hastalığı), genellikle potasyumun hücre dışı aralıkta birikimine ve potasyumun böbrekte tutulmasına bağlı olarak klinik olarak önemli derecede hiperkalemi vardır.

β -Adrenerjik Uyarı Potasyumun Hücresel Alımını Artırır. Katekolaminlerin, özellikle epinefrinin artmış



Şekil 29-1 Normal potasyum alımı, vücut sıvılarında potasyumun dağılımı ve vücuttan potasyumun atılması.

Tablo 29-1 Hücre içi ve Hücre dışı Arasında Potasyumun Dağılımını Değiştirebilen Faktörler

K ⁺ 'u hücre içine kaydıran faktörler (Hücre dışı [K ⁺]'unu azaltan)	K ⁺ 'u hücre dışına kaydıran faktörler (Hücre dışı [K ⁺]'unu artıran)
• İnsülin • Aldosteron • β-adrenerjik uyarılma • Alkaloz	• İnsülin yetersizliği (diyabetes mellitus) • Aldosteron yetersizliği (Addison hastalığı) • β-adrenerjik blokaj • Asidoz • Hücre lizisi • Şiddetli egzersiz • Artmış hücre dışı sıvı ozmolaritesi

salgılanması daha çok β-adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu yoluyla potasyumun hücre dışı sıvıdan hücre içi sıvıya hareketine yol açabilir. Hipertansiyonun β adrenerjik reseptör blokerleri ile, örneğin propranolol ile tedavisi potasyumun hücre dışına hareketine yol açar ve hiperkalemiye doğru bir yatkınlık yaratır.

Asit-Baz Bozuklukları Potasyum Dağılımında Değişikliklere Yol Açabilir. Metabolik asidoz kısmen hücrelerden potasyum kaybına yol açarak hücre dışı potasyum konsantrasyonunu artırır, buna karşılık metabolik alkaloz hücre dışı sıvı potasyum konsantrasyonunu azaltır. Potasyumun iç dağılımına hidrojen iyon konsantrasyonunun etkisinden sorumlu mekanizmalar tam olarak anlaşılamadığı halde, artmış hidrojen iyonu konsantrasyonunun bir etkisi sodyum-potasyum trifosfataz (ATPaz) pompasının aktivitesini azaltmaktır. Bu da, hücresel potasyum alımını azaltarak hücre dışı potasyum konsantrasyonunu yükseltir.

Hücre Lizisi Hücre dışı Potasyum Konsantrasyonunun Artmasına Yol Açar. Hücreler hasarlandıkça, hü-

re içindeki yüksek miktarlardaki potasyum hücre dışı bölmeye serbestlenir. Bu durum, şiddetli kas hasarında ya da eritrosit lizisinde olduğu gibi, yüksek oranlarda doku hasarı olduğunda, belirgin bir hiperkalemiye yol açabilir.

Ağır Egzersiz İskelet Kasından Potasyum Serbestlenmesine Yol Açarak Hiperkalemiye Neden Olabilir. Uzun süreli egzersizde iskelet kasından hücre dışı sıvıya potasyum serbestlenir. Genellikle hiperkalemi hafiftir, fakat β-adrenerjik blokerlerle tedavi edilen hastalarda veya insülin eksikliği olanlarda ağır egzersizden sonra hiperkalemi klinik olarak belirgin hale gelebilir. Nadir durumlarda, egzersiz sonrası hiperkalemi kalp aritmilerine ve ani ölüme yol açabilecek kadar şiddetli olabilir.

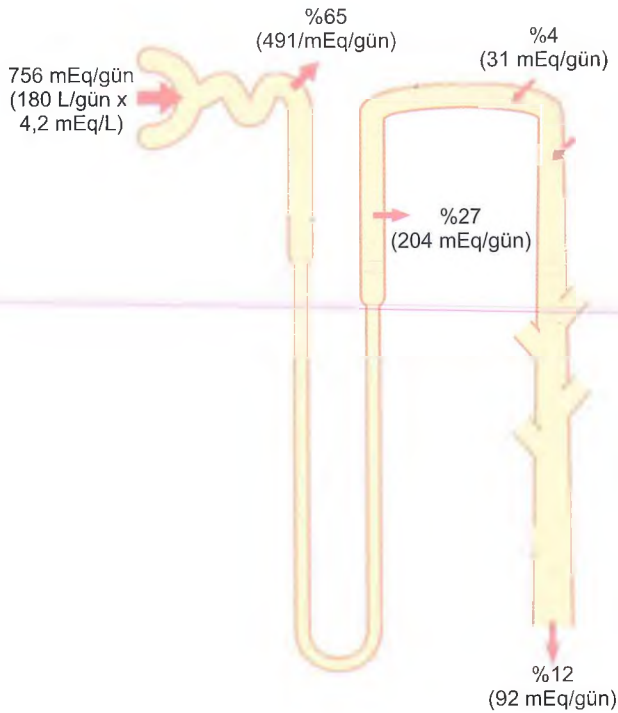
Artmış Hücre dışı Sıvı Ozmolaritesi Potasyumun Hücrelerden Hücre dışı Sıvıya Geçişine Yol Açar. Artmış hücre dışı sıvı ozmolaritesi suyun hücre dışına ozmotik akımına yol açar. Hücresel dehidratasyon hücre içi potasyum düzeyini artırarak bu yolla hücre dışına potasyum difüzyonuna ve hücre dışı sıvı potasyum konsantrasyonunda artışa neden olur. Azalmış hücre dışı sıvı ozmolaritesi zıt etkiye sahiptir.

Böbrekten Potasyumun Atılmasına Genel Bakış

Böbrekten potasyumun atılması üç işlemin toplamı tarafından belirlenir: (1) potasyum filtrasyonunun hızı (GFR ile plazma potasyum konsantrasyonunun çarpımı) (2) tübüllerde potasyum geri emiliminin hızı ve (3) tübüllerde potasyum sekresyonunun hızı. Potasyum filtrasyonunun normal hızı yaklaşık 756 mEq/gün'dür (GFR 180 L/gün ile plazma potasyumu 4,2 mEq/L çarpılır); bu filtrasyon hızı sağlıklı bir insanda daha önceden tartışıldığı gibi, GFR otoregülasyon mekanizmaları nedeniyle nispeten sabittir ve plazma potasyum konsantrasyonu hassas olarak düzenlenir. Bazı böbrek hastalıklarında GFR'deki ileri derecede azalmalar, ciddi potasyum birikimine ve hiperkalemiye neden olabilir.

Şekil 29-2 normal şartlar altında potasyumun tübüldeki işlenmesini özetlemektedir. Filtre edilen potasyumun yaklaşık yüzde 65'i proksimal tübülde geri emilir. Filtre edilen potasyumun yüzde 25-30'u, sodyum ve klorür ile aktif olarak birlikte taşındığı Henle kıvrımının özellikle çıkan kalın kolundan geri emilir. Proksimal tübül ve Henle kıvrımında filtre edilen potasyum yükünün nispeten sabit bir fraksiyonu geri emilir. Bu bölümlerde potasyumun geri emilimindeki değişiklikler, potasyum atılmasını etkileyebilir, fakat potasyum atılmasındaki günlük değişiklikler, proksimal tübül ya da Henle kıvrımındaki geri emilim değişikliklerine bağlı değildir.

Potasyum Atılmasında Günlük Değişimin Çoğu Distal ve Toplayıcı Tübüllerde Potasyum Sekresyonundaki Değişikliklere Bağlıdır. Potasyum atılmasını düzenlemede en önemli bölümler, distal tübüllerin son



Şekil 29-2 Böbrek tübüllerinde potasyumun geriemiilim ve sekresyon bölgeleri. Potasyum proksimal tübülde ve Henle kıvrımının çıkan kolunda geri emilir, filtre edilen yükün sadece yüzde 8 kadarı distal tübüle ulaşır. Potasyumun distal tübülün son kısmına ve toplayıcı kanallara sekresyonu bu miktara eklenir, böylece günlük atılan potasyum miktarı glomerül kapillerinden filtre edilenin yüzde 12'si kadardır. Yüzde oranlar filtre edilen yükün ne kadarının farklı tübül bölümlerinde geriemiilime veya sekresyona uğradığını göstermektedir.

kısımındaki ve korteksteki toplayıcı tübüllerin esas hücreleridir. Bu tübül bölümlerinde, vücut ihtiyaçlarına bağlı olarak potasyum bazen geriemiilir, bazen sekresyona uğrar. 100 mEq/gün olan normal potasyum alımında, böbrekler yaklaşık 92 mEq/gün potasyum atmak zorundadır (kalan 8 mEq feçesle kaybedilir). Atılan potasyumun üçte bir kadarı (31 mEq/gün) distal ve toplayıcı tübüllerin içine salgılanır.

Yüksek miktarda potasyum alımlarında, gerekli olan ilave potasyumun atılması distal ve toplayıcı tübüller içine potasyum sekresyonunu artırarak sağlanır. Gerçekte, oldukça yüksek potasyumlu diyetlerde, potasyumun atılma hızı glomerül filtratındaki potasyum miktarını aşabilir. Bu durum, potasyum sekresyonu için güçlü bir mekanizmanın varlığını gösterir.

Potasyum alımı normalin altına düştüğü zaman, distal ve toplayıcı tübüllerdeki potasyum sekresyon hızı azalır ve idrar potasyum sekresyonunda azalmaya yol açar. Potasyum alımı aşırı azaldığında, nefronun distal bölümlerinde potasyumun net geriemiilimi vardır ve potasyum atılması glomerül filtratındaki potasyumun yüzde 1'ine kadar düşer (10 mEq/gün'den daha az). Bu seviyelerin altındaki potasyum alımlarında, ileri derecede hipokalemi gelişebilir.

Böylece, potasyum atılmasının günlük düzenlenmesi vücudun ihtiyaçlarına bağlı olarak, potasyumun ya geriemiilime ya da sekresyona uğradığı yer olan distal tübülün son bölümlerinde ve korteksteki toplayıcı tübüllerde gerçekleştirilir. Bundan sonraki bölümde, potasyum sekresyonunun temel mekanizmalarını ve bu işlemi düzenleyen faktörleri inceleyeceğiz.

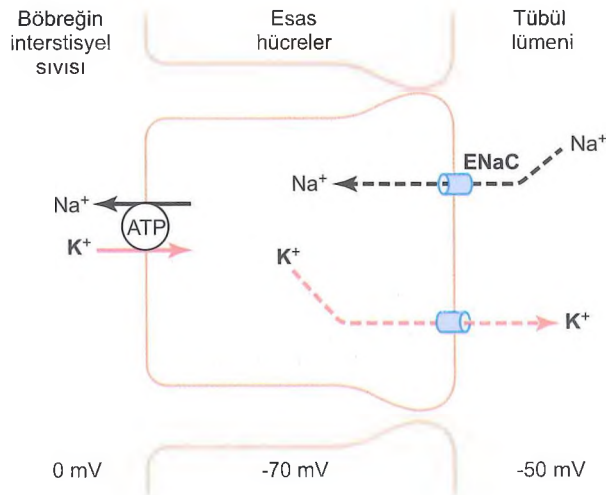
Distal Tübüllerin Son Bölümleri ve Korteksteki Toplayıcı Tübüllerin Esas Hücrelerinde Potasyum Sekresyonu

Distal tübüllerin son bölümleri ve korteksteki toplayıcı tübüllerde potasyum sekresyonu yapan hücreler *esas hücreler* olarak adlandırılır ve bu bölgelerdeki epitel hücrelerin yaklaşık yüzde 90'ını oluştururlar. Şekil 29-3 esas hücreler tarafından potasyum sekresyonunun temel hücresel mekanizmalarını göstermektedir.

Kandan tübül lümen içine potasyum sekresyonu iki aşamalı bir işlemdir. Hücrenin bazolateral zarındaki sodyum-potasyum ATPaz pompasının interstisyumdan hücre içine potasyumu almasıyla başlar. Bu pompa, sodyumu hücre dışına, interstisyuma gönderirken, aynı zamanda potasyumu hücre içine alır.

İşlemin ikinci basamağı, potasyumun hücre içinden tübül sıvısı içine pasif difüzyonudur. Sodyum-potasyum ATPaz pompası, yüksek bir hücre içi potasyum konsantrasyonu yaratarak potasyumun hücreden tübül lümeni içine pasif difüzyonu için itici bir güç sağlar. Esas hücrelerin lümen tarafındaki zarı potasyuma oldukça geçirgendir. Bu yüksek geçirgenliğin bir nedeni de, özellikle potasyum iyonlarına geçirgen özel kanalların varlığıdır, böylece zardan bu iyonların difüzyonuna izin verilir.

Esas Hücreler Tarafından Potasyum Sekresyonunun Kontrolü. Distal tübülün son bölümleri ve korteksteki toplayıcı tübüllerin esas hücreleri tarafından potasyum



Şekil 29-3 Distal tübülün son kısmı ve toplayıcı tübüllerin esas hücrelerinde potasyum sekresyonu ve sodyum geriemiiliminin mekanizması.

sekresyonunu kontrol eden başlıca faktörler (1) sodyum-potasyum ATPaz pompasının aktivitesi, (2) kandan tübül lümenine potasyum sekresyonu için elektrokimyasal fark ve (3) lümen tarafındaki zarın potasyuma geçirgenliğidir. Potasyum sekresyonunun bu üç belirleyicisi de aşağıda tartışılan faktörler tarafından düzenlenir.

İnterkale Hücreler Potasyum Eksikliğinde Potasyumun Geriemiilimini Sağlayabilir. Ciddi potasyum eksikliği olduğu durumlarda, distal tübülün son bölümlerinde ve toplayıcı tübülde potasyum sekresyonu durur ve aslında net bir potasyum geriemiilimi gerçekleşir. Bu geriemiilim *interkale hücreler* yoluyla gerçekleşir. Bu geriemiilim işlemi tamamiyle anlaşılmamıştır ama lümen tarafındaki zarda bulunan bir *hidrojen-potasyum ATPaz* taşıyıcı mekanizmasının katkısı olduğuna inanılmaktadır. Bu taşıyıcı, tübül lümeni içine salgılanan hidrojene karşılık potasyumu geriemiilimle alır ve daha sonra potasyum hücrenin bazolateral zarından geçerek kana difüze olur. Bu taşıyıcı, hücre dışı sıvı potasyum eksikliğinde potasyum geriemiilimi için gereklidir; fakat normal koşullar altında, bu yol potasyum atılmasının kontrolünde küçük bir rol oynar.

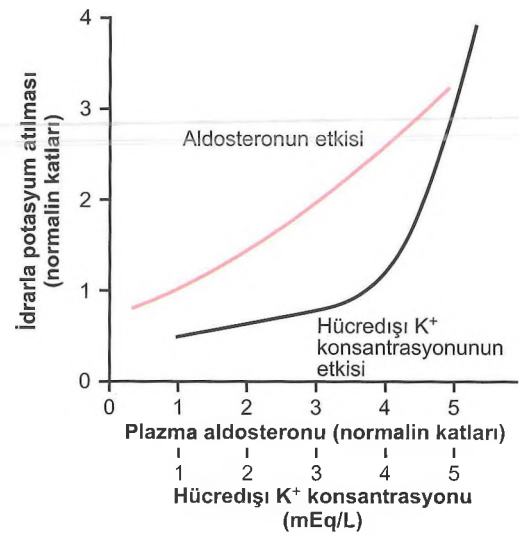
Potasyum Sekresyonunu Düzenleyen Faktörlerin Özeti: Plazma Potasyum Konsantrasyonu, Aldosteron, Tübülde Akım Hızı ve Hidrojen İyonunun Konsantrasyonu

Potasyum atılmasının normal düzenlenmesi, distal tübülün ve toplayıcı tübüllerin esas hücreleri tarafından salgılanan potasyum değişikliklerine bağlı olduğu için, bu hücrelerden sekresyonu etkileyen başlıca faktörleri tartışacağız. Esas hücrelerden potasyum sekresyonunu *uyanaran* en önemli faktörler şunlardır: (1) hücre dışı sıvı potasyum konsantrasyonunda artma, (2) aldosteron artışı ve (3) tübüldeki akım hızında artma.

Potasyum sekresyonunu *azaltan* bir faktör ise, hidrojen iyonunun konsantrasyonunda artmadır (asidoz).

Artmış Hücre dışı Sıvı Potasyum Konsantrasyonu Potasyum Sekresyonunu Uyarır. Distal tübül son bölümlerinde ve korteksteki toplayıcı tübülde potasyum sekresyon hızı, doğrudan artmış hücre dışı sıvı potasyum konsantrasyonu tarafından uyarılır ve Şekil 29-4'da gösterildiği gibi potasyum atılmasında bir artışa yol açar. Bu etki özellikle hücre dışı sıvı potasyum konsantrasyonu yaklaşık 4,1 mEq/L'nin üzerine yükseldiği zaman daha belirgindir. Bu nedenle, bu etki potasyum sekresyonunu artırmak ve hücre dışı sıvı potasyum iyon konsantrasyonunu düzenlemek için en önemli mekanizmalardan biri olarak hizmet eder.

Hücre dışı sıvı potasyum konsantrasyonunda artma potasyum sekresyonunu üç mekanizma ile artırır: (1) hücre dışı sıvı potasyum konsantrasyonunda artış sodyum-potasyum ATPaz pompasını uyarır, böylece bazolateral zardan potasyum alımı artar. Bu da potasyumun lümen tarafındaki zardan tübül içine difüzyonuna neden olan



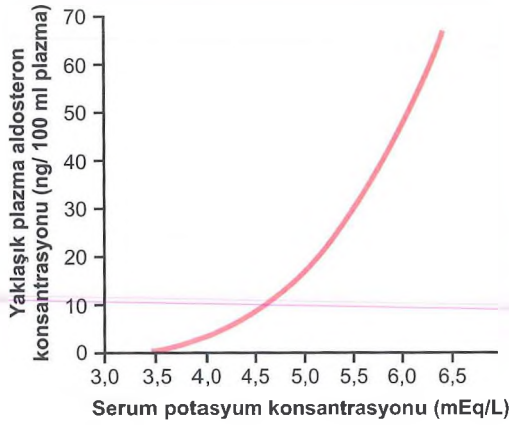
Şekil 29-4 Plazma aldosteron konsantrasyonu (*kırmızı çizgi*) ve hücre dışı potasyum iyon konsantrasyonunun (*siyah çizgi*) idrarla potasyum atılması üzerine etkisi. Bu faktörler korteksteki toplayıcı tübüllerin esas hücreleri tarafından potasyum sekresyonunu uyarırlar. (Young DB, Paulsen AW: Interrelated effects of aldosterone and plasma potassium on potassium excretion. *Am J Physiol* 244:F28, 1983'daki verilerden elde edilmiştir.)

hücre içi potasyum iyon konsantrasyonunu artırır. (2) Artmış hücre dışı potasyum konsantrasyonu böbrek interstisyel sıvısından epitel hücresi içine potasyum farkına artırır; bu da potasyum iyonlarının hücre içinden bazolateral zara doğru geriye sızmasını azaltır. (3) Artmış potasyum konsantrasyonu adrenal korteksten aldosteron salgılanmasını uyararak, bundan sonraki bölümde tartışıldığı gibi, potasyum sekresyonunu daha fazla uyarır.

Aldosteron Potasyum Sekresyonunu Uyarır. Aldosteron, distal tübülün son bölümleri ve toplayıcı kanallardaki esas hücreler tarafından sodyum iyonlarının aktif geriemiilimini uyarır (Bkz. Bölüm 27). Bu etki, sodyumu hücrenin bazolateral zarından dışarıya doğru ve kana, aynı zamanda potasyumu hücre içine pompalayan sodyum potasyum ATPaz pompası aracılığıyla olur. Böylece, aldosteron da esas hücrelerin potasyum sekresyon hızını kontrolde güçlü bir etkiye sahiptir.

Aldosteronun ikinci bir etkisi, lümen tarafındaki zarın potasyuma olan geçirgenliğini artırarak aldosteronun potasyum sekresyonunu artıran etkisini güçlendirmektir. Bu nedenle, Şekil 29-4'da gösterildiği gibi, aldosteron, potasyum sekresyonunu artıran güçlü bir etkiye sahiptir.

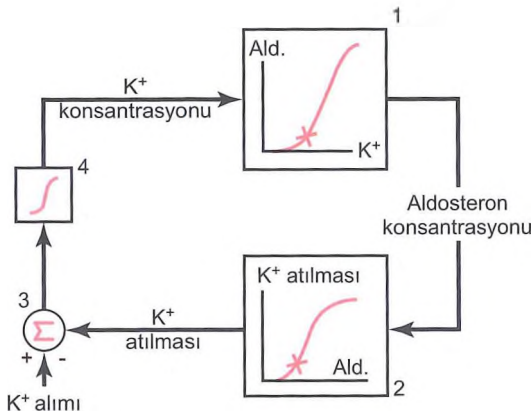
Artmış Hücre dışı Potasyum İyon Konsantrasyonu Aldosteron Sekresyonunu Uyarır. Negatif geribildirim kontrol sistemlerinde, kontrol edilen faktör genellikle kontrolü yapan üzerine bir geribildirim etkisine sahiptir. Aldosteron-potasyum kontrol sisteminde, adrenal bezden aldosteron sekresyon hızı, hücre dışı sıvı potasyum iyon konsantrasyonu ile güçlü bir şekilde kont-



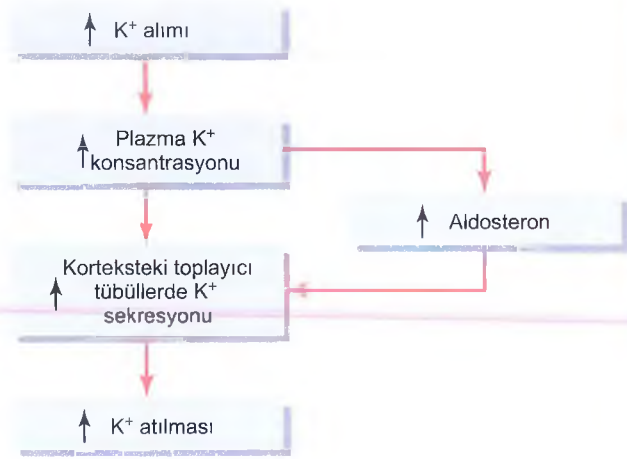
Şekil 29-5 Hücre dışı sıvı potasyum iyon konsantrasyonunun plazma aldosteron konsantrasyonu üzerine etkisi. Potasyum konsantrasyonundaki küçük değişikliklerin aldosteron konsantrasyonunda büyük değişikliklere neden olduğuna dikkat ediniz.

rol edilir. Şekil 29-5 plazma potasyum konsantrasyonunda 3 mEq/L kadar bir artışın plazma aldosteron konsantrasyonunu yaklaşık 0'dan 60 ng/100 ml'ye kadar artırabildiğini göstermektedir; bu hemen hemen normal konsantrasyonun 10 katıdır.

Aldosteron sekresyonunu uyaran potasyum iyon konsantrasyonunun etkisi Şekil 29-6'da gösterildiği gibi, potasyum atılmasını düzenleyen güçlü bir geribildirim sisteminin parçasıdır. Bu geribildirim sisteminde, plazma potasyum konsantrasyonundaki artış aldosteron sekresyonunu uyarır ve kandaki aldosteron seviyesi artar (Blok 1). Kanın aldosteron seviyesindeki artış, böbreklerde potasyum atılmasında önemli bir artışa neden olur (Blok 2). Artmış potasyum atılması hücre dışı sıvı potasyum konsantrasyonunu tekrar normale doğru düşürür (Blok 3 ve 4). Böylece, potasyum alımı arttığı zaman, bu geribildirim mekanizması, artmış hücre dışı potasyum konsantrasyonunun doğrudan etkisiyle sinerjistik olarak potasyum atılmasını yükseltir (Şekil 29-7).



Şekil 29-6 Hücre dışı sıvı potasyum konsantrasyonunun aldosteron (Ald) tarafından kontrolünde temel geribildirim mekanizması.



Şekil 29-7 Yüksek potasyum alımının potasyum atılmasını artırdığı başlıca mekanizmalar. Plazma potasyum konsantrasyonunun artmasının doğrudan korteksteki toplayıcı kanallarda potasyum sekresyonunu yükselttiğine ve dolaylı olarak plazma aldosteron konsantrasyonunu yükselterek potasyum sekresyonunu artırdığına dikkat ediniz.

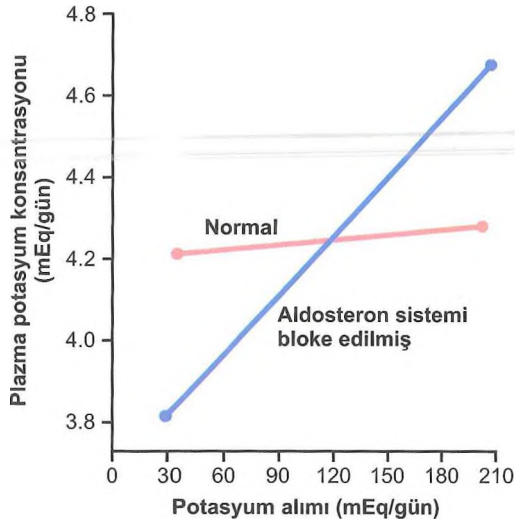
Aldosteron Geribildirim Sisteminin Engellenmesi
Potasyum Konsantrasyonunun Kontrolünü Büyük Ölçüde Bozar. Addison hastalığı olan hastalarda görüldüğü gibi, aldosteron salgılanmasının yokluğunda, potasyum sekresyonu bozulur, böylece hücre dışı sıvı potasyum konsantrasyonu tehlikeli derecede yüksek seviyelere çıkar. Bunun aksine, aşırı aldosteron salgılanmasında (primer aldosteronizm), potasyum sekresyonu büyük ölçüde artar, böbreklerden potasyum kaybına neden olur ve böylece hipokalemiye yol açar.

Aldosteron, böbrek potasyum sekresyonu üzerine olan uyarıcı etkisine ilaveten potasyumun hücreler tarafından alınmasını da artırarak önceden tartıştığımız gibi güçlü bir aldosteron - potasyum geribildirim sistemine katkıda bulunur.

Potasyum konsantrasyonunu kontrol eden aldosteron geribildirim sisteminin sayısal açıdan özel önemi Şekil 29-8'de gösterilmiştir. Bu deneyde, köpeklerde potasyum alımı iki durumda hemen hemen yedi kat artırılmıştır: (1) Normal koşullar altında ve (2) aldosteron geribildirim sistemi engellendikten sonra. Bunun için, hayvanların adrenal bezleri çıkartılıp plazma aldosteron konsantrasyonunu ne artıracak ne de azaltacak olan sabit bir hızda aldosteron infüzyonu yapılmıştır.

Normal hayvanlarda, potasyum alımında yedi katlık bir artışın potasyum konsantrasyonunda sadece, 4,2'den 4,3 mEq/L'ye hafif bir artışa neden olduğuna dikkat ediniz. Böylece, aldosteron geribildirim sistemi normal işlev gördüğü zaman, potasyum konsantrasyonu potasyum alımındaki büyük değişikliklere rağmen, hassas bir şekilde kontrol edilir.

Aldosteron geribildirim sistemi engellendiği zaman, potasyum alımındaki aynı düzeydeki artışlar potasyum konsantrasyonunda çok daha büyük bir artışa, 3,8'den yaklaşık 4,7 mEq/L'ye yükselmeye neden olur. Böylece, potasyum konsantrasyonunun kontrolü aldosteron geribildirim sistemi engellendiği zaman büyük oranda bozulur. Potasyum düzenlenmesinin benzer bir bozukluğu, Addison Hastalığı (aldosteron azlığı) ya da primer aldosteronizmli (aldosteron fazlalığı) hastalarda olduğu gibi,



Şekil 29-8 Normal koşullar altında (kırmızı çizgi) ve aldosteron geribildirim sistemi engellendikten sonra (mavi çizgi) hücre dışı sıvı potasyum konsantrasyonu üzerine potasyum alımındaki büyük değişikliklerin etkisi. Aldosteron sistemi engellendikten sonra potasyum konsantrasyonu düzenlenmesinin büyük ölçüde bozulduğuna dikkat ediniz. (Dr. David B. Young'ın izniyle.)

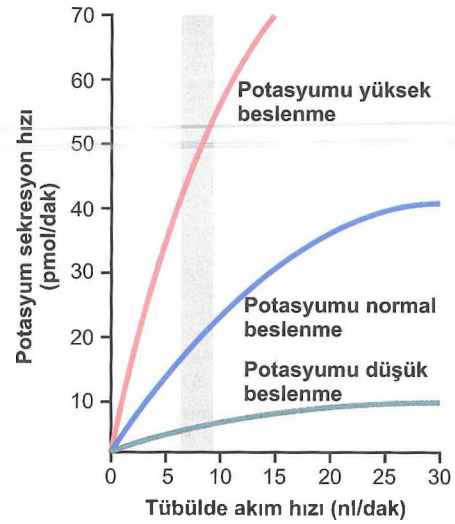
aldosteron geribildirim sistemleri çok zayıf işlev yapan insanlarda gözlenir.

Distal Tübülün Akım Hızında Artma Potasyum Sekresyonunu Uyarır. Diüretik ilaç tedavisi, fazla miktarda sodyum alınması veya hacim artışında olduğu gibi, distal tübülün akım hızında yükselme potasyum sekresyonunu uyarır (Şekil 29-9). Bunun aksine, sodyum eksikliğinin neden olduğu gibi, distal tübülün akım hızında bir azalma potasyum sekresyonunu düşürür.

Tübül akım hızının distal ve toplayıcı tübüllerde potasyum sekresyonu üzerine etkisi potasyum alımı tarafından çok fazla etkilenmektedir. Potasyum alımı yüksek olduğunda, artmış tübül akım hızı, potasyum alımı düşük olduğu duruma göre potasyum sekresyonunu uyarda daha büyük bir etkiye sahiptir (Şekil 29-9).

Yüksek hacme bağlı artmış akım hızının etki mekanizması aşağıdaki gibidir: Potasyumun tübül sıvısı içine sekresyonu, lümendeki potasyum konsantrasyonunu artırır ve bu yolla lümen tarafındaki zardan potasyum difüzyonunu sürdüren kuvvet azalır. Tübül akım hızı arttığında, sekresyona uğrayan potasyum sürekli olarak tübül boyunca uzaklaştırıldığı için tübül potasyum konsantrasyonunda artış aza indirilir. Böylece, net potasyum sekresyonu, artmış tübül akım hızı tarafından uyarılır.

Artmış tübül akım hızının etkisi, özellikle sodyum alımındaki değişiklikler sırasında, normal potasyum atılmasını korumaya yardım etmede önemlidir. Örneğin, yüksek sodyum alımında, aldosteron sekresyonu azalır, bu potasyum sekresyon hızını azaltır ve potasyumun idrarla atılması azalır. Ancak, daha önceki paragrafta tartışıldığı gibi, yüksek sodyum alımında ortaya çıkan distal tübüldeki akım hızının yüksekliği, potasyum sekresyonunun artmasına yol açar (Şekil 29-10). Bu nedenle, yüksek sodyum alımının iki etkisi, aldosteron salgılanmasının



Şekil 29-9 Kortekesteki toplayıcı tübüllerde akım hızı ve potasyum sekresyonu arasındaki ilişki ve potasyum alımındaki değişikliklerin etkisi. Yüksek potasyumla beslenmenin, artmış tübül akım hızının potasyum sekresyonunu artırıcı etkisini çok fazla güçlendirdiğine dikkat ediniz. Gölge kolon fizyolojik koşullarda yaklaşık normal tübül akım hızını göstermektedir (Veriler Malnic G, Berliner RW, Giebisch G. *Am J Physiol* 256: F932.1989.' dan alınmıştır).



Şekil 29-10 Yüksek sodyum alımının böbrekten potasyum atılması üzerine etkisi. Yüksek sodyum içeren beslenmenin plazma aldosteron düzeyini düşürerek etki ettiğine, bunun da kortekste toplayıcı tübüller tarafından potasyum sekresyonunu düşürmeye çalıştığına dikkat ediniz. Ancak, yüksek sodyumla beslenme eşzamanlı olarak kortekste toplayıcı kanala su iletilmesini artırarak potasyum sekresyonunu da artırmaya çalışır. Yüksek sodyumla beslenmenin birbirine zıt etkileri dengelenerek, sonuçta potasyum atılmasında çok az değişiklik olur.

da azalma ve yüksek tübül akım hızı birbirini zıt etkiler; böylece, potasyum atılmasında çok az bir değişiklik olur. Benzer şekilde, düşük sodyum alımında, aldosteron sekresyonunda artma ve tübül akım hızında azalmanın potasyum sekresyonu üzerine birbirine zıt etkileri nedeniyle potasyum atılması çok az değişir.

Akut Asidoz Potasyum Sekresyonunu Azaltır. Hücre dışı sıvının hidrojen iyon konsantrasyonunda ki akut artışlar (asidoz) potasyum sekresyonunu düşürürken, azalmış hidrojen iyon konsantrasyonu (alkaloz) potasyum sekresyonunu artırır. Artmış hidrojen iyon konsantrasyonunun potasyum sekresyonunu inhibe etmesinin başlıca mekanizması sodyum-potasyum ATPaz pompa aktivitesini azaltmasıdır. Bu da hücre içi potasyum konsantrasyonunu azaltır ve sonuçta lümen tarafındaki zardan tübül içine potasyumun pasif difüzyonu azalır.

Birkaç günden daha uzun süren asidozda idrarla potasyum atılmasında bir artma vardır. Bu etkinin mekanizması kısmen, kronik asidozun proksimal tübülde sodyum klorür ve su geri emilimini inhibe etmesidir; bu durumda distalde hacmi artırır, bu nedenle, potasyum sekresyonu uyarılır. Bu etki hidrojen iyonlarının sodyum-potasyum ATPaz pompası üzerindeki inhibitör etkisini ortadan kaldırır. *Böylece, kronik asidoz potasyum kaybına yol açarken, akut asidoz potasyum atılmasını azaltır.*

Yüksek Potasyumlu ve Düşük Sodyumlu Beslenmenin Yararlı Etkileri. Tipik modern diyetle karşılaştırıldığında, insanlık tarihinin son dönemlerine kadar tipik bir diyet düşük sodyum ve yüksek potasyum içermektedir. Kuzey Brezilya'nın Amazon ormanlarında yaşayan Yanomamo kabilesi gibi endüstrileşmemiş izole topluluklarda, sodyum alımı belki 10-20 mmol/gün kadar düşük iken, potasyum alımı 200 mmol/gün kadar yüksek olabilmektedir. Bu onların hiç işleminden geçirilmemiş besinler ve çok miktarda sebze ve meyve içeren diyetle beslenmelerine bağlıdır. Bu tip diyetle beslenen topluluklarda tipik olarak kardiyovasküler hastalıklar ve yaşa bağlı kan basıncı artışları görülmez.

Endüstrileşme ve sıklıkla yüksek sodyum ve düşük potasyum içerikli işlenmiş besinlerin tüketimindeki artış, dramatik biçimde potasyum alımında düşmeye ve sodyum alımında yükselmeye yol açmıştır. Endüstrileşmiş ülkelerin çoğunda, sodyum alımı ortalama 140-180 mmol/gün iken potasyum tüketimi ortalama yalnızca 30-70 mmol/gün'dür.

Deneyssel ve klinik çalışmalar, yüksek sodyum ve düşük potasyum alımının hipertansiyon ve ilişkili kardiyovasküler ve böbrek hastalıkları riskini artırdığını göstermektedir. Ancak potasyumca zengin beslenmenin kan basıncını, inme, koroner arter hastalığı ve böbrek hastalıkları riskini azaltarak ve yüksek sodyumlu beslenmenin istenmeyen etkilerinden koruması mümkün gibi gözükmektedir. Artmış potasyum alımının yararlı etkileri özellikle düşük sodyum diyeti ile birlikte olduğunda belirgindir.

Amerikan Ulusal Bilimler Akademisi, Amerikan Kalp Cemiyeti ve diğer organizasyonlar tarafından yayınlanmış beslenme reçeteleri, sağlıklı yetişkin bir kişi için 65 mmol/gün (1,5 g/gün sodyum veya 3,8 g/gün sodyum klorür'e karşılık gelmektedir) civarında düşük sodyum klorür alımını önerirken potasyum alımını 120 mmol/gün'e kadar artırılmasını önermektedir.

Böbrekten Kalsiyum Atılmasının ve Hücre Dışı Kalsiyum İyon Konsantrasyonunun Kontrolü

Kalsiyum iyon konsantrasyonunu düzenleyen mekanizmalar ile birlikte kalsiyum-düzenleyici hormonlar, paratiroid hormon (PTH) ve kalsitonin Bölüm 79'da ayrıntılarıyla tartışılmıştır. Bu nedenle, bu bölümde kalsiyum iyonunun düzenlenmesi kısaca tartışılacaktır.

Hücre dışı sıvı kalsiyum iyon konsantrasyonu, 2,4 mEq/L olan normal düzeyinin yüzde birkaçı içinde kalacak şekilde çok sıkı kontrol edilir. Kalsiyum iyon konsantrasyonu düşük seviyelere indiği zaman (*hipokalsemi*), sinir ve kas hücrelerinin uyarılabilirliği önemli derecede artar ve ciddi olgularda *hipokalsemik tetaniye* sonuçlanabilir. Bu durum, spastik iskelet kası kasılmalarıyla karakterizedir. *Hiperkalsemi* (kalsiyum konsantrasyonunda artma) nöromusküler uyarılabilirliği azaltır ve kalp aritmilerine yol açabilir.

Plazmadaki toplam kalsiyumun yüzde 50 kadarı (5 mEq/L) kalsiyumun hücre zarlarında biyolojik aktiviteye sahip şekli olan iyonize halde bulunur. Kalsiyumun geri kalanı ya plazma proteinlerine bağlı (yüzde 40 kadarı) ya da sitrat ve fosfat gibi anyonlarla beraber iyonize olmayan kompleks bir bileşik halindedir (yüzde 10 kadar).

Plazma hidrojen iyon konsantrasyonundaki değişiklikler plazma proteinlerine bağlı kalsiyum miktarını etkileyebilir. Asidozda daha az kalsiyum plazma proteinlerine bağlanır. Bunun aksine, alkalozda, daha çok miktarda kalsiyum plazma proteinlerine bağlanır. Bu nedenle, *alkolozlu hastalar hipokalsemik tetaniye daha yatkındır.*

Vücuttaki diğer maddeler gibi, kalsiyum alımı da uzun vadede kalsiyumun net kaybıyla dengelenmelidir. Ancak, sodyum ve klorür gibi iyonlardan farklı olarak kalsiyum atılmasının büyük bir kısmı feçesle olur. Normal olarak, diyetle alınan kalsiyumun oranı yaklaşık 1000 mg/gün ve feçesle atılan kalsiyum miktarı yaklaşık 900 mg/gün'dür. Belli koşullar altında, feçesle kalsiyum atılması kalsiyum alımını aşabilir, çünkü kalsiyum bağırsak lümenine salgılanabilir. Bu nedenle, Bölüm 79'da tartışıldığı gibi, gastrointestinal kanal ve bağırsakta kalsiyum emilimi ile sekresyonunu etkileyen düzenleyici mekanizmalar, kalsiyum homeostazında çok önemli bir rol oynarlar.

Vücuttaki kalsiyumun hemen hepsi (yüzde 99'u) kemiklerde depo edilir, sadece yüzde 0,1 kadarı hücre dışı sıvıda ve %1'i hücre içi sıvıda ve hücre organellerinde bulunur. Bu nedenle, kemik, hücre dışı sıvı kalsiyum konsantrasyonu azalmaya başladığı zaman bir kalsiyum kaynağı olarak ve kalsiyum depolamak gerektiğinde büyük bir depo olarak hareket eder.

Kemik tarafından kalsiyumun alınmasının ve serbestlenmesinin en önemli düzenleyicilerinden biri PTH'dir. Hücre dışı sıvı kalsiyum konsantrasyonu normalin altına düştüğü zaman, paratiroid bezleri doğrudan düşük kalsiyum düzeyi tarafından uyarılır ve PTH salgılanması artar. Daha sonra, bu hormon kemikler üzerine doğrudan etki ederek kemik tuzlarının rezorpsiyonunu (kemiklerden tuzların serbestlenmesi) artırır, sonuçta hücre dışı sıvıya büyük miktarlarda kalsiyum serbestlenir ve böylece

kalsiyum düzeyleri normale döner. Kalsiyum iyon konsantrasyonu yükseldiği zaman, PTH salgılanması azalır, öyle ki artık hemen hemen hiç kemik rezorpsiyonu oluşmaz; bunun yerine, fazla kalsiyum kemiklerde depolanır. Böylece, kalsiyum iyon konsantrasyonunun günlük düzenlenmesi, büyük oranda PTH'nın kemik rezorpsiyonu üzerine etkisi aracılığıyla olmaktadır.

Ancak, kemikler tükenmeyen bir kalsiyum kaynağı değildir. Bu nedenle kalsiyum alımı uzun dönemde, böbreklerden ve gastrointestinal kanaldan kalsiyum atılmasıyla dengelenmek zorundadır. Böbrekler ve gastrointestinal kanalda kalsiyum geriemiiliminin en önemli düzenleyicisi PTH'dır. Böylece, PTH plazma kalsiyum konsantrasyonunu başlıca üç etkiyle düzenler: (1) kemik rezorpsiyonunu uyararak; (2) bağırsakta kalsiyumun geriemiilimini artıran D vitamininin aktivasyonunu uyararak ve (3) doğrudan etki ile böbrek tübüllerinde kalsiyumun geriemiilimini artırarak (Şekil 29-11). Gastrointestinal kalsiyum geriemiiliminin ve kemiklerde kalsiyum alış-verişinin kontrolü başka bir bölümde tartışılmıştır ve bu bölümün geri kalanı böbrekten kalsiyum atılmasının kontrol mekanizmaları üzerine odaklanmıştır.

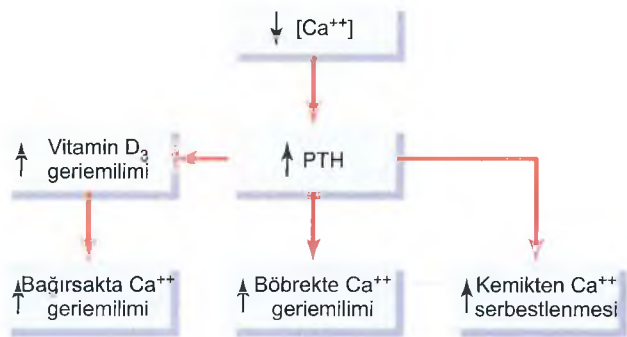
Kalsiyum Atılmasının Böbrekler Tarafından Kontrolü

Kalsiyum, böbreklerde hem filtre edilmekte hem de geriemiilime uğramaktadır. Ancak, sekresyona uğramaz. Bu nedenle, böbrekten kalsiyumun atılma hızı aşağıdaki gibi hesaplanır:

Böbrekten kalsiyumun atılması =

Filtre edilen kalsiyum – Geriemiilen kalsiyum

Plazma kalsiyumunun sadece yüzde 50 kadarı iyon halindedir, geri kalanı plazma proteinlerine bağlı ya da fosfat gibi anyonlarla bileşik yapmış olarak bulunur. Bu nedenle, plazma kalsiyumunun sadece yüzde 50 kadarı glomerülde filtre edilebilir. Normal olarak, filtre edilen kalsiyumun yaklaşık yüzde 99'u tübüller tarafından geriemiilir yalnızca yüzde 1 kadarı atılır. Yaklaşık filtre edilen kalsiyumun yüzde 65'i proksimal tübülde, yüzde 25-30'u



Şekil 29-11 Paratiroid hormon (PTH) ve D vitamini aracılığıyla plazma iyonize kalsiyum konsantrasyonundaki azalmanın düzeltilmesi.

Henle kıvrımında ve yüzde 4-9'u distal tübül ve toplayıcı tübüllerde geriemiilime uğrar. Bu geriemiilim şekli sodyumunkine benzer.

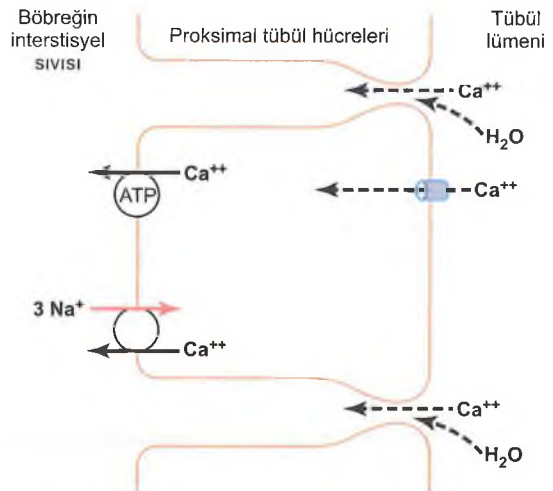
Diğer iyonlar için de doğru olduğu gibi, kalsiyumun atılması vücut ihtiyaçlarına göre ayarlanır. Kalsiyumun alımında bir artış olduğu zaman, alınan fazla miktarın çoğu feçesle kaybedilmesine rağmen böbrekten kalsiyum atılmasında da artış olur. Kalsiyum eksikliğinde, tübülde artmış geriemiilim sonucunda böbreklerden kalsiyum atılması azalır.

Proksimal Tübülde Kalsiyumun Geriemiilimi.

Proksimal tübülde kalsiyumun geriemiiliminin çoğu paraselüler yolla olur, suda çözünür ve hücreler arasında geriemiilime uğrayan sıvının akması ile taşınır. Proksimal tübülde kalsiyum geriemiiliminin yalnızca yüzde 20'si transselüler yolla iki basamakta gerçekleşir: (1) kalsiyumun epitel hücrenin sitoplazması ile karşılaştırıldığında tübül lümeninde daha yüksek konsantrasyonda bulunmasına ve hücre içinin lümenine göre daha fazla negatif olmasına bağlı olarak elektrokimyasal fark doğrultusunda kalsiyum tübül lümeninden hücre içine difüze olur; (2) kalsiyum bazolateral zardan hücre dışına bir kalsiyum-ATPaz pompası ve sodyum-kalsiyum zıt-taşıyıcısı ile taşınır (Şekil 29-12).

Henle Kıvrımı ve Distal Tübülde Kalsiyumun Geriemiilimi. Henle kıvrımında kalsiyumun geriemiilimi çıkan kalın kol ile sınırlanmıştır. Çıkan kalın kolda kalsiyum geriemiiliminin yaklaşık yüzde 50'si, interstiyel sıvının tübül lümenine göre hafifçe daha pozitif yük taşımaya bağlı olarak pasif difüzyonla paraselüler yoldan gerçekleşir. Çıkan kalın koldaki kalsiyum geriemiiliminin geri kalan yüzde 50'si ise, PTH tarafından uyarılan bir işlem ile transselüler yolla olmaktadır.

Distal tübülde, kalsiyumun geriemiiliminin hemen hemen tümü hücre zarından aktif taşıma ile olur. Bu



Şekil 29-12 Proksimal tübül hücrelerinde paraselüler ve transselüler yollar ile kalsiyumun geriemiiliminin mekanizmaları.

aktif taşınmanın mekanizması proksimal tübül ve çıkan kalın koldaki ile benzerdir ve lümen tarafındaki zar da kalsiyum kanallarından difüzyon ile gerçekleşir ve kalsiyum-ATPaz pompası ile ve sodyum-kalsiyum zıt-taşınma mekanizması ile bazolateral zardan dışarıya taşınır. Bu bölümde ve Henle kıvrımlarında, PTH kalsiyumun geriemiilimini uyarır. Henle kıvrımının çıkan kalın kolunda ve distal tübülde D vitamini (Kalsitrol) ve kalsitonin de kalsiyum geriemiilimini uyarırlar ancak bu hormonların böbrekten kalsiyumun atılmasını azaltıcı etkileri PTH kadar önemli miktarda değildir.

Tübülde Kalsiyumun Geriemiilimini Düzenleyen Faktörler. Böbrek tübüllerinde kalsiyumun geriemiilimini kontrol eden başlıca faktörlerden biri PTH'dır. PTH düzeyi arttığında, Henle'nin çıkan kalın kolundan ve distal tübülde kalsiyumun geriemiilimi uyarılır, idrarla kalsiyum atılması azalır. Bunun aksine, PTH'nın azalması, distal tübül ve Henle kıvrımında geriemiilimi azaltarak kalsiyum atılmasını sağlar.

Proksimal tübülde, kalsiyumun geriemiilimi genellikle sodyumun ve suyun geriemiilimine paraleldir ve PTH'dan bağımsızdır. Bu nedenle, hücre dışı hacim artışı ya da artmış arter basıncı durumlarında -her iki durumda da proksimal sodyum ve su geriemiilimi azalır- kalsiyum geriemiiliminde de bir azalma vardır. Sonuç olarak, kalsiyumun idrarla atılması artar. Bunun aksine, hücre dışı hacim veya kan basıncı azalmasında, artan proksimal tübül geriemiilimi nedeniyle kalsiyum atılması azalır.

Kalsiyumun geri emilimini etkileyen diğer bir faktör fosfatın plazma konsantrasyonudur. Plazma fosfatında artış, böbrek tübüllerinde kalsiyumun geri emilimini artıran, dolayısıyla kalsiyum atılmasını azaltan PTH'yi uyarır. Plazma fosfat konsantrasyonunda azalma ile tersi gerçekleşir.

Kalsiyumun geriemiilimi metabolik asidoz tarafından uyarılır ve metabolik alkaloz tarafından da inhibe edilir. Hidrojen iyon konsantrasyonunun kalsiyum atılması üzerine etkisinin çoğu, distal tübüldeki kalsiyum geriemiilimi değişikliklerine bağlıdır.

Böbrek tübüllerinde kalsiyumun geriemiilimini etkilediği bilinen faktörlerin bir özeti Tablo 29-2'de gösterilmektedir.

Böbrekler Tarafından Fosfat Atılmasının Düzenlenmesi

Böbreklerde fosfat atılması aşağıdaki gibi açıklanabilen bir taşıma mekanizması ile kontrol edilir: Böbrek tübül-

lerinde taşınma maksimumu normalde 0,1 mM/dak kadar olan fosfat geriemiilimi vardır. Bu miktardan daha az fosfat glomerüler filtratında bulunduğu zaman, filtre edilen fosfatın *tamamı* geriemiilir. Fosfat miktarı bunu aştığında, *fazla* fosfat atılır. Bu nedenle, GFR'yi 125 ml/dak olarak kabul ettiğimizde, hücre dışı sıvı fosfat konsantrasyonu, 0,1 mM/dak'lık tübül fosfat yükü oluşturan 0,8 mM/L civarındaki bir eşik değerin üzerine yükseldiği zaman fosfat normal olarak idrarda görülmeye başlar. Çoğu insan et ve süt ürünleriyle bol miktarlarda fosfat aldığı için, fosfat konsantrasyonu genellikle 1 mM/L'nin üzerinde kalır ve idrarla sürekli olarak fosfat atılır.

Proksimal tübülde normal olarak filtre edilen fosfatın yüzde 75-80'ni geriemiilime uğrar. Bu oran distal tübülde yüzde 10, Henle kıvrımında, toplayıcı tübüllerde ve toplayıcı kanallarda ise yalnızca çok küçük miktarlardadır. Filtre edilen fosfatın yaklaşık yüzde 10'u idrarla atılır.

Proksimal tübülde, fosfat geriemiilimi esas olarak transselüler yolla gerçekleşir. Fosfat lümeninden hücreye sodyum-fosfat birlikte-taşıyıcısı ile girer ve bazolateral zardan dışarıya çok iyi bilinmeyen bir yol ile çıkar. Bu yol olasılıkla fosfatı bir anyon ile değiştiren bir zıt-taşınma mekanizmasını içeriyor olabilir.

Farklı koşullarda tübülün fosfat geriemiilim kapasitesi değişebilir ve bu da fosfat atılmasını etkileyebilir. Örneğin, düşük fosfatlı beslenme, zaman içinde, geriemiilimde etkili olan fosfat taşınma maksimumunu artırır, böylece fosfatın idrarla atılma eğilimini azaltır.

PTH iki etkiyle fosfat konsantrasyonunu düzenlemede önemli rol oynayabilir: (1) PTH kemik rezorpsiyonunu artırır, bu sayede kemik tuzlarından büyük miktarlarda fosfat iyonunun hücre dışı sıvı içine geçmesini sağlar ve (2) PTH böbrek tübüllerinde fosfat için taşınma maksimumunu azaltır, böylece tübüldeki fosfatın büyük bir kısmı idrarla kaybedilir. *Dolayısıyla, plazma PTH'sının yükseldiği her durumda, tübülde fosfat geriemiilimi azalır ve daha fazla fosfat atılır.* Fosfat, PTH ve kalsiyum arasındaki bu ilişkiler, daha detaylı olarak Bölüm 79'da tartışılmıştır.

Böbreklerde Magnezyum Atılmasının ve Hücre Dışı Magnezyum İyon Konsantrasyonunun Kontrolü

Vücut magnezyumunun yarısından daha fazlası kemiklerde depolanmıştır; geri kalanının çoğu hücreler içinde, yüzde 1'den daha azı hücre dışı sıvıdadır. Toplam plazma magnezyum konsantrasyonunun 1,8 mEq/L kadar olmasına rağmen, bunun yarısından fazlası plazma proteinlerine bağlı olarak bulunur. Bu nedenle, serbest magnezyum iyonu konsantrasyonu sadece 0,8 mEq/L kadardır.

Magnezyumun normal günlük alımı 250-300 mg/gün kadardır; ancak, bu alınan miktarın sadece yarısı gastrointestinal kanaldan emilir. Magnezyum dengesini muhafaza etmek için böbrekler, günlük alınan magnezyumun

Tablo 29-2 Böbrekler Tarafından Kalsiyum Atılmasını Değiştiren Faktörler

↓ Kalsiyum Atılması	↑ Kalsiyum Atılması
↑ Paratiroid hormon (PTH)	↓ PTH
↓ Hücre dışı sıvı hacmi	↑ Hücre dışı sıvı hacmi
↓ Kan basıncı	↑ Kan basıncı
↑ Plazma fosfatı	↓ Plazma fosfatı
Metabolik asidoz	Metabolik alkaloz
Vitamin D ₃	

yarısı kadarını veya 125-150 mg/gün kadarını atmak zordur. Böbrekler normal olarak glomerül filtratındaki magnezyumun yüzde 10-15 kadarını idrarla atarlar.

Magnezyumun böbrekten atılması magnezyum fazlalığı sırasında önemli ölçüde artabilir veya magnezyum eksikliği sırasında hemen hemen sıfır düzeyine inebilir. Vücutta çoğu enzimlerin aktivasyonunu da kapsayan birçok biyokimyasal işlemlere katıldığı için, magnezyumun konsantrasyonu çok sıkı düzenlenmelidir.

Magnezyumun atılmasının düzenlenmesi esas olarak tübüldeki geriemişimi değiştirerek sağlanır. Proksimal tübülde genellikle filtre edilen magnezyumun sadece yüzde 25 kadarı geriemişime uğrar. Geriemişimin esas yeri, filtre edilen magnezyum yükünün yüzde 65 kadarının geriemişime uğratıldığı Henle kıvrımıdır. Filtre edilen magnezyumun sadece küçük bir miktarı (genellikle yüzde 5'den azı) distal ve toplayıcı tübüllerde geriemişir.

Magnezyumun atılmasını düzenleyen mekanizmalar iyi anlaşılmamıştır; ancak, aşağıdaki bozukluklar magnezyumun atılmasında artmaya yol açar: (1) hücre dışı sıvının magnezyum konsantrasyonunda artış, (2) hücre dışı hacimde genişleme ve (3) hücre dışı sıvının kalsiyum konsantrasyonunda artış.

Hücre Dışı Sıvının Kontrolü İçin Böbrek Mekanizmalarının Birlikte Çalışması

Hücre dışı sıvı hacmi, esas olarak suyun ve tuzun alımı ve atılması arasındaki denge ile belirlenir. Çoğu durumda, tuz ve sıvı alımları fizyolojik kontrol mekanizmalarından çok, kişinin alışkanlıkları tarafından yönlendirilir. Bu nedenle, hücre dışı hacim düzenlenmesinin sorumluluğu çoğunlukla, normal koşullar altında su ve tuz atılmasını su ve tuz alımına uydurmak zorunda olan böbreklere bırakılmıştır.

Hücre dışı sıvı hacminin düzenlenmesi tartışmasında, hücre dışı sıvıdaki sodyum klorür miktarını düzenleyen faktörleri dikkate alırsak, çünkü hücre dışı sıvının sodyum klorür içeriğindeki değişimler, çoğu kez hücre dışı sıvı hacminde, antidiüretik hormon (ADH)-susama mekanizmalarını da harekete geçiren paralel değişikliklere neden olur. ADH-susama mekanizmaları normal olarak işlev yaptıkları zaman, hücre dışı sıvı sodyum klorür miktarındaki bir değişim hücre dışı su miktarındaki benzer bir değişimle eşleştirilir. Böylece ozmolarite ve sodyum konsantrasyonu kısmen sabit tutulur.

Sabit Denge Koşullarında Sodyum Alınması ve Atılması Hassas Bir Şekilde Eşleştirilir

Sodyum atılması ya da ilgili herhangi bir elektrolitin atılması genel çerçeve içinde düşünüldüğünde hatırlanması gereken önemli bir gerçek, normal koşullar altında böbreklerden atılmasının alınan miktar tarafından belirlenmesidir. Yaşamı sürdürmek için, kişi uzun dönemde aldığı sodyum miktarının tamamına yakını atmalıdır. Bu nedenle, böbrek işlevinde büyük de-

ğişikliklere neden olan bozukluklarda bile sodyum alınması ve atılması arasındaki denge çoğunlukla birkaç gün içinde düzeltilir.

Eğer böbrek işlevindeki bozukluklar çok ciddi değilse, sodyum dengesi, temel olarak hücre dışı sıvı hacmindeki çok küçük değişikliklerle birlikte böbrek içi ayarlamalar veya diğer sistemik düzenlemeler tarafından sağlanabilir. Fakat böbrekleri etkileyen bozuklukların ciddi olduğu ve böbrek içi kompensasyonların tükendiği zamanlarda, kan basıncındaki değişiklikler, dolaşımda bulunan hormonlardaki değişiklikler ve sempatik sinir sistemi aktivitesindeki değişimler gibi sistemik ayarlamalar olaya katılmak zorundadır.

Bu ayarlamalar homeostaz açısından düşünüldüğünde maliyetli olabilir; çünkü bu olaylar uzun vadede bütün vücuda zarar verebilecek diğer değişikliklere de neden olurlar. Örneğin, bozulmuş böbrek işlevleri normal sodyum atılmasını sağlayacak derecede kan basıncı artışına yol açabilir. Uzun vadede yüksek kan basıncı kan damarları, kalp ve diğer organlarda hasarlara sebep olabilir. Ancak, bu ayarlamalar gereklidir; çünkü sodyum alımı ve atılması arasında devam eden bir dengesizlik hızla sıvı toplanmasına ya da sıvı ve elektrolitlerin kaybına yol açar ve birkaç gün içinde kardiyovasküler yetersizliğe sebep olabilir. Böylece, böbrek işlevindeki anormalliklere cevap olarak ortaya çıkan sistemik ayarlamalar, sodyum atılmasını tekrar alımla dengelemeyi amaçlayan gerekli bir değişim şeklinde görülebilir.

Sodyumun Atılması Glomerül Filtrasyon Hızındaki veya Tübülde Sodyumun Geriemişimi Hızındaki Değişiklikler Tarafından Kontrol Edilir

Sodyumun ve suyun atılmasını etkileyen iki değişken, glomerül filtrasyon hızı ve geriemişim hızıdır:

Atılma = Glomerül filtrasyonu - Tübülde geriemişim

Glomerül filtrasyon hızı (GFR) normal olarak 180 L/gün, tübülde geriemişim 178,5 L/gün ve çıkartılan idrar miktarı 1,5 L/gün kadardır. Böylece, potansiyel olarak GFR'deki veya geriemişimdaki küçük değişiklikler idrar atılmasında büyük değişikliklere neden olabilir. Örneğin, GFR'deki yüzde 5 artış (189 L/gün) eğer tübüldeki kompensasyonlar olmasaydı, idrar hacminde 9 L/gün'lük bir artışa neden olurdu; bu durum vücut sıvı hacimlerinde hızla çok kötü sonuçlara yol açabilecek değişikliklere neden olurdu. Benzer şekilde, GFR'deki kompensatuvar düzenlemeler olmadığında, geriemişimdaki küçük değişiklikler idrar hacminde ve sodyum atılmasında çok büyük değişikliklere yol açabilir. Tübülde geriemişim ve GFR genellikle hassas bir şekilde düzenlenir, böylece su ve elektrolitlerin böbreklerden atılması, alınanlarla tam olarak eşlenebilir.

GFR'yi veya geriemişimi değiştiren bozukluklarda bile, idrar atılmasındaki değişimler çeşitli tamponlayıcı mekanizmalarla en aza indirilir. Örneğin, eğer böbrekte ileri derecede vazodilatasyon olduğunda ve GFR arttığında (yüksek ateş ve bazı ilaçlarla olduğu gibi), bu

durum tübüllere ulaşan sodyum klorür miktarını artırır, bu da böbreklerde yürütülen en az iki kompansatuvar mekanizmayı harekete geçirir: (1) filtre edilen fazla sodyum klorürün çoğunun artmış geriemi- limi; bu geribildirim *glomerulotübüler denge* olarak adlandırılır ve (2) distal tübüle ulaşan sodyum klorürün artmasıyla aferent arteriyolün daralmasına yol açan, böylece GFR'yi normale döndüren *makula densa geribildirim*. Bunun gibi, proksimal tübüldeki veya Henle kıvrımındaki geriemi- lim anormallikleri böbreklerin yürüttüğü aynı geribildirimler ile kısmen telafi edilir.

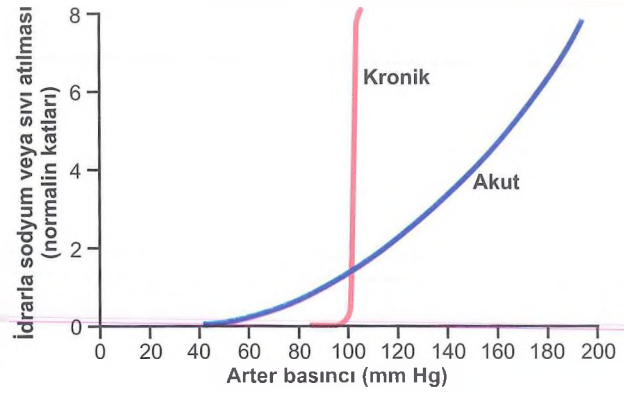
Bu iki mekanizmanın hiçbiri distal sodyum klorür yükünü tamamiyle normale döndürecek kadar mükemmel çalışmadığı için gerek GFR'deki değişiklikler, gerekse tübüldeki geriemi- lim, idrarda sodyum ve su atılmasında önemli değişikliklere yol açabilirler. Bu durumda, kan basıncındaki ve farklı hormonlardaki değişiklikler gibi sodyum atılmasını sodyum alımıyla eşitleyen diğer geribildirim mekanizmaları devreye girer. Bunu izleyen birkaç bölümde, bu mekanizmaların sodyum ve su dengesini birlikte nasıl kontrol ettiklerini ve bunu yaparken hücre dışı sıvı hacmini de kontrol ettiklerini gözden geçireceğiz. Bütün bu geribildirim mekanizmaları, su ve sodyumun böbrekten atılmasını ya GFR'yi ya da geriemi- limi değiştirerek kontrol ederler.

Vücut Sodyum ve Sıvı Dengesinin Korunmasında Basınç Natriürezinin ve Basınç Diürezinin Önemi

Kan hacminin ve hücre dışı sıvı hacminin olduğu kadar, sodyum ve sıvı dengesinin korunmasının kontrolü için de belki en güçlü mekanizma *basınç natriürezi* ve *basınç diürezi* mekanizmaları olarak adlandırılan kan basıncının sırasıyla sodyum ve su atılması üzerine etkisidir. Bölüm 19'da tartışıldığı gibi, böbrekler ve dolaşım sistemi arasındaki bu geribildirim, uzun süreli kan basıncı düzenlenmesinde de başrolü oynar.

Basınç diürezi kan basıncı artışına bağlı idrar miktarındaki artış olarak tanımlanırken, basınç natriürezi, yükselmiş kan basıncıyla birlikte sodyum atılmasındaki artış demektir. Basınç diürezi ve natriürezi çoğu kez birlikte olduğu için aşağıdaki tartışmada biz bu mekanizmaları basitçe "basınç natriürezi" olarak tanımlayacağız.

Şekil 29-13, idrarla sodyum atılması üzerine arter basıncının etkisini göstermektedir. Kan basıncındaki 30-50 mm Hg'lik akut artışların idrarla sodyum atılmasında 2-3 katlık bir artışa neden olduğuna dikkat ediniz. Bu etki sempatik sinir sistemi veya anjiyotensin II, ADH ya da aldosteron gibi çeşitli hormonların aktivitelerindeki değişimlerden bağımsızdır; çünkü, basınç natriürezi bu faktörlerin etkisinin kaldırıldığı izole bir böbrekte gösterilebilir. Kan basıncındaki kronik artışlarla, basınç natriürezinin etkinliği büyük ölçüde artırılır; çünkü artan kan basıncı kısa bir süre sonra, renin serbestlenmesini baskılar ve böylece anjiyotensin II ve aldosteron oluşumu azalır. Daha



Şekil 29-13 Böbreklerden sodyum atılması üzerine arter basıncının akut ve kronik etkileri (basınç natriürezi). Arter basıncındaki kronik artışların, arter basıncındaki akut artışlar sırasında ölçülenlerden çok daha fazla sodyum atılmasına sebep olduğuna dikkat ediniz.

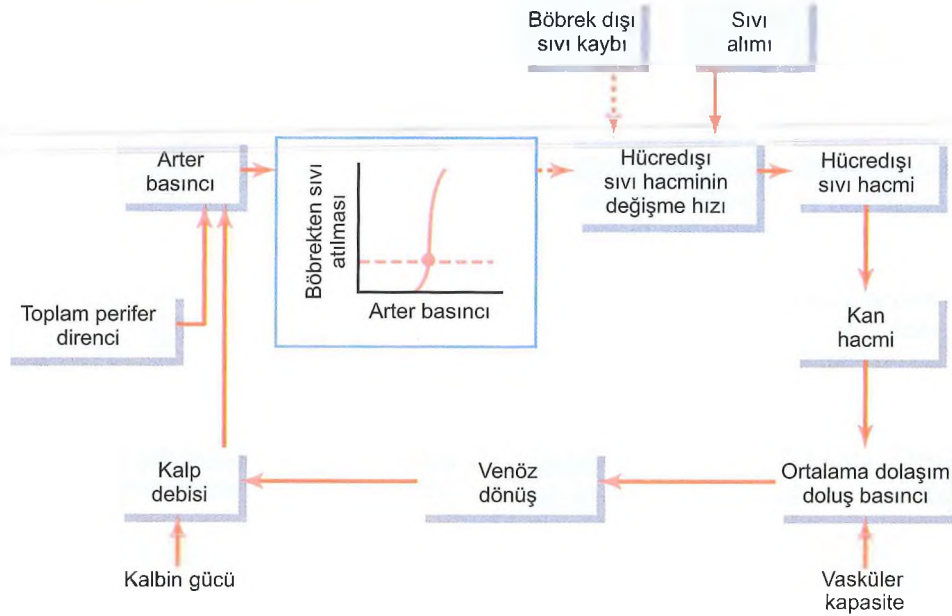
önce tartışıldığı gibi, anjiyotensin II ve aldosteron düzeylerinin azalması tübülde sodyum geriemi- limini inhibe eder. Böylece, artmış kan basıncının su ve sodyum atılmasını yükselten doğrudan etkileri güçlendirilmiş olur.

Basınç Natriürezi ve Diürezi, Vücut Sıvı Hacimlerini ve Arter Basıncını Düzenlemede Görev Alan Böbrek-Vücut Sıvısı Geribildirim Sisteminin Anahtar Elemanlarıdır

Artmış kan basıncının atılan idrar miktarını yükseltici etkisi, Şekil 29-14'de gösterildiği gibi, sıvı alımı ve atılması arasındaki dengeyi korumak için çalışan güçlü bir geribildirim sisteminin parçasıdır. Bu, esas olarak Bölüm 19'da arter basıncının kontrolü için tartışılan mekanizmanın aynısıdır. Hücre dışı sıvı hacmi, kan hacmi, kalp debisi, arter basıncı ve idrar debisi bu temel geribildirim mekanizmasının ayrı parçaları olarak hep birlikte aynı zamanda kontrol edilirler.

Sodyum ve sıvı alımındaki değişiklikler sırasında, bu geribildirim mekanizması, sıvı dengesinin korunması ve kan hacmi, hücre dışı sıvı hacmi ve arter basıncındaki değişimleri en aza indirmeye aşağıdaki şekilde yardım eder:

1. Vücuda idrarla atılan düzeyinin üzerinde sıvı alınması (suyla birlikte sodyum alındığı da varsayılarak) sıvının geçici olarak vücutta birikmesine yol açar.
2. Sıvı alımı, atılan idrar miktarını aştığı sürece, sıvı kanda ve interstisyel alanlarda birikir ve hücre dışı sıvı hacminde ve kan hacminde paralel artışlara sebep olur. Daha sonra tartışılacağı üzere, bu değişkenlere bağlı artışlar gerçekte bu geribildirim etkinliği nedeniyle çoğunlukla küçüktür.
3. Kan hacmindeki bir artış, ortalama dolaşım doluş basıncını artırır.
4. Ortalama dolaşım doluş basıncındaki artış venöz dönüş için basınç farkını yükseltir.
5. Venöz dönüş için artmış basınç farkı kalp debisini artırır.
6. Artmış kalp debisi arter basıncını yükseltir.



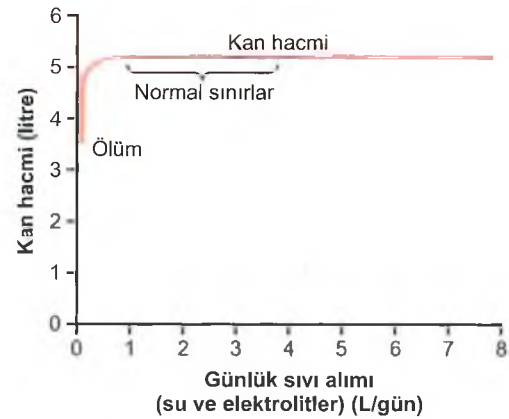
Şekil 29-14 Kan hacmi, hücre dışı sıvı hacmi ve arter basıncının kontrolünde temel böbrek-vücut sıvısı geribildirim mekanizması. *Düz çizgiler pozitif etkileri, kesikli çizgiler negatif etkileri göstermektedir.*

- Artmış arter basıncı, basınç diürezisi yoluyla idrar çıkışını artırır. Normal basınç natriürezisi ilişkisinin dikliği, kan basıncında sadece küçük bir artışın idrar atılmasında birkaç kat artışa neden olduğuna işaret eder.
- Artmış sıvı atılması artmış alımı dengeler ve daha fazla sıvı birikimi önlenir.

Böylece, böbrek-vücut sıvısı geribildirim mekanizması, artmış tuz ve su alımı sırasında vücutta sürekli su ve tuz birikimini önler. Böbrek işlevi normal olduğu ve basınç diürez mekanizması etkili bir şekilde çalıştığı sürece, tuz ve su alımındaki büyük değişikliklere, kan hacmi, hücre dışı sıvı hacmi, kalp debisi ve arter basıncında sadece çok küçük değişikliklerle uyum sağlanabilir.

Sıvı alımı normalin altına düştüğü zaman ters yönde bir dizi olay ortaya çıkar. Bu durumda, arter basıncında düşmenin yanı sıra, kan hacmi ve hücre dışı hacimde de bir azalma eğilimi vardır. Kan basıncında küçük bir azalma bile, idrar çıkışında büyük bir azalmaya sebep olur, böylece kan basıncı, kan hacmi veya hücre dışı sıvı hacmindeki çok küçük değişikliklerle sıvı dengesinin korunması sağlanır. Bu mekanizmanın, kan hacmindeki büyük değişiklikleri önleme etkinliği Şekil 29-15’de gösterilmiştir. Buharlaştırma veya diğer önlenemeyen sıvı kayıplarını yerine koymaya yeterli olmayan çok düşük alımlar dışında, günlük su ve elektrolit alımlarındaki büyük farklılıklara rağmen kan hacmindeki değişikliklerin fark edilmeyecek kadar az olduğu gösterilmektedir.

İleride tartışıldığı üzere, çoğu kişiye arter basıncındaki ölçülemeyen artışlarda bile, böbrek tarafından düzenlenen mekanizmalara ilaveten, sodyum alımındaki artışı sodyum atılmasını artırarak düzenleyen sinirsel ve hormonal sistemler mevcuttur. “Tuza duyarlı” kişilerde sodyum alımında orta derece bir artmada bile arter basıncında önemli



Şekil 29-15 Günlük sıvı alımındaki değişikliklerin kan hacmi üzerindeki yaklaşık etkisi. Normal sınırlar içindeki günlük sıvı alımlarında kan hacminin nispeten sabit kaldığına dikkat ediniz.

artışlar olur. Birkaç yıldan daha fazla süreli yüksek sodyum alımlarında, tuza duyarlı olmayan bireylerde bile kan basıncı yükseliği ortaya çıkabilir. Kan basıncı yükseldiğinde, basınç natriürezisi sodyum alımı ile idrarla sodyum atılması arasında kritik bir denge kurulmasını sağlar.

Kan Hacmi ve Hücre dışı Sıvı Hacminin Hassas Düzenlenmesi

Şekil 29-14’ü incelersek, günlük sıvı alımlarında aşırı değişikliklere rağmen kan hacminin niçin hemen hemen tamamiyle sabit kaldığını görebiliriz. Bunun nedeni şudur: (1) Kan hacmindeki küçük bir değişiklik, kalp debisinde önemli bir değişime sebep olur. (2) Kalp debisinde küçük bir değişiklik kan basıncında büyük bir değişikliğe sebep olur. (3) Kan basıncında küçük bir değişiklik idrar debisinde büyük bir değişikliğe sebep olur. Bu faktörlerin

hepsi birbirini çoğaltarak kan hacminin etkili geribildirim kontrolünü sağlar.

Kanama nedeniyle kan kaybının görüldüğü her durumda, aynı kontrol mekanizmaları devreye girer. Bu durumda, kan basıncındaki bir düşme, daha sonra tartışılacak olan sinirsel ve hormonal faktörler ile birlikte böbrekler tarafından sıvı tutulmasına sebep olur. Kanda kırmızı kan hücrelerinin ve plazma proteinlerinin kaybını gidermeye çalışan diğer paralel mekanizmalar çalışır. Kırmızı kan hücre üretimini uyarmak için gereken eritropoietin ve diğer faktörlerin eksikliğinde görüldüğü gibi, eğer kırmızı kan hücre hacmi anormallikleri devam ederse, plazma hacmi basitçe farkı tamamlayacak ve kan hacmi tümüyle, kırmızı kan hücre kütlelerinin düşüklüğüne rağmen normale dönecektir.

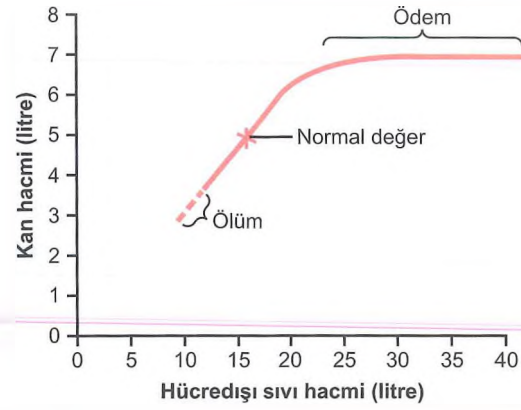
Hücre dışı Sıvının İnterstisyel Boşluklar ve Damar Sistemi Arasındaki Dağılımı

Şekil 29-14'den görülebileceği gibi, kan hacmi ve hücre dışı sıvı hacmi çoğunlukla birbirine paralel şekilde kontrol edilir. Alınan sıvı başlangıçta doğrudan kana gider, fakat sonra plazma ve interstisyel boşluklar arasında hızla dağıtılır. Bu nedenle, kan hacmi ve hücre dışı sıvı hacmi genellikle aynı anda kontrol edilir.

Ancak, hücre dışı sıvı dağılımının, interstisyel alanlar ve kan arasında çok fazla değişebildiği durumlar vardır. Bölüm 25'de tartışıldığı gibi, interstisyel boşluklarda sıvı birikimine sebep olabilen başlıca faktörler şunlardır: (1) kapillerdeki hidrostatik basınçta artma, (2) plazma kolloid ozmotik basıncında azalma ve (3) kapiller geçirgenliğinde artma ve (4) lenfatik damarların tıkanması. Bütün bu koşullarda, hücre dışı sıvının her zamankinden çok daha büyük bir kısmı interstisyel boşluklara dağıtılır.

Şekil 29-16 sıvının normal koşulda ve ödem varlığında interstisyel boşluklar ve damar sistemi arasındaki dağılımını göstermektedir. Çok fazla sıvı alınması ya da sıvının böbrekten atılmasında bir azalma sonucu kanda küçük miktarlarda sıvı biriktiği zaman, sıvının yüzde 20-30 kadarı kanda kalır ve kan hacmini artırır. Geri kalanı interstisyel alanlara dağıtılır. Hücre dışı sıvı hacmi, normalin yüzde 30-50'sinden daha fazla yükseldiği zaman, hemen hemen bütün ilave sıvı interstisyel alanlara gider ve küçük bir kısmı kanda kalır. Bu durum, interstisyel sıvı basıncı normal negatif değerinden pozitif yükseldiğinde doku interstisyel alanlarının genişlemesine ve daha sonra büyük miktarlarda sıvının interstisyel sıvı basıncında çok fazla yükselme olmaksızın dokulara geçebilmesine bağlıdır. Diğer bir deyişle, dokuların kompliyansı çok arttığında dokularda sıvı birikimine engel olan interstisyel sıvı basıncındaki artış nedeniyle ödeme karşı güvenlik faktörü kaybolur.

Böylece, normal şartlar altında, interstisyel boşluklar bazen 10-30 litreyi bulan fazla su için bir "taşma" rezervuarı olarak davranırlar. Bölüm 25'de açıklandığı gibi,



Şekil 29-16 Hücre dışı sıvı hacmi ve kan hacmi arasındaki yaklaşık ilişki. Şekil normal aralıkta oldukça doğrusal ilişkiyi, fakat hücre dışı sıvı hacmi aşırı olduğu zaman kan hacmindeki yükselmenin durduğunu göstermektedir. Bu durumda, ilave hücre dışı sıvı hacmi interstisyel alanlara geçer ve ödem ortaya çıkar.

bu durum ödeme sebep olur. Fakat bu mekanizma aynı zamanda dolaşımın fazla sıvısını boşaltan önemli bir sübap olarak da hareket eder ve pulmoner ödem ve kalp yetmezliğine yol açabilecek tehlikeli aşırı yüke karşı kardiyovasküler sistemi korur.

Özetlenirse, hücre dışı sıvı hacmi ve kan hacmi aynı anda kontrol edilir, fakat kan ve interstisyum arasındaki sıvı dağılım miktarının ölçüsü, kapiller zar boyunca sıvı alışveriş dinamikleri kadar, dolaşımın ve interstisyel alanların fiziksel özelliklerine de bağlıdır.

Sinirsel ve Hormonal Faktörler Böbrek-Vücut Sıvısı Geribildirim Kontrolünün Etkinliğini Artırır

Bölüm 27'de, GFR ve tübülde geri emilimi dolayısıyla tuzun ve suyun böbrek yoluyla atılmasını etkileyen sinirsel ve hormonal faktörleri tartışmıştık. Bu sinirsel ve hormonal mekanizmalar genellikle basınç natriürezisi ve basınç diürezisi mekanizmaları ile birlikte hareket ederek günden güne değişen koşullara cevap olarak kan hacminde, hücre dışı sıvı hacminde ve arter basıncında oluşan değişiklikleri en aza indirmek açısından bu mekanizmaları daha etkin yaparlar. Diğer taraftan, böbrek işlev bozuklukları veya böbrekleri etkileyen çeşitli sinirsel ve hormonal anormallikler, aşağıda tartışıldığı gibi, vücut sıvı hacimlerinde ve kan basıncında ciddi değişikliklere yol açabilirler.

Böbrek Yoluyla Atılmanın Sempatik Sinir Sistemi Tarafından Kontrolü: Arteriyel Baroreseptör ve Düşük-Basınç Gerim Reseptör Refleksleri

Böbreklerin sempatik inervasyonunun yoğun olması nedeniyle, sempatik aktivitedeki değişiklikler, bazı koşullar altında, hücre dışı sıvı hacminin düzenlenmesi ka-

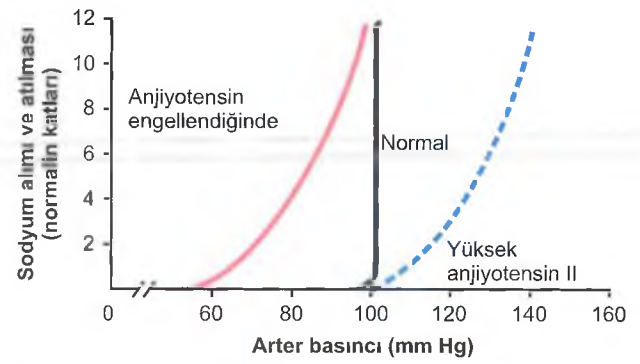
dar, böbrekten sodyum ve su atılmasını da değiştirebilirler. Örneğin, kan hacmi kanamaya bağlı düştüğü zaman, pulmoner kan damarları ve toraksın diğer düşük basınç bölgelerindeki basınçlar azalarak sempatik sinir sisteminin refleks aktivasyonuna sebep olur. Bu da sodyum ve su atılmasını birkaç etkiyle azaltan böbrekteki sempatik sinir aktivitesini artırır: (1) GFR'deki azalmayla sonuçlanan böbrek arteriyollerinin daralması; (2) tübülde su ve tuz geri emiliminin artışı ve (3) renin serbestlenmesinin uyarılması ve tübülde geri emilimi daha da artıran anjiyotensin II ile aldosteron oluşumunun artması. Eğer kan hacmindeki azalma, sistemik arter basıncını daha da azaltacak kadar büyükse, aort kavsinde ve karotis sinüsünde bulunan arteriyel baroreseptörlerin gerimlerinin azalması nedeniyle sempatik sinir sistemi daha ileri düzeyde aktive olur. Bütün bu refleksler hep birlikte kanama gibi akut durumlarda ortaya çıkan kan hacmi azalmasını hızla düzeltmede önemli rol oynarlar. Böbrekte sempatik aktivitenin refleks inhibisyonu büyük miktarlarda tuz ve su içeren bir yemek yenildikten sonra akut olarak ortaya çıkan dolaşımdaki sıvı fazlalığının hızla atılmasına da katkıda bulunabilir.

Böbrek Yoluyla Atılmanın Kontrolünde Anjiyotensin II'nin Rolü

Sodyum atılmasını vücutta en güçlü kontrol edenlerden biri anjiyotensin II'dir. Sodyum ve sıvı alımındaki değişiklikler, anjiyotensin II oluşumunda zıt yöndeki değişikliklerle bağlantılıdır ve vücut sodyum ile sıvı dengelerinin korunmasına büyük ölçüde katkıda bulunur. Diğer bir deyişle, sodyum alımı normalin üzerine yükseldiği zaman renin sekresyonu azalır ve bu da anjiyotensin II oluşumunun azalmasına neden olur. Anjiyotensin II tübülde sodyum geri emilimini artıran birkaç önemli etkiye sahip olduğu için Bölüm 27'de açıklandığı gibi, anjiyotensin II seviyesinde bir azalma, sodyum ve suyun geri emilimini azaltır, böylece böbreklerden sodyum ve su atılması artar. Net sonuç, sodyum alımı arttığı zaman ortaya çıkabilecek hücre dışı sıvı hacminde ve arter basıncında yükselmenin en aza indirilmesidir.

Bunun aksine sodyum alımı normalin altına düştüğünde, anjiyotensin II seviyelerindeki artma sodyum ve suyun tutulmasını sağlar ve ortaya çıkabilecek arter kan basıncındaki azalmalara karşı koyar. Böylece, renin-anjiyotensin sistemindeki değişiklikler, kan basıncının ve vücut sıvı hacimlerinin stabilitesinin sağlanması için basınç natriürez mekanizmasının güçlü bir çoğaltıcısı gibi hareket eder.

Basınç Natriürezinde Değişimlerinde Anjiyotensin II'nin Önemi. Basınç natriürez mekanizmasını daha etkili yapmada anjiyotensin II'nin önemi Şekil 29-17'de gösterilmiştir. Dikkat edilirse, natriürezin anjiyotensin tarafından kontrolü tamamen işlevsel olduğu zaman, basınç natriürez eğrisi diktir (normal eğri) ve bu durum sodyum alımı yükseldiği zaman sodyum atılmasını artırmak için kan basıncında sadece küçük değişikliklerin gerektiğine işaret eder.



Şekil 29-17 Aşırı anjiyotensin II yapımının ve anjiyotensin II yapımının engellenmesinin böbrek basınç natriürez eğrisi üzerine etkileri. Yüksek seviyelerde anjiyotensin II oluşumunun basınç natriürez eğrisinin eğimini azaltarak, kan basıncını sodyum alımındaki değişikliklere çok duyarlı yaptığına dikkat ediniz. Anjiyotensin II oluşumunun engellenmesi basınç natriürezini daha düşük kan basınçlarına kaydırır.

Bunun aksine, renin salgılanmasını azaltma yeteneği bozulmuş bazı hipertansif hastalarda ortaya çıktığı gibi, artmış sodyum alımına yanıt olarak, anjiyotensin seviyeleri azaltılamazsa (yüksek anjiyotensin II eğrisi), basınç natriürez eğrisi artık eskisi gibi dik değildir. Bu nedenle, sodyum alımı yükseldiği zaman, sodyum dengesini muhafaza etmek ve sodyum atılmasını artırmak için kan basıncında çok daha fazla artışlara ihtiyaç duyulur. Örneğin, birçok kişide, sodyum alımında 10 katlık bir artış, sadece birkaç mm Hg'lık kan basıncı artışına sebep olurken aşırı sodyum alımına yanıt olarak anjiyotensin II oluşumunu baskılayamayan kişilerde, sodyum alımındaki aynı seviyedeki yükseliş kan basıncında 50 mm Hg'ye varan yükselmelere neden olur. Böylece, sodyum fazlası olduğu zaman, anjiyotensin II oluşumunu baskılama yetersizliği, basınç natriürezinin eğimini azaltır ve Bölüm 19'da tartışıldığı gibi, arter basıncını tuza çok duyarlı yapar.

Böbreğin su ve tuz atma yeteneğini geliştirmede anjiyotensin II'nin etkilerini bloke etmek için kullanılan ilaçların önemi klinik olarak ispatlanmıştır. Anjiyotensin II oluşumu, bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (Şekil 29-17) veya anjiyotensin II reseptör antagonisti ile engellendiğinde basınç natriürez eğrisi daha düşük basınçlara kaymıştır. Bu durum, böbreklerin sodyum atma yeteneğinde bir artışa işaret eder, çünkü normal düzeylerde sodyum atılması artık düşük kan basınçlarında sürdürülebilir. Basınç natriürezindeki bu kayma anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin ve anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin hipertansiyonlu hastalarda kronik kan basıncı düşürücü etkilerinin temelini oluşturur.

Aşırı Miktarda Anjiyotensin II Genellikle Hücre dışı Sıvı Hacminde Büyük Artışlara Neden Olmaz Çünkü Arter Basıncında Artış Anjiyotensin Aracılı Sodyum Tutulmasını Dengeler. Anjiyotensin II'nin vücutta sodyum ve su birikimine yol açan en güçlü hormonlardan biri olmasına rağmen, dolaşımdaki anjiyotensin II'de azalmanın veya artmanın, kalp yetmezliği veya böbrek yetmezliği olmadığı sürece hücre dışı sıvı

hacmi veya kan hacmine büyük bir etkisi yoktur. Bunun nedeni, böbreğin renin salgılayan tümöründe anjiyotensin II seviyelerindeki büyük artışlarda olduğu gibi, yüksek anjiyotensin II seviyelerinin başlangıçta böbreklerde sodyum ve su tutulmasına ve hücre dışı sıvı hacminde küçük bir artışa neden olmasıdır. Bu durum, böbreğin su ve sodyum çıkışında hızlı artışlara sebep olan kan basıncında bir yükselmeyi de başlatır, bu yolla anjiyotensin II'nin sodyum ve su tutucu etkileri giderilir ve yüksek kan basıncında sodyum alınması ve atılması arasındaki denge tekrar kurulur. Bunun aksine, bir anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü verildiği zaman ortaya çıktığı gibi, anjiyotensin II oluşumu engellendikten sonra başlangıçta su ve sodyum kaybı vardır, fakat kan basıncındaki düşme bu etkiyi dengeler ve sodyum atılması tekrar normale döner.

Eğer kalp zayıflamış ise veya bir kalp hastalığı varsa, kalbin pompalama yeteneği kan basıncını yüksek anjiyotensin II düzeyinin sodyum tutucu etkilerinin üstesinden gelecek düzeyde artıramaz. Bu durumda anjiyotensin II *konjestif kalp yetmezliği*ne kadar gidebilen büyük miktarlarda sodyum ve su tutulmasına sebep olabilir. Anjiyotensin II oluşumunun engellenmesi, sodyum ve su tutulmasını biraz düşürebilir ve kalp yetmezliği ile birlikte büyük miktarda hücre dışı sıvı artışını azaltabilir.

Böbrek Tarafından Atılmanın Kontrolünde Aldosteronun Rolü

Aldosteron, özellikle korteksteki toplayıcı tübüllerde sodyum geriemiilimini artırır. Sodyum geriemiiliminde artış, su geriemiiliminde ve potasyum sekresyonunda artışla da bağlantılıdır. Bundan dolayı, aldosteronun net etkisi böbreklerde sodyum ve su tutulmasını sağlamak, fakat idrarla potasyum atılmasını artırmaktır.

Aldosteronun sodyum dengesini düzenlemedeki işlevi, anjiyotensin II için yukarıda anlatılan olaylarla çok yakından bağlantılıdır. Kısaca, sodyum alımındaki azalma, aldosteron salgılanmasını uyaran anjiyotensin II seviyelerini artırır, aldosteron idrarla sodyum atılmasında azalmaya neden olur ve böylece sodyum dengesi korunur. Bunun aksine, yüksek sodyum alımında, aldosteron yapımının baskılanması geriemiilimi azaltır ve böbreklerden büyük miktarlarda sodyum atılmasına izin verir. Böylece, aldosteron yapımındaki değişiklikler, tuz alımındaki değişimler sırasında sodyum dengesinin korunması için basınç natriürez mekanizmasına da yardım eder.

Aldosteronun Kronik Olarak Aşırı Salgılanması Sırasında Arter Basıncı Yükselirken Böbrekler Sodyum Tutmaktan "Kaçarlar". Aldosteronun sodyum geriemiilimi üzerine güçlü etkileri olmasına rağmen, adrenal bez tümörlü (Conn's Sendromu) hastalarda olduğu gibi, aldosteronun aşırı yapımı veya aşırı aldosteron infüzyonu olduğu zaman, böbreklerdeki sodyum geriemiiliminde artma ve sodyum atılmasında görülen azalmalar geçicidir. Sodyum ve su tutulmasından 1-3 gün sonra, hücre dışı sıvı hacmi yaklaşık yüzde 10-15 kadar yükselir ve arter kan basıncında eşzamanlı bir artış görülür. Arter basıncı yeteri kadar yükseldiği zaman, böbrekler sodyum ve su tutmaktan "kaçarlar" ve bundan sonra, sürekli yüksek

düzeylerde aldosteron bulunmasına rağmen, günlük alıma eşit miktarda sodyum atarlar. Bu kaçışın esas nedeni arter basıncı yükseldiği zaman ortaya çıkan basınç natriürezi ve diürezidir.

Yeteri kadar aldosteron salgılayamayan adrenal yetmezliği olan hastalarda (Addison hastalığı), sodyum ve su atılmasında artma, hücre dışı sıvı hacminde azalma ve kan basıncı düşüklüğüne doğru bir eğilim vardır. Aldosteronun tamamen yokluğunda, eğer kişinin su ve tuzun idrarla atılmasındaki artışı dengeleyecek kadar büyük miktarlarda tuz yemesine ve büyük miktarlarda su içmesine izin verilmezse, ciddi hacim kaybı olabilir.

Böbrekten Su Atılmasının Kontrolünde ADH'nin Rolü

Bölüm 28'de tartışıldığı gibi, böbreklerin normal miktarlarda tuz atarken, düşük hacimde konsantre bir idrar oluşturmada ADH önemli bir rol oynar. Bu etki özellikle, plazma ADH seviyelerini oldukça yükselten su yoksunluğu sırasında önemlidir. Su yoksunluğu sırasında artan ADH da böbreklerde su geriemiilimini artırır ve aksi durumda ortaya çıkacak arter basıncındaki ve hücre dışı sıvı hacmindeki azalmayı en aza indirmeye yardım eder. 24-48 saatlik su yoksunluğu hücre dışı sıvı hacminde ve arter basıncında sadece küçük bir azalmaya sebep olur. Ancak, eğer ADH'nin etkileri, distal ve toplayıcı tübüllerde su geriemiilimini artıran ADH'nin etkisini antagone eden bir ilaçla engellenirse, aynı süredeki su yoksunluğu hem hücre dışı sıvı hacmi ve hem de arter basıncında önemli bir düşmeye neden olur. Bunun aksine, hücre dışı hacim fazlalığında, ADH seviyelerinde *azalma* böbreklerde su geriemiilimini düşürür, böylece aşırı hacmin vücuttan atılmasına yardım eder.

Aşırı ADH Salgılanması Genellikle Hücre Dışı Sıvı Hacminde Küçük Artışlara Fakat Sodyum Konsantrasyonunda Büyük Azalmalara Sebep Olur. ADH hücre dışı sıvı hacminin düzenlenmesinde önemli olduğu halde, ADH'nin aşırı düzeyleri arter basıncında veya hücre dışı sıvı hacminde nadiren büyük artışlara neden olur. ADH'nin hayvanlara büyük miktarlardaki infüzyonu başlangıçta böbrekte su tutulmasına ve hücre dışı sıvı hacminde yüzde 10-15'lik artışa sebep olur. Bu hacim artışına cevap olarak arter basıncı yükselirken, aşırı hacmin büyük kısmı basınç diürezi mekanizması nedeniyle atılır. Kan basıncındaki yükselme basınç natriürezi ve hücre dışı sıvıdan sodyum kaybına da sebep olur. ADH infüzyonundan birkaç gün sonra, kan hacmi ve hücre dışı sıvı hacmi yüzde 5-10'dan daha fazla yükselmez ve arter basıncı da 10 mm Hg'dan daha az yükselir. Aynı durum, ADH seviyelerinin birkaç kat yükselebileceği *uygunsuz ADH sendromu* olan hastalar için de geçerlidir.

Böylece, *yüksek ADH düzeyleri hücre dışı sodyum iyon konsantrasyonunda ciddi azalmalara* sebep olduğu halde, vücut sıvı hacminde ve arter basıncında büyük artışlara neden olmaz. Buna sebep böbreklerde artmış su geriemiiliminin hücre dışı sodyumu sulandırması ve aynı zamanda, kan basıncındaki küçük artışın basınç natriürezi yoluyla hücre dışı sıvıdan idrarla sodyum kaybına neden olmasıdır.

Supraoptik çekirdeklerin harabiyeti nedeniyle ADH salgılama yeteneklerini kaybeden hastalarda idrar hacmi normalin 5-10 katı olabilir. Bu durum, sıvı dengesinin korunması için, hemen her zaman yeteri kadar su içilerek kompanse edilir. Eğer su alımı serbest değilse, ADH salgılama yetersizliği kan hacminde ve arter basıncında önemli azalmalara yol açabilir.

Böbrekten Atılmanın Kontrolünde Atriyal Natriüretik Peptidin Rolü

Buraya kadar, hücre dışı sıvı hacminin kontrolünde başlıca sodyum tutucu ve su tutucu hormonların rolünü tartıştık. Ancak, birkaç farklı natriüretik hormon da hacim düzenlenmesine katkıda bulunabilir. En önemli natriüretik hormonlardan biri, kalp atriyumun kas liflerinden serbestlenen, atriyal natriüretik peptit (ANP) olarak adlandırılan bir peptittir. Bu peptidin salgısını sağlayan uyarının aşırı kan hacminin etkisiyle atriyumların aşırı gerilmesi olduğu düşünülmektedir. ANP kalp atriyumundan serbestlendikten sonra dolaşıma girer ve böbrekler üzerine etki ederek toplayıcı kanallardan sodyum geri Emiliminde azalmaya ve GFR'de küçük artışlara sebep olur. ANP'nin bu birleşik etkileri su ve tuz atılmasında artışlara yol açarak aşırı kan hacminin dengelenmesine yardım eder.

ANP seviyelerindeki değişiklikler, muhtemelen su ve tuz alımında artışlar gibi çeşitli bozukluklar sırasında, kan hacmindeki değişiklikleri en aza indirmeye yardım eder. Ancak, ANP'nin aşırı üretimi veya hatta ANP'nin tamamen yokluğu kan hacminde büyük değişikliklere neden olmaz, çünkü basınç natriürezini harekete geçirerek kan basıncında küçük değişikliklerle bu etkilerin üstesinden kolayca gelinebilir. Örneğin, büyük miktarlarda ANP infüzyonu başlangıçta idrarla su ve tuz atılmasını yükseltir ve kan hacminde hafif azalmalara neden olur. ANP fazlalığının sürmesine rağmen, idrar çıkışını normale geri döndüren kan basıncındaki küçük bir azalma ile bu etki 24 saatten daha az bir zamanda normale döndürülür.

Sodyum Alımındaki Değişikliklere Verilen Yanıtlar

Normal şartlar altında sodyum ve sıvı atılmasını düzenleyen farklı kontrol sistemlerinin birlikte çalışmasını, diyetle giderek artan miktarda sodyum alımına verilen homeostatik cevapları gözden geçirerek özetleyebiliriz. Daha önce de tartışıldığı gibi, böbrekler normalin 10'da 1'i kadar düşükten normalin 10 katı yüksekliğe kadar değişebilen alımlara uyum sağlayacak şekilde, su ve tuz atılmasını şaşırtıcı biçimde değiştirme yeteneğine sahiptir.

Yüksek Sodyum Alımı Antinatriüretik Sistemleri Baskılar ve Natriüretik Sistemleri Aktive Eder. Sodyum alımı artırıldığında, sodyum atılması başlangıçta alımın hafifçe gerisinde kalır. Bu gecikme toplam sodyum dengesinde küçük bir artışa yol açarak hücre dışı sıvı hacminde hafif bir artışa sebep olur. Vücutta sodyum

atılmasını artırmada çeşitli mekanizmaları tetikleyen başlıca neden, hücre dışı sıvı hacmindeki bu küçük artıştır. Bu mekanizmalar arasında aşağıdakiler yer alır:

1. Pulmoner kan damarları ve sağ atriyumun gerim reseptörlerinden kaynaklanan *düşük-basınç reseptör reflekslerinin aktivasyonu*. Gerim reseptörlerinden çıkan sinyaller beyin sapına gider ve burada böbreklere giden sempatik sinir aktivitesini baskılayarak sodyum geri Emilimini azaltırlar. Bu mekanizma büyük miktarlarda tuz ve su alımından sonra ilk birkaç saat için - ya da belki de ilk gün için - en önemli mekanizmadır.
2. Arter basıncında ve hücre dışı sıvı hacminde artma *anjiyotensin II oluşumunu baskılar*, anjiyotensin II'nin sodyum geri Emilimini artıran normal etkisinin ortadan kalkması sonucu tübül sodyum geri Emilimi azalır. Ayrıca, anjiyotensin II'deki düşme aldosteron salgılanmasını azaltır, böylece tübülde sodyum geri Emilimi daha da azalır.
3. *Natriüretik sistemlerin, özellikle ANP'nin uyarılması* artmış sodyum atılmasının daha da artmasına katkıda bulunur. Böylece, sodyum alımının arttığı durumlarda, natriüretik sistemlerin birlikte aktivasyonu ve sodyum tutucu ve su tutucu sistemlerin baskılanması sodyum atılmasında bir artışa yol açar. Sodyum alımı normal düzeylerin altına düştüğü zaman ters yönde değişiklikler gelişir.
4. Sodyum alımındaki büyük artmalar sonucu oluşan sıvı hacminin genişlemesi *arter basıncında küçük artışlara* sebep olur; bu da basınç natriürezisi yoluyla sodyum atılmasını artırır. Daha önce tartışıldığı gibi, eğer sinirsel, hormonal ve böbrek içi mekanizmalar etkin bir şekilde çalışırsa, günlerce süren yüksek sodyum alımlarında bile kan basıncında ölçülebilir artışlar ortaya çıkmaz. Ancak, yüksek sodyum alımı aylarca veya yıllarca sürdürülürse böbrekler hasarlanabilir ve sodyum atılmasında daha az etkin olabilirler. Basınç natriürezisi mekanizmalarıyla sodyum dengesinin sağlanması için kan basıncı artışı kaçınılmaz olur.

Kan Hacminde ve Hücre Dışı Sıvı Hacminde Büyük Artışlara Neden Olan Durumlar

Kan hacmini ve hücre dışı sıvı hacmini oldukça sabit düzeyde koruyan güçlü düzenleyici mekanizmaların varlığına rağmen, bu değişkenlerin her ikisinde de büyük artışlara neden olabilen anormal durumlar vardır. Hemen hemen bütün bu durumlar dolaşım bozukluklarından kaynaklanır.

Kalp Hastalıklarının Neden Olduğu Artmış Kan Hacmi ve Hücre Dışı Sıvı Hacmi

Konjestif kalp yetmezliğinde, kan hacmi yüzde 15-20 ve hücre dışı sıvı hacmi bazen yüzde 200 veya daha fazla artabilir. Bunun nedeni, Şekil 29-14'nin tekrar incelenmesi ile

anlaşılabilir. Başlangıçta, kalp yetmezliği kalp debisini azaltır ve kan basıncında azalmaya yol açar. Bu da çeşitli sodyum tutucu sistemleri, özellikle renin-anjiyotensin, aldosteron ve sempatik sinir sistemlerini aktive eder. Buna ek olarak, düşük basıncın kendisi böbreklerde su ve tuz tutulmasına neden olur. Bundan dolayı, böbrekler arter kan basıncını ve kalp debisini normale döndürmek için sıvıyı tutarlar.

Gerçekten, eğer kalp yetmezliği çok ciddi değilse, kan hacmindeki yükselme sıklıkla kalp debisini ve arter basıncını hemen hemen tamamen normale geri döndürebilir ve zayıflamış kalbin yeterli pompalamayı gerçekleştirmesini sağlayan kan ve hücre dışı sıvı hacmindeki artış devam etmekle birlikte, sodyum atılması artarak sonunda normale geri döner. Ancak, eğer kalp oldukça zayıflamışsa, kan basıncı idrar debisini normale döndürmeye yetecek kadar artmayabilir. Bu durumda, kişide ciddi dolaşım konjesyonu gelişinceye kadar böbrekler sıvı tutmayı sürdürür ve sonunda, özellikle pulmoner ödeme bağlı ölüm gerçekleşebilir.

Kalp yetmezliği, kalp kapağı hastalıkları ve kalbin doğumsal anomalilerinde, kan hacmindeki artış kan basıncı ve kalp debisini normale geri döndürmeye yardım eden önemli bir dolaşım kompensasyonudur. Bu durum, zayıflamış kalpte bile yaşamı sürdürecektir düzeyde bir kalp debisinin devamına izin verir.

Dolaşım Kapasitesinde Artışın Neden Olduğu Kan Hacmi Artışı

Vasküler kapasiteyi artıran her durum bu fazladan kapasiteyi dolduracak kan hacminin artışına da sebep olur. Vasküler kapasitede bir artış, başlangıçta ortalama dolaşım dolu basıncını düşürerek (Bkz. Şekil 29-14) kalp debisinde ve arter basıncında düşmeye yol açar. Basıncıdaki düşüş, ek kapasiteyi doldurmaya yetecek kan hacmi artışı gerçekleşinceye kadar böbreklerden su ve tuz tutulmasına sebep olur.

Gebelikte, uterus, plasenta ve kadın vücudunun diğer genişlemiş organlarının artmış vasküler kapasitesi kan hacmini yüzde 15-25 düzeyinde artırır. Benzer şekilde, bacaklarında büyük varisli venleri olan hastalarda, nadiren kan hacmi bu fazladan vasküler kapasiteyi dolduracak kadar artabilir. Bu durumlarda, toplam vasküler yatak yeterince dolup, kan basıncı böbrekten sıvı atılmasının günlük sıvı alımıyla eşlenebildiği düzeye yükselinceye kadar böbrekler su ve tuz tutmaya devam ederler.

Hücre dışı sıvı hacminde büyük artışlara neden olan fakat kan hacminin normal olduğu durumlar

Hücre dışı sıvı hacminin önemli derecede arttığı fakat kan hacminin normal kaldığı ya da hatta hafifçe azaldığı birkaç durum vardır. Bu durumlar, çoğu kez kan hacminde azalmaya yol açabilen interstisyuma sıvı ve protein sızmasıyla başlar. Bu durumlara böbreklerin cevabı

kanama sonrası cevaba benzer. Yani, böbrekler kan hacmini normale döndürme çabası ile su ve tuzu tutarlar. Ancak, sıvının çoğu interstisyuma geçerek daha da fazla ödeme yol açar.

Nefrotik Sendrom-İdrarla Plazma Proteinlerinin Kaybı ve Böbrekler Tarafından Sodyumun Tutulması

Hücre dışı ödeme yol açan genel mekanizmalar Bölüm 25'te gözden geçirilmiştir. Ödemin en önemli klinik nedenlerinden biri *nefrotik sendrom* olarak adlandırılır. Nefrotik sendromda, glomerülün artmış geçirgenliği nedeniyle glomerül kapillerlerinden, filtrat ve idrara büyük miktarlarda protein sızar. Bazen her gün idrarda 30-50 gr plazma proteini kaybedilebilir plazma protein konsantrasyonu normalin 1/3'ünden daha aza düşebilir. Plazma protein konsantrasyonunda düşme sonucu plazma kolloid ozmotik basıncı azalır. Bu vücudun her tarafındaki kapillerlerden çeşitli dokulara büyük miktarlarda sıvının filtre olmasına yol açar, böylece ödem gelişir ve plazma hacmi azalır.

Nefrotik sendromda böbrekte sodyum tutulması, plazmadan interstisyel sıvı içine sıvı ve protein sızıntısının aktive ettiği, örneğin renin-anjiyotensin sistemi, aldosteron ve olasılıkla sempatik sinir sistemi gibi çeşitli sodyum-tutucu sistemlerin aktivasyonunu da kapsayan, çok yönlü mekanizmalar yoluyla gerçekleşir. Böbrekler, su ve sodyum tutulmasını plazma hacmi normale yaklaşıncaya kadar sürdürür. Ancak, büyük miktarlarda sodyum ve su tutulması plazma protein konsantrasyonunu daha da seyreltir ve vücut dokuları içine daha fazla sıvı sızmasına sebep olur. Net sonuç, eğer plazma proteinlerini yerine koyacak tedavi yapılmazsa, çok fazla hücre dışı ödem oluncaya kadar böbrekler tarafından yoğun sıvı kazanımının sürdürülmesidir.

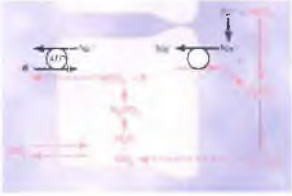
Karaciğer Sirozu-Karaciğerde Plazma Proteinleri Sentezinin Azalması ve Böbrekler Tarafından Sodyumun Tutulması

Karaciğer sirozunda, nefrotik sendromda ortaya çıkan olaylar aynı sırayla ortaya çıkar. Aradaki tek fark, plazma proteinlerinin, karaciğer hücrelerinin harabiyeti nedeniyle yeterince yapılamamalarına bağlı olarak azalmasıdır. Siroz portal kan akımının karaciğer içinden akışını engelleyen karaciğer yapısındaki büyük miktarlarda fibroz doku oluşumuyla da bağlantılıdır. Bu da portal damar yatağı boyunca kapiller basıncı yükselterek *assit* olarak adlandırılan periton boşluğu içine protein ve sıvı sızmasına katkıda bulunur. Dolaşımdan sıvı ve protein kaybı olunca, böbrekteki yanıtlar plazma hacminin azalmasıyla bağlantılı diğer koşullarda gözlenenlere benzer. Yani, böbrekler plazma hacmi ve arter basıncı normale dönünceye kadar su ve tuz retansiyonunu sürdürürler. Bazı durumlarda aslında sirozdaki artmış vasküler kapasite nedeniyle plazma hacmi normalin üstüne çıkabilir; portal dolaşımdaki yüksek basınçlar venlerin distansiyonuna yol açarak vasküler kapasiteyi artırabilirler.

Kaynaklar

- Appel LJ, Brands MW, Daniels SR, et al: Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association, *Hypertension* 47:296, 2006.
- Antunes-Rodrigues J, de Castro M, Elias LL, et al: Neuroendocrine control of body fluid metabolism, *Physiol Rev* 84:169, 2004.
- Cowley AW Jr: Long-term control of arterial pressure, *Physiol Rev* 72:231, 1992.
- Giebisch G, Hebert SC, Wang WH: New aspects of renal potassium transport, *Pflügers Arch* 446:289, 2003.
- Guyton AC: Blood pressure control—special role of the kidneys and body fluids, *Science* 252:1813, 1991.
- Granger JP, Hall JE: Role of the kidney in hypertension. In Lip GYH, Hall JE, eds: *Comprehensive Hypertension*, Philadelphia, 2008, Mosby-Elsevier, pp 241–264.
- Hall JE, Granger JP, Hall ME, et al: Pathophysiology of hypertension. In *Hurst's The Heart*, ed 12, New York, 2008, McGraw-Hill Medical, pp 1570–1609.
- Hall JE, Brands MW: The renin-angiotensin-aldosterone system: renal mechanisms and circulatory homeostasis. In Seldin DW, Giebisch G, eds: *The Kidney—Physiology and Pathophysiology*, ed 3, New York, 2000, Raven Press, pp 1009–1046.
- Hall JE: Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation: the over-riding dominance of the kidney, *J Am Soc Nephrol* 10(Suppl 12):s258, 1999.
- Hebert SC, Desir G, Giebisch G, et al: Molecular diversity and regulation of renal potassium channels, *Physiol Rev* 85:319, 2005.
- Hoenderop JG, Bindels RJ: Epithelial Ca²⁺ and Mg²⁺ channels in health and disease, *J Am Soc Nephrol* 16:15, 2005.
- Huang CL, Kuo E: Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency, *J Am Soc Nephrol* 18:2649, 2007.
- Murer H, Hernando N, Forster I, et al: Regulation of Na/Pi transporter in the proximal tubule, *Annu Rev Physiol* 65:531, 2003.
- Schrier RW: Decreased effective blood volume in edematous disorders: what does this mean? *J Am Soc Nephrol* 18:2028, 2007.
- Suki WN, Lederer ED, Rouse D: Renal transport of calcium magnesium and phosphate. In: Brenner BM, ed: *The Kidney*, ed 6, Philadelphia, 2000, WB Saunders, pp 520–574.
- Suzuki Y, Landowski CP, Hediger MA: Mechanisms and regulation of epithelial Ca²⁺ absorption in health and disease, *Annu Rev Physiol* 70:257, 2008.
- Wall SM: Recent advances in our understanding of intercalated cells, *Curr Opin Nephrol Hypertens* 14:480, 2005.
- Warnock DG: Renal genetic disorders related to K⁺ and Mg²⁺, *Annu Rev Physiol* 64:845, 2002.
- Worcester EM, Coe FL: New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria, *Semin Nephrol* 28:120, 2008.
- Young DB: Quantitative analysis of aldosterone's role in potassium regulation, *Am J Physiol* 255:F811, 1988.
- Young DB: Analysis of long-term potassium regulation, *Endocr Rev* 6:24, 1985.

Asit-Baz Düzenlenmesi



Hidrojen iyon (H^+) dengesinin düzenlenmesi birçok yönden vücutta diğer iyonlar için olan düzenlemenin benzeridir. Örneğin, homeostazi oluşturmak için H^+ alımı veya üretimi ile vücut-

tan net H^+ atılması arasında bir denge olmalıdır. Bu diğer iyonlar için de geçerlidir ve böbrekler vücuttan H^+ atılmasının düzenlenmesinde anahtar rol oynarlar. Ancak, hücre dışı sıvısında H^+ konsantrasyonunun hassas bir şekilde kontrolü basitçe böbreklerden H^+ atılması olayı değildir. Hem hücre dışı hem hücre içi sıvıda normal H^+ konsantrasyonunun korunması için gerekli olan kan, hücreler ve akciğerlerin de katıldığı çok sayıda asit-baz tampon mekanizmaları vardır.

Bu bölümde, farklı vücut sıvılarında asit-baz kontrol sistemlerinin temel birimlerinden biri olan bikarbonat iyonlarının geriemi, üretimi ve atılmasına özel önem verilerek, H^+ konsantrasyonunun düzenlenmesine katkısı olan çeşitli mekanizmalar tartışılmaktadır.

H^+ Konsantrasyonu Hassas Olarak Düzenlenmektedir

Vücuttaki tüm enzim sistemlerinin hemen hepsi H^+ konsantrasyonundan etkilendiklerinden, H^+ konsantrasyonunun hassas bir şekilde düzenlenmesi gereklidir. Bu nedenle, H^+ konsantrasyonundaki değişiklikler hemen hemen tüm hücreleri ve vücut işlevlerini etkiler.

Diğer iyonlarla karşılaştırıldığında, vücut sıvılarında H^+ konsantrasyonu düşük düzeyde tutulmaktadır. Örneğin, hücre dışı sıvıdaki sodyum konsantrasyonu (142 mEq/L) ortalama olarak sadece 0,00004 mEq/L olan normal H^+ konsantrasyonundan 3,5 milyon kat kadar daha fazladır. Aynı şekilde önemli olarak, hücre dışı sıvıdaki hidrojen iyon konsantrasyonundaki normal değişimler sodyum iyon konsantrasyonundaki normal değişimlerin sadece milyonda biri kadardır. Bu nedenle, H^+ düzenlenmesindeki hassasiyet hidrojenin çeşitli hücre işlevleri yönünden önemini vurgulamaktadır.

Asit ve Bazlar - Tanımları ve Anlamları

Bir hidrojen iyonu, bir hidrojen atomundan ayrılan tek bir serbest protondur. Çözeltilere hidrojen iyonlarını serbestleyebilen hidrojen atomu içeren moleküllere *asit* denilmektedir. Örneğin, hidroklorik asit (HCl) su içinde iyonize olarak hidrojen iyonları (H^+) ve klorür iyonları (Cl^-) oluşturur. Benzer şekilde, karbonik asit (H_2CO_3) suda iyonize olarak H^+ ve bikarbonat iyonları (HCO_3^-) oluşturur.

Baz, H^+ kabul edebilen bir iyon veya moleküldür. Örneğin, HCO_3^- bir bazdır; çünkü, H_2CO_3 oluşturmak üzere H^+ ile birleşebilir. Benzer şekilde, HPO_4^{2-} bir bazdır; çünkü, $H_2PO_4^-$ oluşturmak üzere H^+ alabilir. Vücuttaki proteinler de baz gibi işlev yaparlar; çünkü, proteinleri yapan bazı amino asitler kolayca H^+ alabilen net negatif yüklere sahiptirler. Alyuvarlardaki protein hemoglobinin ve vücutun diğer hücrelerindeki proteinler vücut bazlarının en önemlileri arasındadırlar.

Baz ve *alkali* terimleri sıklıkla aynı anlamda kullanılmaktadır. Alkali bir veya birden fazla alkali metal (sodyum, potasyum, lityum ve benzerleri) ile bir hidroksil iyonu (OH^-) gibi oldukça kuvvetli bazik bir iyonun birleşmesi sonucu oluşan bir moleküldür. Bu moleküllerin bazik bölümleri çözeltiden H^+ almak için hızlı bir şekilde reaksiyona girer ve dolayısıyla tipik baz olarak kabul edilirler. Benzer nedenlerle, *alkaloz* aşırı miktarda H^+ 'nin vücut sıvılarından uzaklaştırılmasını ve tersine olarak *asidoz* da fazla H^+ eklenmesini belirtmektedir.

Kuvvetli ve Zayıf Asitler ve Bazlar. Kuvvetli asit, hızlı şekilde ayrışarak çözeltiye özellikle fazla miktarda H^+ verendir. Buna bir örnek, HCl'dir. Zayıf asitler iyonlarına ayrışmaya muhtemelen daha az meyillidirler ve bu nedenle daha az H^+ serbestlerler. Buna örnek ise, H_2CO_3 'tür. Kuvvetli baz, H^+ ile çabuk ve güçlü şekilde reaksiyona giren ve böylece hızla bunları çözeltiden uzaklaştırır. Tipik örnek H^+ ile reaksiyona girerek su (H_2O) oluşturan OH^- dir. Tipik zayıf baz ise, HCO_3^- 'tür; çünkü, H^+ ile OH^- e oranla daha zayıf bir şekilde bağlanır. Normal asit-baz düzenlenmesinde görev alan hücre dışı sıvıdaki asit ve bazların çoğu zayıf asit ve bazlardır. Detaylı olarak incelediğimiz en önemlileri, H_2CO_3 ve HCO_3^- bazlarıdır.

Vücut Sıvılarının Normal H⁺ Konsantrasyonu ve pH Değeri ile Asidoz ve Alkalozda Oluşan Değişiklikler. Yukarıda belirtildiği gibi, kan H⁺ konsantrasyonu normalde kesin sınırlar içinde tutulur ve normal değer yaklaşık 0,00004 mEq/L (40 nEq/L)'dir. Normal değişimler sadece yaklaşık 3 ile 5 nEq/L arasında olur; fakat aşırı durumlarda ölüme neden olmaksızın 10 nEq/L düzeyine kadar düşer ve 160 nEq/L kadar yükseğe de çıkabilir.

Hidrojen iyon konsantrasyonu normalde düşük düzeyde olduğundan ve bu küçük sayılar güçlük olduğundan pH birimi kullanılarak H⁺ konsantrasyonunu logaritmik skalada belirtmek adet haline gelmiştir. pH, aşağıdaki formül kullanılarak gerçek H⁺ konsantrasyonunu vermektedir (H⁺ konsantrasyonu [H⁺] litrede *ekivalan* olarak belirtilmektedir).

$$\text{pH} = \log \frac{1}{[\text{H}^+]} = -\log [\text{H}^+]$$

Örneğin normal [H⁺] 40 nEq/L'dir. (0,4 Eq/L). Bu nedenle, normal pH:

$$\text{pH} = -\log [0,4]$$

$$\text{pH} = 7,4$$

Bu formülden pH ile H⁺ konsantrasyonunun ters orantılı olduğu görülmektedir. Bu nedenle, düşük pH yüksek H⁺ konsantrasyonu ve yüksek pH ise düşük H⁺ konsantrasyonu anlamına gelir.

Arter kanında pH 7,4, venöz kan ve interstisyel sıvılarda ise dokulardan gelen ilave karbondioksit (CO₂) ile oluşturulan H₂CO₃ nedeniyle pH yaklaşık 7,35 düzeyindedir (Tablo 30-1). Normal arter kanı pH değeri 7,4 olduğundan pH bu değer altına düştüğünde kişide *asidoz* olduğu ve pH 7,4 üstüne çıktığında ise *alkaloz* olduğu kabul edilir. Bir insanın birkaç saatten fazla yaşayabileceği en düşük pH değeri yaklaşık 6,8 ve en yüksek sınır ise yaklaşık 8,0'dir.

Hücrelerin metabolizma sonucu asit, özellikle, H₂CO₃ üretmeleri nedeniyle hücre içi pH genellikle plazma pH değerinden hafifçe düşüktür. Hücre tipine bağlı olarak hücre içi sıvı pH değerinin 6,0 ile 7,4 arasında değiştiği tahmin edilmektedir. Dokularda hipoksi ve dokulara

yetersiz kan akımı asit birikimine neden olur ve hücre içi pH'yı düşürebilir.

Hücre dışı sıvının asit-baz durumuna bağlı olarak idrar pH değeri 4,5-8,0 arasında değişebilir. İleride anlatıldığı gibi, böbrekler değişen oranlarda asit veya baz atarak hücre dışı sıvıdaki hidrojen iyon konsantrasyonundaki anormallikleri düzenlemede başlıca rolü oynamaktadır.

Asidik vücut sıvıları için en uç örnek, Bölüm 64'de anlatıldığı gibi, mide mukozasındaki oksintik (pariyetal) hücrelerin mide içine salgıladığı HCl salgısıdır. Bu hücrelerdeki hidrojen iyon konsantrasyonu kanın hidrojen konsantrasyonundan 4 milyon kez daha fazla olup pH 0,8 düzeyindedir. Bu bölümün ilerdeki kısımlarında hücre dışı sıvıda H⁺ konsantrasyonu tartışılmaktadır.

H⁺ Konsantrasyonundaki Değişikliklere Karşı Savunma: Tamponlar, Akciğerler ve Böbrekler

Asidoz ve alkalozu önlemek için vücut sıvılarında H⁺ konsantrasyonunu üç temel sistem düzenler: (1) *vücut sıvılarının kimyasal asit-baz tampon sistemleri*, H⁺ konsantrasyonunda aşırı değişimi engellemek için asit veya baz ile hızla birleşirler; (2) *solunum merkezi*, hücre dışı sıvılardan CO₂'in (ve böylece karbonik asidin) uzaklaştırılmasını düzenler ve (3) *böbrekler*, asidoz veya alkaloz sırasında asit veya alkali idrar çıkarılmasını sağlayarak hücre dışı sıvı H⁺ konsantrasyonunu normale döndürür.

Hidrojen iyon konsantrasyonunda bir değişiklik olduğu zaman, vücut sıvılarındaki tampon sistemleri bu değişikliği en düşük düzeyde tutmak için saniyeler içinde harekete geçerler. Tampon sistemler vücuttan H⁺ atmaz veya vücuda H⁺ eklemeyiz; fakat, denge yeniden kuruluncaya kadar onları bağlı tutar.

İkinci savunma hattı olan *solunum sistemi* de vücutta CO₂ ve böylece H₂CO₃'in azaltılmasını temin etmek için birkaç dakika içinde etkili olur.

Bu iki savunma hattı, yavaş cevap veren üçüncü savunma hattı olan *böbrekler* vücuttan fazla asit veya baz atılmasını sağlayıncaya kadar H⁺ konsantrasyonunun fazla değişmesini engeller. Böbrekler diğer iki savunma sistemine göre görece yavaş ve saatlerden günlere kadar uzayan sürede cevap vermelerine rağmen asit-baz düzenleme sisteminin en güçlüsüdürler.

Vücut Sıvılarında H⁺'nin Tamponlanması

Tampon, çift yönlü reaksiyonla H⁺ bağlayan herhangi bir maddedir. Tamponlama reaksiyonunun genel formülü şu şekildedir;



Bu örnekte, serbest H⁺ tamponla bağlanarak zayıf bir asit (H tampon) oluşturur. Bu da ya çözünmeyen bir molekül olarak kalır veya tekrar ayrılarak tampon ve H⁺ oluşturur. H⁺ konsantrasyonu arttığı zaman reaksiyon sağa doğru yöneltilir ve tampon mevcut olduğu sürece

Tablo 30-1 Vücut Sıvılarının pH ve H⁺ Konsantrasyonları

	H ⁺ Konsantrasyonu (mEq/L)	pH
Hücre dışı sıvı		
Arteriyel kan	4,0 x 10 ⁻⁵	7,40
Venöz kan	4,5 x 10 ⁻⁵	7,35
İnterstisyel sıvı	4,5 x 10 ⁻⁵	7,35
Hücre içi sıvı	1 x 10 ⁻³ ile 4 x 10 ⁻⁵ arası	6,0-7,4
İdrar	3 x 10 ⁻² ile 1 x 10 ⁻⁵ arası	4,5-8,0
Mide HCl'si	160	0,8

daha fazla H^+ tampona bağlanır. Bunun aksine, H^+ konsantrasyonu azaldığı zaman reaksiyon sola doğru yönelir ve H^+ tampondan ayrılır. Bu şekilde H^+ konsantrasyonundaki değişiklikler en düşük düzeyde tutulur.

Vücutta her gün büyük miktarda asit oluştuğu ve vücut sıvılarında düşük H^+ konsantrasyonu bulunduğu göz önüne alındığında, vücut sıvı tamponlarının önemi hemen anlaşılır. Örneğin, her gün yaklaşık 80 miliekivalan H^+ alınır veya metabolizma sonucu üretilirken, vücut sıvılarının H^+ konsantrasyonu normalde sadece 0,00004 mEq/L'dir. Tamponlama olmasaydı, günlük alınan ve üretilen asit, vücut sıvı H^+ konsantrasyonunda çok büyük değişikliklere neden olacaktı.

Asit-baz tamponlarının etkileri, hücre dışı sıvıda miktar olarak en önemlisi olan bikarbonat tampon sistemi incelenerek belki de en iyi şekilde açıklanabilir.

Bikarbonat Tampon Sistemi

Bikarbonat tampon sistemi, içinde iki madde bulunan bir su çözeltisidir: (1) zayıf bir asit, H_2CO_3 ve (2) $NaHCO_3$ gibi bir bikarbonat tuzu.

H_2CO_3 vücutta CO_2 'in H_2O ile reaksiyonu sonucu oluşturulur:



Bu reaksiyon yavaştır ve *karbonik anhidraz* enzimi olmazsa çok az miktarda H_2CO_3 oluşturulur. Bu enzim özellikle CO_2 'nin serbestlendiği akciğer alveollerinin duvarlarında çok miktarda mevcuttur. Karbonik anhidraz ayrıca CO_2 'in H_2O ile reaksiyona girerek H_2CO_3 oluşturduğu böbrek tübüllerinin epitel hücrelerinde de bulunmaktadır.

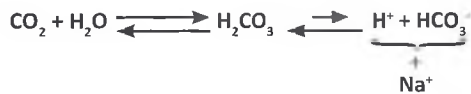
H_2CO_3 zayıfça iyonize olarak küçük miktarlarda H^+ ve HCO_3^- oluşturur:



Bu sistemin ikinci bileşeni hücre dışı sıvıda çoğunlukla sodyum bikarbonat ($NaHCO_3$) olarak bulunan bikarbonat tuzlarıdır. $NaHCO_3$ neredeyse tamamen iyonize olarak aşağıdaki şekilde HCO_3^- ve Na^+ oluşturur:

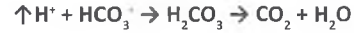


Şimdi tüm sistemi biraraya koyarsak şunu görürüz:



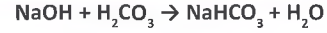
H_2CO_3 'ün zayıf olarak ayrışması nedeniyle H^+ konsantrasyonu ileri derecede azdır.

Bikarbonat tampon çözeltisine HCl gibi kuvvetli bir asit ilave edildiğinde, asitten oluşan ($HCl \rightarrow H^+ + Cl^-$) hidrojen iyon konsantrasyonu artışı HCO_3^- tarafından tamponlanır.

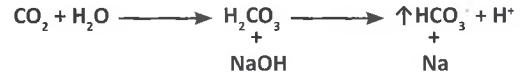


Sonuçta, daha fazla H_2CO_3 oluşturularak CO_2 ve H_2O üretiminin artmasına neden olur. Bu reaksiyonda kuvvetli asitten (HCl) hidrojen iyonlarının HCO_3^- ile reaksiyona girerek çok zayıf bir asit olan H_2CO_3 'i ve bunun da CO_2 ve H_2O 'yu oluşturduğu görülmektedir. Fazla CO_2 solunumu güçlü bir şekilde uyarır ve bu da hücre dışı sıvıdaki CO_2 'in atılmasını sağlar.

Bikarbonat tampon çözeltisine sodyum hidroksit ($NaOH$) gibi kuvvetli bir baz ilave edildiğinde reaksiyonların tersi oluşur:



Bu durumda, $NaOH$ 'deki OH^- daha fazla HCO_3^- oluşturmak için H_2CO_3 ile birleşir. Böylece, zayıf baz olan $NaHCO_3$ kuvvetli baz olan $NaOH$ 'in yerini alır. Aynı zamanda, H_2CO_3 konsantrasyonu azalır ($NaOH$ ile reaksiyona girdiği için) ve H_2CO_3 'ü yerine koymak için H_2O ile birleşmek üzere daha fazla CO_2 oluşumuna neden olur.



Böylece bunların net sonucunda, kan CO_2 düzeyi azalma eğilimi gösterir. Ancak, kanda CO_2 'in azalması solunumu inhibe eder ve solunumla atılan CO_2 miktarı azalır. Kanda oluşan HCO_3^- artışı böbreklerde HCO_3^- atılmasının artırılması ile telafi edilir.

Bikarbonat Tampon Sisteminin Nicel Dinamiği. H_2CO_3 dahil tüm asitler belli ölçüde iyonize olurlar. Kütleli denge gözönüne alındığında, H^+ ve HCO_3^- konsantrasyonları H_2CO_3 konsantrasyonu ile orantılıdır.



Herhangi bir asit için, asidin konsantrasyonu ile ayrışan iyonlarının konsantrasyonu arasındaki ilişki *disosiyasyon sabiti* K' olarak tanımlanır:

$$K' = \frac{H^+ \times HCO_3^-}{H_2CO_3} \quad (1)$$

Bu eşitlik, bir H_2CO_3 çözeltisindeki serbest H^+ miktarını şu şekilde gösterir:

$$H^+ = K' \times \frac{H_2CO_3}{HCO_3^-} \quad (2)$$

Ayrışmamış H_2CO_3 konsantrasyonu çözelti içinde ölçülemez çünkü hızla CO_2 ve H_2O veya H^+ ve HCO_3^- şeklinde ayrışır. Bununla birlikte, kanda eriyen CO_2 ayrışmamış H_2CO_3 miktarı ile doğru orantılıdır. Dolayısıyla, eşitlik (2) yeniden şu şekilde yazılabilir.

$$H^+ = K \times \frac{CO_2}{HCO_3^-} \quad (3)$$

H_2CO_3 ve CO_2 arasındaki oran 1/400 olduğundan eşitlik (3) için disosiyasyon sabiti (K), eşitlik (2)'deki disosiyasyon sabitinin (K') sadece yaklaşık 1/400'ü kadardır.

Eşitlik (3) çözeltide eriyen toplam CO_2 miktarı şeklinde yazılabilir. Bununla birlikte, birçok klinik laboratuvar gerçek

CO₂ miktarı yerine kan CO₂ basıncını (Pco₂) ölçmektedir. Ancak kandaki CO₂ miktarı, Pco₂ ile CO₂'in eriyebilme katsayısının çarpımının doğrusal bir fonksiyonudur; fizyolojik koşullarda, CO₂ 'in eriyebilme katsayısı vücut ısısında 0,03 mmol/mm Hg'dır. Yani, ölçülen her Pco₂ mm Hg basıncı için kanda 0,03 milimol H₂CO₃ bulunmaktadır. Bu nedenle, eşitlik (3) şu şekilde yeniden yazılabilir:

$$H^+ = K \times \frac{(0,03 \times Pco_2)}{HCO_3^-} \quad (4)$$

Henderson-Hasselbalch Eşitliği. Yukarıda anlatıldığı gibi, H⁺ konsantrasyonunu gerçek konsantrasyon yerine pH birimi ile ifade etmek daha yaygındır. Hatırlarsak pH, pH = -log H⁺ şeklinde tanımlanır.

Disosiyasyon sabiti de benzer şekilde ifade edilebilir:

$$pK = -\log K$$

Böylece, eşitlik (4)'deki H⁺ konsantrasyonunu, eşitliğin negatif logaritmasını alarak şu şekilde ifade edebiliriz:

$$-\log H^+ = -\log pK - \log \frac{(0,03 \times Pco_2)}{HCO_3^-} \quad (5)$$

Böylece,

$$pH = pK - \log \frac{(0,03 \times Pco_2)}{HCO_3^-} \quad (6)$$

Negatif logaritma ile işlem yapmak yerine, logaritma kuralını uygulayarak, logaritma değerini ters çevirmek ve son bölümdeki pay ve paydanın yerlerini değiştirmek şu eşitliği verir:

$$pH = pK + \log \frac{HCO_3^-}{(0,03 \times Pco_2)} \quad (7)$$

Bikarbonat tampon sistemi için pH değeri 6,1 olduğundan eşitlik (7) şu şekilde yeniden yazılabilir.

$$pH = 6,1 + \log \frac{HCO_3^-}{0,03 \times Pco_2} \quad (8)$$

Eşitlik (8) Henderson-Hasselbalch eşitliğidir ve bu eşitlik kullanılarak bikarbonat iyonunun molar konsantrasyonu ve Pco₂ biliniyorsa bir sıvının pH değeri hesaplanabilir.

Henderson-Hasselbalch eşitliğinden bikarbonat iyon konsantrasyonundaki bir artışın pH artışına neden olduğu ve asit-baz dengesini alkalozla doğru kaydıracağı belirgindir. Pco₂ değerindeki bir artış pH azalmasına neden olur ve asit-baz dengesini asidoza doğru kaydırır.

Henderson-Hasselbalch eşitliği, hücre dışı sıvıda normal pH düzenlenmesinin ve asit-baz dengesinin belirleyicilerini tanımlamanın yanı sıra, hücre dışı sıvısının asit ve baz yapısının fizyolojik kontrolü hakkında da bilgi verir. Daha ileride anlatıldığı gibi, HCO₃⁻ konsantrasyonu temelde böbrekler tarafından düzenlenirken hücre dışı sıvıdaki Pco₂ düzeyi solunum hızı tarafından düzenlenir. Solunum hızının artırılması ile, akciğerler daha fazla CO₂'yi plazmadan uzaklaştırır, solunum hızının yavaşlatılması ile akciğerler Pco₂'yi artırır. Normal fizyolojik asit-baz homeostazı bu iki organın, akciğerler ve böbreklerin, koordineli çalışması ile sağlanır ve bu kontrol mekanizmalarından biri veya ikisi de çalışmadı-

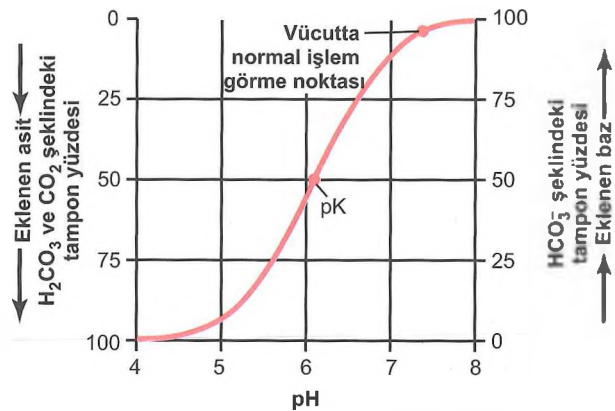
ğında hücre dışı sıvısındaki Pco₂ veya HCO₃⁻ konsantrasyonu değişir ve asit-baz dengesi bozuklukları oluşur.

Asit-baz dengesi bozuklukları hücre dışı sıvısındaki HCO₃⁻ konsantrasyonunda oluşan bir değişiklik sonucu geliştiği zaman *metabolik* asit-baz bozukluğu olarak isimlendirilir. Bu nedenle, HCO₃⁻ konsantrasyonunda azalma sonucu oluşan asidoza *metabolik asidoz*, HCO₃⁻ konsantrasyonunda artış sonucu olan alkaloz ise *metabolik alkaloz* denilmektedir. Pco₂'de bir artış sonucu olan asidoza *solunumsal asidoz*, Pco₂'de azalma sonucu olan alkaloz da *solunumsal alkaloz* adı verilir.

Bikarbonat Tampon Sistemi Titrasyon Eğrisi. Hücre dışı sıvısındaki HCO₃⁻/CO₂ oranı değiştiğinde gelişen hücre dışı sıvısının pH değeri değişimleri Şekil 30-1'de gösterilmektedir. Bu iki bileşenlerin konsantrasyonları eşit olduğunda, eşitlik (8)'in sağ tarafı log 1 olur ve bu da sıfırdır. Bu nedenle, tampon sistemin iki bileşeni eşit olduğunda solüsyonun pH değeri bikarbonat tampon sisteminin pK değerinin (6,1) aynısı olur. Sisteme baz ilave edildiğinde, erimiş CO₂'in bir kısmı HCO₃⁻'e çevrilir ve bu da HCO₃⁻/CO₂ oranının artmasına neden olarak Henderson-Hasselbalch eşitliğinden anlaşılacağı gibi pH'yı artırır. Asit ilave edildiğinde, HCO₃⁻ ile tamponlanır ve sonra erimiş CO₂'e dönüştürülerek HCO₃⁻/CO₂ oranı azaltılır ve hücre dışı sıvısının pH'sı azaltılır.

"Tampon Gücü" Tampon Maddelerin Görece Miktarları ve Konsantrasyonları ile Belirlenir. Şekil 30-1'deki titrasyon eğrisinde birçok nokta bellidir. Birincisi, tampon sistemdeki bileşenlerin her biri (HCO₃⁻ ve CO₂) toplam konsantrasyonunun yüzde 50'sini oluşturuyorsa sistemin pH'sı, pK ile aynı olur. İkinci olarak, tampon sistemin en etkili olduğu yer pH'nın sistem pK'sına yakın bulunduğu eğrinin orta noktasıdır. Bunun anlamı, sisteme giren herhangi bir miktardaki asit veya baz için pH değişiminin, pH'nın sistemin pK'sına yakın olması halinde, en düşük düzeyde oluşudur. Tampon sistem, pK'nın her iki tarafında 1,0 pH birimi kadar daha etkili olmayı sürdürür. Örneğin, bikarbonat tampon sistemi pH 5,1'den 7,1 birime kadar değişim gösterir. Bu sınırların ötesinde tamponlama gücü hızla azalır. Ve bütün CO₂'in tamamı HCO₃⁻'a çevrildiğinde veya HCO₃⁻'ın tamamı CO₂'e dönüştürüldüğü zaman tamponlama gücü tükenmiş olur.

Bir sistemdeki tamponun gücünü belirlemede tamponların mutlak konsantrasyonları da önemli bir faktördür. Tamponların konsantrasyonları düşük olduğunda solüsyona çok az miktarlarda asit veya baz ilave edilmesi pH'yı belirgin şekilde değiştirir.



Şekil 30-1 HCO₃⁻ ve CO₂ (veya H₂CO₃) şeklindeki tamponların yüzdeleri değiştiğinde hücre dışı sıvısındaki pH'yı gösteren bikarbonat tampon sistemi için titrasyon eğrisi.

Bikarbonat Tampon Sistemi En Önemli Hücre dışı Tampondur. Şekil 30-1'deki titrasyon eğrisine bakarak, bikarbonat tampon sisteminin güçlü olduğu tahmin edilemez. Bunun iki nedeni vardır. Birincisi, bikarbonat tampon sistemin pK değeri 6,1 iken hücre dışı sıvı pH'sı yaklaşık 7,4 kadardır. Bunun anlamı, HCO_3^- şeklindeki bikarbonat tampon sisteminin erimiş CO_2 şekline oranla yaklaşık 20 kat daha fazla olmasıdır. Bu nedenle, bu sistem, tamponlama eğrisinde eğimin düşük ve tamponlama gücünün zayıf olduğu bölümde etkili olmaktadır. İkincisi, bikarbonat sisteminin iki elemanının, CO_2 ve HCO_3^- 'in konsantrasyonları fazla değildir.

Bu özelliklere rağmen bikarbonat tampon sistemi vücuttaki en güçlü hücre dışı tampon sistemidir. Bu belirgin çelişki genellikle tampon sistemin iki elemanı, HCO_3^- ve CO_2 düzeylerinin, aşağıda açıklandığı gibi sırasıyla böbrekler ve akciğerler tarafından düzenlenmesi nedeniyle olur. Bu düzenlemenin sonucu olarak hücre dışı sıvının pH düzeyi, böbrekler tarafından HCO_3^- atılmasının veya sentezinin ve akciğerler tarafından da CO_2 atılma hızının düzenlenmesi ile hassas bir şekilde kontrol edilir.

Fosfat Tampon Sistemi

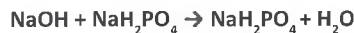
Fosfat tampon sistemi hücre dışı sıvı tamponu olarak büyük bir öneme sahip olmamasına rağmen, tübül sıvısının ve hücre içi sıvıların tamponlanmasında başlıca rolü oynamaktadır.

Fosfat tampon sisteminin ana elemanları H_2PO_4^- ve HPO_4^{2-} 'dir. Bu iki madde karışımına HCl gibi kuvvetli bir asit ilave edildiğinde, HPO_4^{2-} bazı tarafından hidrojen alınır ve H_2PO_4^- ye dönüştürülür.



Bu reaksiyon sonucunda, kuvvetli asit HCl, zayıf asit NaH_2PO_4 ile yer değiştirir ve pH'daki azalma en düşük düzeyde tutulur.

Tampon sisteme NaOH gibi kuvvetli bir baz girdiğinde OH^- , H_2PO_4^- ile tamponlanarak $\text{HPO}_4^{2-} + \text{H}_2\text{O}$ oluşturur.



Bu durumda, kuvvetli baz NaOH zayıf bir baz olan NaH_2PO_4 ile yer değiştirerek pH'da sadece çok hafif bir artışa neden olur.

Fosfat tampon sisteminin pK değeri 6,8'dir ve bu değer vücut sıvılarının normal pH değeri olan 7,4'ten fazla farklı değildir; bu ise sistemin maksimuma yakın tamponlama gücünde çalışmasına imkan verir. Ancak, hücre dışı sıvıdaki konsantrasyonu düşüktür ve bikarbonat tampon konsantrasyonunun yaklaşık yüzde 8 kadardır. Bu nedenle, hücre dışı sıvıdaki fosfat sisteminin toplam tamponlama gücü, bikarbonat tampon sisteminden çok daha azdır.

Hücre dışı sıvıdaki oldukça önemsiz rolünün aksine, *fosfat tampon sistemi özellikle böbrek tübül sıvısında iki*

nedenle çok önemlidir: (1) fosfat genellikle tübülde yüksek konsantrasyona ulaşır ve böylece fosfat sisteminin tamponlama gücünü artırır ve (2) tübül sıvısının genellikle hücre dışı sıvıya göre belirgin şekilde daha düşük pH değerine sahip olması tamponun işlem görme aralığını sistemin pK değerine (6,8) yakın bir değere getirir.

Fosfat tampon sistemi hücre içi sıvısının tamponlanmasında da önemlidir; çünkü, bu sıvılardaki fosfat konsantrasyonu hücre dışı sıvılardan birkaç kat daha fazladır. Ayrıca hücre içi sıvıların pH değerleri de hücre dışı sıvılarından düşük olduğundan, hücre dışı sıvılara kıyasla fosfat tampon sisteminin pK değerine genellikle daha yakındır.

Proteinler Önemli Hücre içi Tamponlarıdır

Proteinler özellikle hücrelerin içindeki yüksek konsantrasyonları nedeniyle vücutta en fazla bulunan tamponlar arasındadır.

Hücrelerin pH'sı hücre dışı sıvılarından hafifçe düşük olmasına rağmen yine de hücre dışı sıvı pH değişimleri ile orantılı olarak değişirler. Hücre zarında hafif H^+ ve HCO_3^- difüzyonu vardır, eritrositlerdeki hızlı geçiş ve dengelenme dışında, hücre içinde bu iyonların hücre dışı sıvı ile dengelenmesi birkaç saati almaktadır. Bununla birlikte, CO_2 bütün hücre zarlarından kolayca geçebilir. *Bikarbonat tampon sisteminin elemanlarının bu difüzyonu, hücre dışı pH düzeyinde değişimler olduğu zaman hücre içi sıvıların pH'sının değişmesine neden olur.* Bu nedenle, hücrelerin içindeki tampon sistemleri hücre dışı sıvıların pH değişimlerini engeller ancak maksimum olarak etkin olabilmeleri için birkaç saat gereklidir.

Eritrositlerde hemoglobin (Hb) önemli bir tampondur:



Vücut sıvılarındaki toplam kimyasal tamponlamanın yaklaşık yüzde 60-70 kadarı hücreler içindedir ve bunun büyük çoğunluğu da hücre içi proteinlerinden kaynaklanır. Ancak eritrositler hariç, H^+ ve HCO_3^- 'in hücre zarlarından yavaş geçişi, hücre içi proteinlerinin hücre dışı asit-baz anormalliklerini tamponlamadaki maksimum etkilerini birkaç saat geciktirir.

Hücrelerin içindeki yüksek protein konsantrasyonu-na ilaveten tamponlama güçlerine katkı sağlayan diğer bir faktör de bu protein sistemlerindeki pK değerinin hücre içi pH değerine oldukça yakın olmasıdır.

İzohidrik Prensibi: Ortak Bir Çözeltideki Tüm Tamponlar

Aynı H^+ Konsantrasyonu ile Dengededir

Vücut sıvılarındaki tampon sistemlerini her biri tek başına etki yapıyormuş gibi tartışmaktayız. Ancak, H^+ tüm bu sistemlerdeki reaksiyonlarda ortak olduğundan tümü birlikte çalışır. Bu nedenle, hücre dışı sıvısında H^+ konsantrasyonunda bir değişiklik olduğu zaman tampon sistemlerinin dengesi de

değişir. Bu işleme *izohidrik prensibi* denir ve aşağıdaki formülle gösterilir:

$$H^+ = K_1 \times \frac{HA_1}{A_1} = K_2 \times \frac{HA_2}{A_2} = K_3 \times \frac{HA_3}{A_3}$$

K_1 , K_2 ve K_3 sırasıyla HA_1 , HA_2 , HA_3 olarak gösterilmiş üç asitin disosiyasyon sabitleridir; A_1 , A_2 , A_3 ise üç tampon sistemindeki bazları oluşturan serbest negatif iyonlarının konsantrasyonlarıdır.

Bu prensibin anlamı şudur: tampon sistemlerinin birini değiştiren herhangi bir durum diğerlerinin tümünün de dengesini değiştirir; çünkü, tampon sistemler gerçekte birbirleri arasında H^+ alıp vererek tamponlama yaparlar.

Asit-Baz Dengesinde Solunumsal Düzenleme

Asit-baz bozukluklarında ikinci savunma hattı, hücre dışı sıvıdaki CO_2 konsantrasyonunun akciğerler tarafından kontrolüdür. Ventilasyondaki artış hücre dışı sıvıdan CO_2 atılmasını sağlar ve kütle etkisiyle H^+ konsantrasyonunu azaltır. Bunun tersine, ventilasyonun azalması CO_2 'i artırır ve böylece hücre dışı sıvıda H^+ konsantrasyonu artar.

CO_2 'in Akciğerler Yoluyla Uzaklaştırılması Metabolik CO_2 Oluşumunu Dengeler

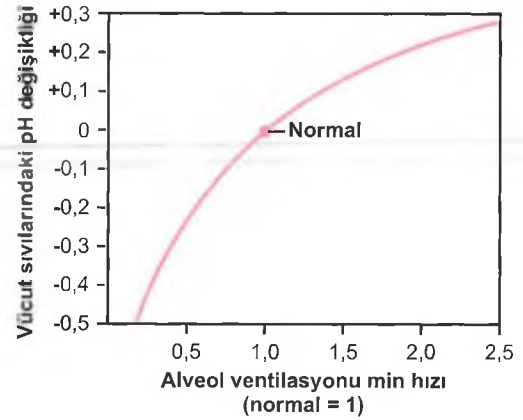
CO_2 sürekli olarak hücre içi metabolik işlemlerle vücutta oluşturulmaktadır. Oluşturulduktan sonra hücrelerden interstisyel sıvıya ve kana difüze olur ve kanla akciğerlere taşınır, orada alveollere difüze olur ve sonra pulmoner ventilasyon ile atmosfere atılır. Hücre dışı sıvılarda erimiş halde yaklaşık 1,2 mol/L CO_2 bulunur ve bu da 40 mm Hg P_{CO_2} 'e eşittir.

Eğer metabolik olarak CO_2 oluşum hızı artarsa, hücre dışı sıvısında P_{CO_2} düzeyi de benzer şekilde artar. Bunun aksine, metabolizma hızında azalma P_{CO_2} düzeyini düşürür. Eğer ventilasyon hızı artarsa, akciğerlerden CO_2 atılır ve hücre dışı sıvıda P_{CO_2} düşer. Bu nedenle, pulmoner ventilasyonda veya dokularda CO_2 oluşum hızında oluşan değişimler hücre dışı sıvıda P_{CO_2} 'yi değiştirebilir.

Alveol Ventilasyonunu Artırmak Hücre dışı Sıvıda H^+ Konsantrasyonunu Azaltır ve pH 'yı Yükseltir

Eğer metabolik CO_2 oluşumu sabit kalırsa, hücre dışı sıvıdaki P_{CO_2} 'yi etkileyen yegane faktör alveol ventilasyon hızıdır. Alveol ventilasyon hızı ne kadar yüksek olursa P_{CO_2} o kadar düşer ve tersine olarak alveol ventilasyon hızı ne kadar düşerse P_{CO_2} o kadar yüksek olur. Daha önce tartışıldığı gibi, CO_2 konsantrasyonu arttığı zaman H_2CO_3 konsantrasyonu ve H^+ konsantrasyonu da artarak hücre dışı sıvı pH 'sını düşürürler.

Şekil 30-2 alveol ventilasyonunun hızının azalması veya artması sonucunda kanda oluşan yaklaşık pH değişimlerini göstermektedir. Alveol ventilasyonunun normalin iki katına çıkmasının hücre dışı sıvı pH değerini yaklaşık 0,23 kadar artırdığına dikkat ediniz. Alveol ventilasyonu normal olduğunda, vücut sıvılarının pH 'sı

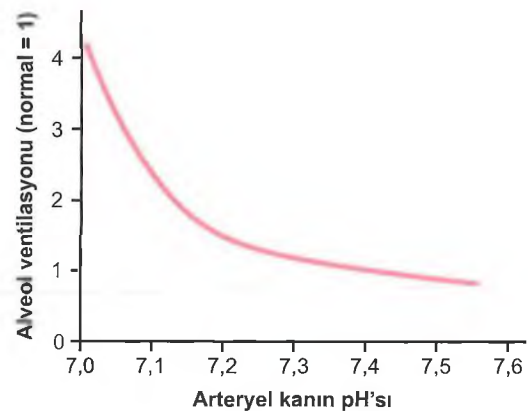


Şekil 30-2 Alveol ventilasyon hızının artması veya azalmasının neden olduğu hücre dışı sıvısındaki pH değişiminin normalin katları şeklinde gösterilmesi.

7,40 ise, ventilasyon hızını iki kat artırmak pH 'yı yaklaşık 7,63'e çıkarır. Bunun aksine, alveol ventilasyonunun normalin dörtte birine inmesi pH 'yı 0,45 azaltır. Yani, normal ventilasyonda pH 7,4 ise, ventilasyonun normalin dörtte birine inmesi pH 'ı 6,95'e indirir. Alveol ventilasyon hızı belirgin bir şekilde sıfıra kadar düşüp normalin 15 katı kadar yüksek değere çıkabildiğinden, vücut sıvılarının pH düzeyinin solunum sistemi tarafından ne kadar değiştirilebileceği kolayca anlaşılabilir.

H^+ Konsantrasyonunda Artış Alveol Ventilasyonunu Uyarır

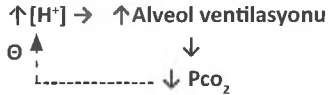
Alveol ventilasyon hızı sadece vücut sıvılarındaki P_{CO_2} düzeyini değiştirerek H^+ konsantrasyonunu etkilemez, H^+ konsantrasyonu da alveol ventilasyon hızını etkiler. Böylece, Şekil 30-3 alveol ventilasyon hızının normalin 4-5 katına çıkmasının pH değerinin normal değer olan 7,4'ten vücut için kuvvetli asit değer olan 7,0'ye azalmasını göstermektedir. Bunun aksine, plazma pH 'sı 7,4'ün üzerine çıktığında, ventilasyon hızında azalma gerçekleşir. Şekilde görüleceği gibi, birim pH değişimi başına ventilasyon hızındaki değişim, düşük pH düzeylerinde (artan H^+ konsantrasyonunda) yüksek pH düzeylerine oranla daha fazladır. Bunun nedeni, pH düzeyindeki artışa (H^+ konsantrasyonunda azalma) bağlı olarak alveol



Şekil 30-3 Kan pH düzeyinin alveol ventilasyonu hızına etkisi.

ventilasyon hızı azaldıkça kana eklenen oksijen miktarı azalır ve kandaki oksijen parsiyel basıncı da (P_{O_2}) azalır; bu da ventilasyon hızını uyarır. Bu nedenle, pH'daki artışa yanıt olarak gelişen solunumsal kompensasyon pH düzeyindeki belirgin bir azalışta olduğu kadar etkin değildir.

H⁺ Konsantrasyonunun Solunum Sistemi ile Geribildirim Kontrolü. Artan H⁺ konsantrasyonu solunumu uyardığı ve bunun karşılığında artan alveol ventilasyonu H⁺ konsantrasyonunu azalttığı için, solunum sistemi H⁺ konsantrasyonunun kontrolünde tipik bir negatif geribildirim kontrol mekanizması olarak görev alır:



Yani, H⁺ konsantrasyonu ne zaman normalin üzerine çıkarsa solunum sistemi uyarılır ve alveol ventilasyonu artar. Bu, hücre dışı sıvılardaki PCO_2 'i düşürür ve H⁺ konsantrasyonunu normal değerine azaltır. Bunun aksine, H⁺ konsantrasyonu normalin altına düştüğünde solunum sistemi baskılanır, alveol ventilasyonu azalır ve H⁺ konsantrasyonu normal düzeyine yükselir.

H⁺ Konsantrasyonunun Solunumsal Kontrolünün Etkinliği. Solunum sistemi dışındaki bozukluklar pH düzeyini değiştirdiği zaman, solunumsal kontrol hidrojen iyon konsantrasyonunu tam olarak normale getiremez. Normalde, H⁺ konsantrasyonunun kontrolünde solunum mekanizması yüzde 50-75 arasında bir etkinliğe sahiptir ve bu da 1'e 3 bir *geribildirim kazancına* karşılık gelmektedir. Eğer hücre dışı sıvıya asit ilavesiyle pH aniden artırırsa ve pH 7,4'ten 7,0'ye düşerse, solunum sistemi pH değerini yaklaşık 7,2 veya 7,3'e geri döndürür. Bu yanıt 3-12 dakika içinde gerçekleşir.

Solunum Sisteminin Tamponlama Gücü. *Asit-baz dengesinin solunumsal düzenlenmesi fizyolojik tipte bir tampon sistemdir;* çünkü, yavaş cevap veren böbrekler dengesizliği giderinceye kadar hızla harekete geçer ve H⁺ konsantrasyonunun çok fazla değişmesini önler. Genel olarak, solunum sisteminin tüm tamponlama kapasitesi hücre dışı sıvıdaki diğer kimyasal tamponların birleşiminden 1-2 kat kadar daha fazladır. Yani, bu mekanizma ile kimyasal tamponların tamponlandığının bir veya iki katı kadar asit veya baz tamponlanır.

Akciğer İşlevlerinde Bozukluk Solunumsal Asidoza Yol Açabilir. Buraya kadar *normal* solunumsal mekanizmanın H⁺ konsantrasyonundaki değişiklikleri tamponlamadaki rolünü tartıştık. Ancak, *solunumdaki anormallikler* de H⁺ konsantrasyonunda değişimlere neden olabilir. Örneğin, şiddetli amfizem gibi bir akciğer işlev bozukluğu, akciğerlerin CO_2 'i uzaklaştırma yeteneğini azaltır ve bu da hücre dışı sıvıda CO_2 birikimine ve *solunumsal asidoza* doğru bir eğilime neden olur. Ayrıca,

metabolik asidoza cevap verme yeteneği de bozulmuştur; çünkü, artan ventilasyon yoluyla oluşan P_{CO_2} 'deki normal kompensatuvar azalmalar da bozulmuştur. Bu durumlarda, böbrekler hücre dışı sıvıda başlangıçta oluşan kimyasal tamponlama sonrasında pH'yı normale döndüren yegane fizyolojik mekanizma olarak kalırlar.

Asit-Baz Dengesinin Böbrekler Tarafından Kontrolü

Böbrekler asidik veya bazik idrar atılmasını sağlayarak asit-baz dengesini kontrol ederler. Asidik idrar çıkarılması, hücre dışı sıvıdaki asit miktarını azaltırken, bazik idrar çıkarılması hücre dışı sıvıdan bazın uzaklaşmasını sağlar.

Böbreklerin asidik veya bazik idrar çıkarmasını sağlayan mekanizma şu şekildedir: Tübüllere sürekli büyük miktarlarda HCO_3^- filtre edilir ve eğer bu idrarla atılırsa kandan baz uzaklaştırılmış olur. Diğer taraftan, tübül lümenine tübül epitel hücreleri tarafından çok miktarda H⁺ de salgılanır ve böylece kandan asit uzaklaştırılmış olur. Eğer filtre edilen HCO_3^- 'tan daha fazla H⁺ sekresyonu olursa, hücre dışı sıvıdan net asit kaybı oluşur. Bunun aksine, sekresyona uğrayan H⁺'den daha fazla HCO_3^- filtre edilirse net baz kaybı olacaktır.

Daha önce açıklandığı gibi, esas olarak protein metabolizması sonucu vücut her gün yaklaşık 80 mEq uçucu olmayan asit oluşturur. Bu asitlere *uçucu olmayan* asitler denilir; çünkü, bunlar H_2CO_3 değildir ve dolayısıyla akciğerlerden atılamazlar. Bu asitlerin vücuttan uzaklaştırılması için başlıca mekanizma böbrekler yoluyla atılmalıdır. Böbrekler ayrıca idrarla bikarbonat kaybını da önlemelidir ve bu görev nicel olarak uçucu olmayan asitlerin atılmasından daha önemlidir. Normal şartlarda böbrekler her gün 4320 mEq bikarbonat (180 L/gün x 24 mEq/L) filtre ederler ve bunun hemen hemen tamamı tübüllerden geri emilir ve böylece hücre dışı sıvının primer tampon sisteminin korunması sağlanır.

Daha sonra açıklanacağı gibi, hem bikarbonat geri emilimi hem de H⁺ atılması tübüllerden H⁺ sekresyonu işlemi ile gerçekleştirilir. CO_3^{2-} geri emilmeden önce H_2CO_3 oluşturmak üzere sekresyona uğrayan bir H⁺ ile reaksiyona girmek zorunda olduğundan filtre edilen bikarbonatın geri emilimi için her gün 4320 mEq H⁺ sekresyona uğramalıdır. Her gün tübül sıvısına sekrete edilen toplam 4400 mEq H⁺'a karşılık, vücutta üretilen uçucu olmayan asitlerin atılması için ilaveten 80 mEq H⁺ sekresyonu da gereklidir.

Hücre dışı sıvı H⁺ konsantrasyonunda azalma olduğu zaman (alkaloz) böbrekler filtre edilen HCO_3^- 'in tamamını geri almazlar ve böylece HCO_3^- atılması artar. Bikarbonat iyonları normalde hücre dışı sıvıdaki H⁺'i tamponladığından, bu HCO_3^- kaybı hücre dışı sıvıya H⁺ eklenmesiyle aynıdır. Bu nedenle, alkalozda HCO_3^- atılması hücre dışı sıvı H⁺ konsantrasyonunu normale getirir.

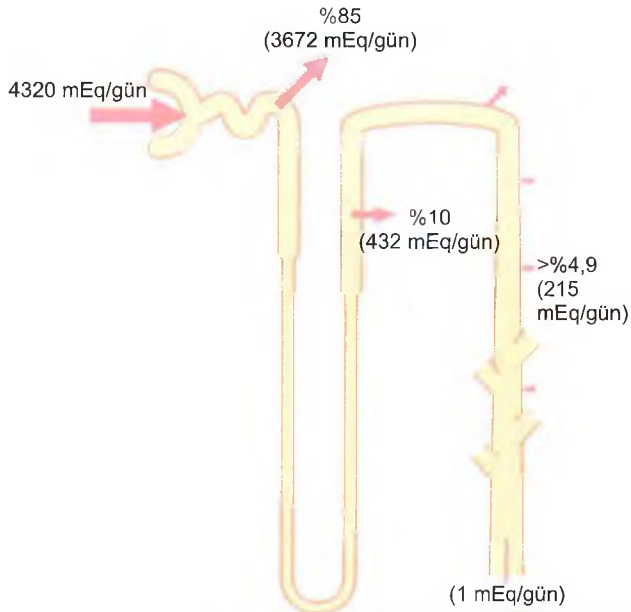
Asidozda böbrekler idrarla HCO_3^- atamazlar, ancak filtre edilen HCO_3^- 'in tümünü hücre dışı sıvıya geri alır ve yeni HCO_3^- oluşturarak hücre dışı sıvıya verirler. Bu işlem, hücre dışı sıvının H^+ konsantrasyonunu normale döndürür.

Sonuç olarak, böbrekler üç temel mekanizma ile hücre dışı sıvının H^+ konsantrasyonunu düzenler: (1) H^+ sekresyonu, (2) filtre edilen HCO_3^- 'in geriemiilimi ve (3) yeni HCO_3^- üretimi. Bu işlemlerin tümü sonraki birkaç bölümde açıklandığı gibi, aynı temel mekanizmalar ile gerçekleştirilir.

Böbrek Tübüllerinden H^+ Sekresyonu ve HCO_3^- Geriemiilimi

Hidrojen iyon sekresyonu ve HCO_3^- geriemiilimi Henle kıvrımının inen ve çıkan ince kolu hariç tübüllerin hemen hemen tüm bölümlerinde oluşur. Şekil 30-4, tübül boyunca HCO_3^- geriemiilimini özetlemektedir. Geriemiilen her HCO_3^- için bir H^+ sekresyonu gerektiği unutulmamalıdır.

Bikarbonat geriemiiliminin (ve H^+ sekresyonunun) yaklaşık yüzde 80-90 kadarı proksimal tübülde oluşur ve distal tübüller ile toplayıcı kanallara sadece az miktarda HCO_3^- geçer. Henle'nin çıkan kalın kolunda, filtre edilen HCO_3^- 'in bir yüzde 10 kadarı daha geriemiilir ve kalan kısmının geriemiilimi ise distal tübül ve toplayıcı kanallarda olur. Daha önce açıklandığı gibi, HCO_3^- 'in geriemiilim mekanizması tübülde H^+ sekresyonunu da kapsamaktadır; ancak, bu işlem farklı tübül bölümlerinde bazı farklılıklar gösterir.

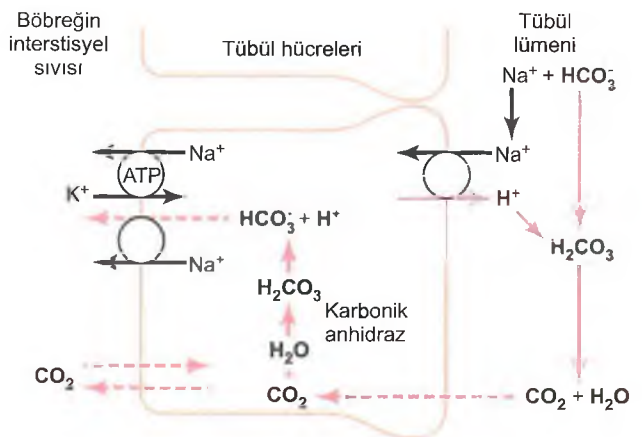


Şekil 30-4 Bikarbonatın böbrek tübüllerinin farklı bölümlerinde geriemiilimi. Normal şartlarda her gün çeşitli tübül bölümlerinde filtre edilen HCO_3^- yükünün yüzdeleri ve geriemiilen miliekivalan miktarları da gösterilmektedir.

H^+ Tübüllerin Başlangıç Bölümlerinde Sekonder Aktif Taşınma ile Sekresyona Uğrar

Proksimal tübüllerde, Henle'nin çıkan kolunun kalın parçasında ve distal tübüllerin başlangıç kısımlarında bulunan epitel hücreleri Şekil 30-5'te görüldüğü gibi, sodyum-hidrojen zıt-değişimi ile tübül sıvısı içine H^+ sekresyonu yaparlar. H^+ 'in bu sekonder aktif sekresyonu *sodyum-hidrojen değişim* proteini ile Na^+ 'un lümen tarafındaki zardan hücre içine geçişi ile eşleşmiştir ve konsantrasyon farkına karşı H^+ sekresyonu için gerekli enerji, Na^+ 'u hücre içine çeken sodyum farkından sağlanır. Bu fark bazolateral zardaki sodyum-potasyum adenosin trifosfataz (ATPaz) pompası ile sağlanır. Bikarbonatın yaklaşık yüzde 95'i bu yolla geriemiilirken tübüllerden her gün yaklaşık 4000 mEq H^+ sekresyonu gerekir. Bununla birlikte, bu mekanizma tübül sıvısında çok yüksek H^+ konsantrasyonu oluşturmaz; tübül sıvısı ancak toplayıcı tübüllerde ve toplayıcı kanallarda çok asidik hale gelir.

Şekil 30-5, H^+ sekresyonu işleminin nasıl HCO_3^- geriemiilimini gerçekleştirdiğini göstermektedir. Sekresyon işlemi CO_2 'in tübülde hücrelere difüzyonu ile veya tübül epitel hücrelerindeki metabolizması ile başlar. CO_2 , karbonik anhidraz enzimi etkisiyle H_2O ile birleşerek H_2CO_3 oluşturur ve bu da HCO_3^- ve H^+ 'e ayrışır. Hidrojen iyonları hücreden tübül lümenine sodyum-hidrojen zıt-değişimi ile sekresyonu uğrar. Yani, Na^+ tübül lümeninden hücre içine doğru hareket ederken önce hücre zarının lümen tarafındaki kenarında taşıyıcı bir protein ile bağlanır; aynı zamanda hücre içinde bir H^+ de aynı taşıyıcı proteine bağlanır. Na^+ düşük konsantrasyon farkına karşı bazolateral zardaki sodyum-potasyum ATPaz pompası yardımıyla hücre içine girer. Hücre içi-



Şekil 30-5 (1) Böbrek tübülleri içine H^+ 'in aktif sekresyonu, (2) karbondioksit ve su oluşturmak amacıyla ayrılan karbonik asidi meydana getirmek üzere H^+ ile birleşen HCO_3^- 'in tübülde geriemiilimi ve (3) sekresyona uğrayan H^+ ile değişimli olarak sodyum geriemiiliminin hücresel mekanizmaları. H^+ sekresyonunun bu mekanizması proksimal tübül, Henle'nin çıkan kalın kolu ve distal tübüllerin ilk bölümlerinde görülür.

ne doğru olan Na^+ farkı, aksi istikamette hücre içinden lümeneye doğru H^+ geçişi için enerji sağlar.

Hücre içinde oluşturulan HCO_3^- (H_2CO_3 'tan H^+ ayrıştığı zaman) bazolateral zardan geçerek düşük konsantrasyona doğru böbrek interstisyel sıvısına ve peritübül kapiller kanına ulaşır. Bunun net sonucu, tübül lümenine sekresyona uğrayan her bir H^+ için bir HCO_3^- 'in kana geçmesidir.

Filtre Edilen HCO_3^- Tübüllerdeki H^+ ile Etkileşim Sonucunda Geriemiilir

Bikarbonat iyonları böbrek tübül hücrelerinin lümen tarafındaki zarlarından kolayca geçemezler; bu nedenle glomerülde filtre edilen HCO_3^- doğrudan geriemiilemez. Bunun yerine, HCO_3^- özel bir işlem ile geriemiilir bu işlemde önce, H^+ ile birleşerek H_2CO_3 oluşturur ve bu da sonunda Şekil 30-5'te görüldüğü gibi, CO_2 ve H_2O 'ya ayrışır.

Bikarbonat iyonlarının bu geriemiilimi glomerülde filtre edilen HCO_3^- ve tübül hücreleri tarafından sekrete edilen H^+ arasında tübüllerdeki bir reaksiyon tarafından başlatılır. Oluşturulan H_2CO_3 daha sonra CO_2 ve H_2O 'ya ayrışır. CO_2 tübül zarından kolaylıkla geçebilir; bu nedenle, hızla tübül hücresine difüze olarak orada karbonyk anhidraz etkisi altında H_2O ile birleşir ve yeni bir H_2CO_3 molekülü oluşturur. Bu oluşan H_2CO_3 ayrışarak HCO_3^- ve H^+ oluşturur ve oluşan HCO_3^- bazolateral zardan interstisyel sıvıya difüze olur ve oradan peritübül kapiller kana geçer. Bazolateral zardan HCO_3^- taşınması iki mekanizma tarafından kolaylaştırılır: (1) Proksimal tübüllerde Na^+ - HCO_3^- 'in birlikte taşınması ve (2) proksimal tübüllerin ileri bölümlerinde, Henle'nin çıkan kalın kolu ve toplayıcı tübüller ve kanallarda Cl^- - HCO_3^- değişimi.

Dolayısıyla, tübül epitel hücrelerinde bir H^+ oluşturulduğu zaman bir HCO_3^- da oluşturulur ve kana serbestlenir. Tübüllere filtre edilen bikarbonat iyonları ile hücre dışı sıvıya geçen HCO_3^- gerçekte aynı olmadığı halde bu reaksiyonların net etkisi, tübüllerden HCO_3^- "geriemiilimi"dir. Filtre edilen HCO_3^- 'in geriemiilimi net H^+ sekresyonu ile sonlanmaz; çünkü, sekresyona uğrayan H^+ filtre edilen HCO_3^- ile birleşir ve bu nedenle atılmaz.

HCO_3^- Tübüllerde H^+ 'e Karşı Titre Edilir. Normal şartlar altında tübülde H^+ sekresyon miktarı yaklaşık 4400 mEq/gün ve HCO_3^- filtrasyonu 4320 mEq/gün kadardır. Yani, tübüllere giren bu iki iyonun miktarı hemen hemen eşittir ve birbiri ile birleşerek CO_2 ve H_2O oluştururlar. Bu nedenle tübüllerde HCO_3^- ve H^+ 'in normalde birbirini "titre" ettikleri söylenmektedir.

İdrarla atılacak H^+ 'in genellikle tübüllerde hafif bir fazlalığı olması nedeniyle, titrasyon işlemi tam değildir. Bu fazla H^+ (yaklaşık 80 mEq/gün) vücutta metabolizma tarafından üretilen uçucu olmayan asitlerin atılmasıdır. Aşağıda açıklandığı gibi, bu H^+ çoğu serbest H^+ olarak değil, daha çok diğer idrar tamponları, özellikle fosfat ve amonyak ile birlikte atılır.

Metabolik alkalozda olduğu gibi idrarda H^+ 'den daha fazla HCO_3^- olduğunda, fazla HCO_3^- geriemiilemez ve bu

şekilde fazla HCO_3^- tübüllerde bırakılır. Sonuçta, idrarla atılır ve bu işlem metabolik alkalozun düzeltilmesine yardım eder.

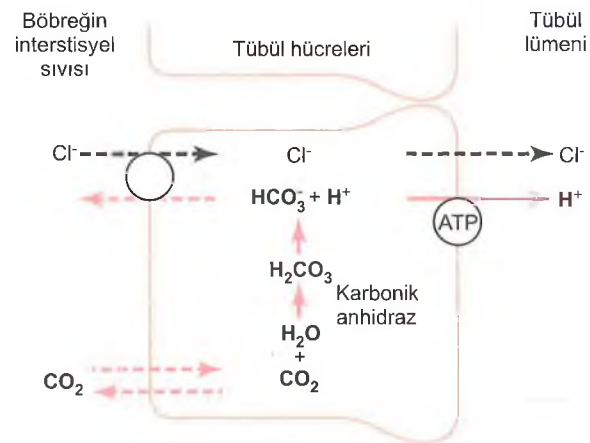
Asidozda, HCO_3^- 'a oranla daha fazla H^+ vardır, bu durum HCO_3^- 'in tamamının geriemiilimine neden olur ve fazla H^+ ise idrarla atılır. Bu fazla H^+ tübüllerde fosfat ve amonyak tarafından tamponlanır ve sonuçta tuz olarak atılır. Bu şekilde böbreklerin asidoz veya alkalozu düzeltmedeki temel mekanizması HCO_3^- 'a karşı H^+ 'in tam olmayan bir şekilde titrasyonudur. Bu şekilde ikisinden biri idrara geçirilerek hücre dışı sıvıdan uzaklaştırılmış olur.

Distal Tübüllerin Son Bölümleri ve Toplayıcı Kanallardaki İnterkale Hücrelerde H^+ 'in Primer Aktif Sekresyonu

Distal tübüllerin son kısımlarından başlayıp tübül sisteminin kalan kısmında devam ederek tübül epitelini *primer aktif taşıma* ile H^+ sekresyonu yapar. Bu taşımanın özellikleri proksimal tübül, Henle kıvrımı ve distal tübülün başlangıç kısımlarından farklıdır.

Primer aktif H^+ sekresyonunun mekanizması Şekil 30-6'da gösterilmektedir. Bu işlem tübül hücrelerinin lümen tarafındaki zarlarında H^+ 'in, özgül bir protein, *hidrojen-taşıyıcı ATPaz* tarafından doğrudan taşınması şeklinde oluşur. H^+ 'in pompalanması için gerekli enerji ATP'nin adenosin difosfata parçalanmasından elde edilir.

Hidrojen iyonlarının primer aktif sekresyonu distal tübüllerin son kısımları ve toplayıcı tübüllerdeki *interkale hücreler* adı verilen özel hücrelerde gerçekleşir. Bu hücrelerde hidrojen sekresyonu iki adımda gerçekleşir: (1) bu hücrelerdeki çözünmüş CO_2 , H_2O ile birleşerek H_2CO_3 oluşturur ve (2) H_2CO_3 daha sonra, kana geriemiilen HCO_3^- 'a ve hidrojen ATPaz mekanizması ile tübüllere sekrete edilen H^+ 'e ayrılır. Proksimal tübüllerdeki işlemlere benzer şekilde, sekresyona uğrayan her H^+ için



Şekil 30-6 Distal tübüllerin son bölümü ve toplayıcı tübüllerin interkale epitel hücrelerinin lümen tarafındaki zarlarında H^+ 'in primer aktif sekresyonu. Sekresyona uğrayan her bir hidrojen iyonu için bir HCO_3^- 'in emilime uğradığına ve bir klorür iyonunun H^+ ile birlikte pasif olarak sekresyona uğradığına dikkat ediniz.

bir HCO_3^- geri emilir. Temel fark, H^+ nefronun ilk bölümlerinde olduğu gibi zıt-taşıma ile değil, lümen tarafındaki zardan aktif H^+ pompası ile geçer.

Distal tübüllerin son kısımları ile toplayıcı tübüllerdeki H^+ sekresyonu sekrete edilen toplam H^+ 'in sadece yüzde 5 kadarını oluşturmasına rağmen, bu mekanizma en üst derecede asidik bir idrar oluşturulmasında çok önemlidir. Proksimal tübüllerde büyük miktarlarda H^+ sekresyonuna rağmen H^+ konsantrasyonu nefronun bu bölümünde sadece üç veya dört kat artırılabilir ve tübül sıvısının pH'sı sadece 6,7'ye kadar düşürülebilir. Diğer taraftan, H^+ konsantrasyonu toplayıcı tübüllerde 900 kata kadar artırılabilir. Bu işlem, tübül sıvısının pH değerini normal böbreklerde oluşabilecek en düşük pH olan yaklaşık 4,5'a düşürür.

Tübüllerde Fosfat ve Amonyak Tamponlarının Fazla H^+ ile Birleşmesi "Yeni" HCO_3^- Oluşturur

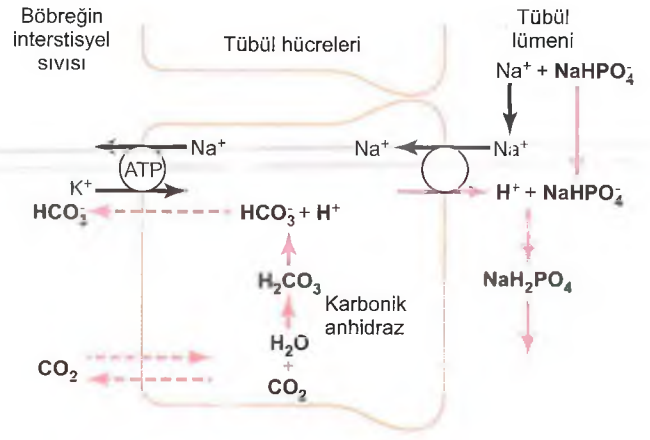
Tübül sıvısına filtre edilen HCO_3^- 'tan daha fazla H^+ sekresyonu olduğunda, H^+ 'in sadece ufak bir bölümü idrarda iyon şeklinde (H^+) atılabilir. Bunun nedeni, idrarın en düşük pH değeri yaklaşık 4,5 kadar olup bu da H^+ konsantrasyonu olarak $10^{-4.5}$ mEq/L'ye veya 0,03 mEq/L'ye eşittir. Bu nedenle, oluşturulan her litre idrar ile en çok yaklaşık sadece 0,03 mEq serbest H^+ atılabilir. Eğer H^+ çözeltide serbest olarak kalsaydı, metabolizma sonucu her gün oluşturulan 80 mEq uçucu olmayan asidin atılabilmesi için yaklaşık 2667 litre idrar çıkarılması gerekirdi.

İdrarla büyük miktarlarda H^+ atılması (bazen 500 mEq/gün kadar yüksek) esas olarak tübül sıvısında H^+ 'in tamponlarla birleşmesi sonucu gerçekleştirilir. En önemli tamponlar, fosfat tamponu ve amonyak tamponudur. Ürat ve sitrat gibi diğer zayıf tampon sistemlerinin önemi çok daha azdır.

Hidrojen iyonları tübül sıvısında HCO_3^- ile titre edildiğinde, yukarıda açıklandığı gibi sekresyona uğrayan her H^+ için bir HCO_3^- 'in geri emilimine yol açar. Fakat idrarda fazla H^+ olduğunda, bunlar HCO_3^- dışındaki diğer tamponlarla birleşir ve kana girebilen yeni HCO_3^- üretimine yol açarlar. Bu nedenle, hücre dışı sıvıda fazla H^+ olduğu zaman böbrekler sadece filtre edilen HCO_3^- 'in geri emilimini değil, onun yanında yeni HCO_3^- üretimi de yaparak asidoz durumunda hücre dışı sıvıdaki HCO_3^- kaybının yerine konulmasına yardım ederler. Gelecek iki bölümde, yeni HCO_3^- oluşumuna yardımcı olan fosfat ve amonyak tampon mekanizmaları açıklanmaktadır.

Fazla H^+ 'i İdrara Taşıyan ve Yeni HCO_3^- Oluşturan Fosfat Tampon Sistemi

Fosfat tampon sistemi HPO_4^{2-} ve H_2PO_4^- 'tan oluşmaktadır. Suyun böbrek tübüllerinde fosfatlara oranla daha fazla geri emilimi nedeniyle her ikisi de tübül sıvısında konsantre hale gelirler. Bu nedenle, fosfat önemli bir hücre dışı sıvı tamponu olmamasına rağmen tübül sıvısında çok daha fazla etkindir.



Şekil 30-7 Sekresyona uğrayan H^+ 'in filtre edilen fosfat (NaHPO_4^-) tarafından tamponlanması. Sekresyona uğrayan bir H^+ ile reaksiyona giren her NaHPO_4^- için kana yeni bir HCO_3^- geçişine dikkat ediniz.

Fosfatı tübülde tampon olarak önemli yapan diğer bir faktör de, bu sistemin pK değerinin 6,8 kadar olmasıdır. Normal şartlarda, idrar hafifçe asidiktir ve idrar pH'sı fosfat tampon sisteminin pK değerine yakındır. Bu nedenle, fosfat tampon sistemi tübüllerde normalde kendisinin en etkili pH'sına yakın bir değerde işlev yapar.

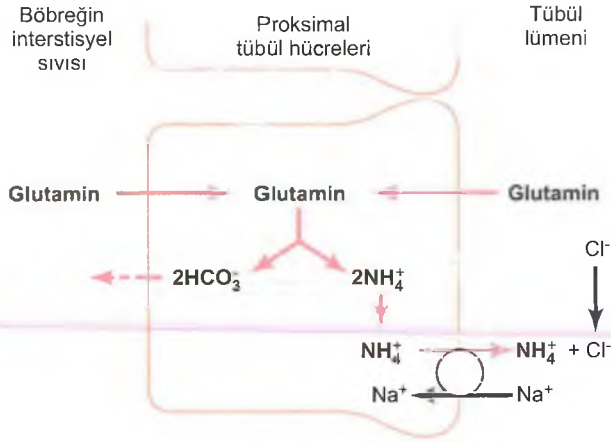
Şekil 30-7, H^+ 'in fosfat tamponu ile birlikte atılması olayının basamaklarını ve kana yeni HCO_3^- ilavesi mekanizmasını göstermektedir. H^+ sekresyonu mekanizması daha önce tanımlandığı gibidir. Tübül sıvısında fazladan HCO_3^- olduğu sürece sekresyona uğrayan H^+ 'in büyük kısmı HCO_3^- ile birleşir. Ancak, HCO_3^- 'in tümü geri emildiğinde ve H^+ ile bağlanacak HCO_3^- kalmadığında, H^+ 'in fazlası HPO_4^{2-} ve diğer tübül tamponlarıyla birleşebilir. Hidrojen iyonları HPO_4^{2-} ile birleşerek H_2PO_4^- oluşturduktan sonra, fazladan H^+ 'i taşıyan sodyum tuzları (NaH_2PO_4) şeklinde atılabilirler.

Yukarıda açıklanan H^+ atılması işleminde daha önce tartışılana göre önemli bir farklılık vardır. Bu durumda, tübül hücrelerinde oluşturulan ve peritübül kanına geçen HCO_3^- , filtre edilen HCO_3^- 'in yerine konulmasından ziyade, kana giren net HCO_3^- kazancını göstermektedir. *Bu nedenle, tübül lümenine sekrete edilen H^+ , HCO_3^- 'tan başka bir tamponla birleştiğinde, bunun net etkisi kana yeni bir HCO_3^- ilavesidir.* Bu işlem böbreklerin hücre dışı sıvı HCO_3^- depolarını yenileme mekanizmalarından birini gösterir.

Normal şartlarda filtre edilen fosfatın çoğunluğu geri emilir ve H^+ 'in tamponlanması için sadece 30-40 mEq/gün kadarı kullanılır. Bu nedenle, asidozda tübül sıvısındaki fazla H^+ 'in çoğunun tamponlanması amonyak tampon sistemi tarafından yapılır.

Amonyak Tampon Sistemi Tarafından Fazla H^+ Atılması ve Yeni HCO_3^- Oluşumu

Tübül sıvısındaki ikinci özel tampon sistemi, hatta nicel olarak fosfat tampon sisteminden daha önemlisi, amonyak (NH_3) ve amonyum iyonundan (NH_4^+) oluşur. Amonyum iyonu çoğunlukla karaciğerde amino asit metabolizma-



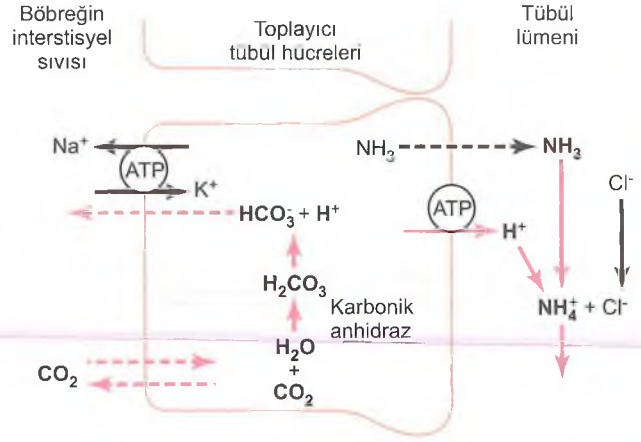
Şekil 30-8 Proksimal tübül hücrelerinde amonyum iyonunun (NH_4^+) oluşumu ve sekresyonu. Glutamin, hücrelerde metabolize olarak NH_4^+ ve bikarbonat oluşturur. NH_4^+ , sodyum- NH_4^+ de-ğişiricisi yardımıyla lümene sekrete edilir. Metabolize olan her glutamin molekülünden iki NH_4^+ oluşturulur, sekrete edilir ve iki HCO_3^- kana döner.

sından gelen glutaminden sentezlenir. Böbreklere gelen glutamin proksimal tübüllerin, Henle kıvrımının çıkan kalın kolunun ve distal tübüllerin epitel hücrelerinin içine taşınır (Şekil 30-8). Hücre içine girdiğinde her bir glutamin molekülü bir seri reaksiyonla metabolize olarak iki NH_4^+ ve iki HCO_3^- iyonu oluşturur. NH_4^+ , tübül lümenine geriye sodyumla yer de-ğiştiren zıt-de-ğişim mekanizması ile sekresyona uğrar. HCO_3^- geriye sodyum iyonu (Na^+) ile birlikte bazolateral zardan taşınarak interstisyel sıvıya geçer ve peritübül kapillerleri tarafından alınır. Böylece, proksimal tübüllerde metabolize olan her glutamin molekülü için iki NH_4^+ iyonu idrara sekrete edilir ve iki HCO_3^- iyonu kana geriye alınır. *Bu işlemle oluşturulan HCO_3^- , yeni bikarbonat iyonlarını meydana getirir.*

Toplayıcı tübüllerde, NH_4^+ iyonlarının tübül sıvısına ilave edilmesi farklı bir mekanizma ile oluşur (Şekil 30-9). Burada H^+ tübül zarı tarafından lümene sekrete edilir. Lümene NH_3 ile birleşerek NH_4^+ oluşturur ve bu da idrarla atılır. Toplayıcı kanallar NH_3 'a karşı geçirgendir ve kolaylıkla tübül lümenine difüze olur. Bununla birlikte, tübüllerin bu bölümünün lümen tarafındaki zarı NH_4^+ 'a çok daha az geçirgendir; bu nedenle, H^+ bir kez NH_3 ile reaksiyona girdikten ve NH_4^+ oluşturduktan sonra, NH_4^+ tübül lümeninde kalır ve idrarla atılır. *Atılan her NH_4^+ için yeni bir HCO_3^- oluşturulur ve kana eklenir.*

Kronik Asidoz NH_4^+ Atılmasını Artırır. Böbreğin amonyak-amonyum tampon sisteminin önemli bir özelliği fizyolojik kontrole maruz kalmasıdır. Hücre dışı sıvı H^+ konsantrasyonunda artış, böbreğin glutamin metabolizmasını uyarır ve böylece NH_4^+ ve H^+ tamponlanmasında kullanılmak üzere yeni HCO_3^- oluşumunu artırır; H^+ konsantrasyonundaki azalma ise ters etki yapar.

Normal şartlarda, amonyak tampon sistemi tarafından atılan H^+ böbrekler tarafından atılan asidin yaklaşık



Şekil 30-9 Toplayıcı tübüllerde hidrojen iyon sekresyonunun amonyak (NH_3) tarafından tamponlanması. Amonyak tübül lümenine difüze olur, sekresyona uğrayan H^+ ile reaksiyona girerek NH_4^+ oluşturur ve sonra atılır. Atılan her NH_4^+ için tübül hücrelerinde yeni bir HCO_3^- oluşturulur ve kana döner.

yüzde 50'sine ve oluşturulan yeni HCO_3^- da yüzde 50'sine eşittir. Ancak *kronik asidozda*, NH_4^+ atılma hızı 500 mEq/gün kadar yüksek miktarlara çıkabilir. *Bu nedenle, kronik asidozda asit atılmasını sağlayan başlıca mekanizma NH_4^+ atılmasıdır.* Bu işlem ayrıca kronik asidoz sırasında yeni bikarbonat oluşturan en önemli mekanizmayı oluşturmaktadır.

Böbrekten Asit-Baz Atılmasının Hesaplanması

Yukarıda açıklanan prensipler temel alınarak, böbrekler yoluyla kandan net asit atılması ile net HCO_3^- ilavesi veya atılması aşağıdaki şekilde hesaplanabilir.

Bikarbonat atılması, idrar akım hızı ile idrar HCO_3^- konsantrasyonu çarpılarak hesaplanır. Bulunan sayı böbreklerin kandan ne kadar hızlı bir şekilde HCO_3^- uzaklaştırdığını göstermektedir (kana H^+ ilavesi de aynıdır). Alkalozda HCO_3^- kaybı, plazma pH'sının normale dönmeye yardım eder.

Belli bir zaman içinde kana eklenen yeni HCO_3^- miktarı, salgılanan ve tübül lümeninde bikarbonat olmayan idrar tamponları ile bağlanan H^+ miktarına eşittir. Yukarıda açıklandığı şekilde, bikarbonat olmayan tamponların başlıca kaynağı NH_4^+ ve fosfattır. Bu nedenle, kana geçen HCO_3^- miktarı (ve NH_4^+ tarafından atılan H^+) NH_4^+ atılımının ölçülmesi (idrara akım hızı ile idrar NH_4^+ konsantrasyonunun çarpımı) ile hesaplanır.

İdrarla atılan diğer bikarbonat-olmayan ve NH_4^+ -olmayan tamponların kalanı *titre edilebilir asit* gibi bir değerin belirlenmesi ile hesaplanır. İdrardaki titre edilebilir asit miktarı, idrarı NaOH gibi kuvvetli bir baz ile normal plazma pH ve glomeruler filtrat pH değeri olan 7,4'e titre edilerek ölçülür. Bu titrasyon işlemi, tübül lümenine atılan H^+ ile tübül sıvısının titre edilmesini sağla-

yan olayları tersine çevirir. Bu nedenle, idrar pH düzeyini 7,4'e döndüren gerekli miliekivalan NaOH miktarı, tübül sıvısına atılan ve fosfat ve diğer organik tamponlarla birleşen miliekivalan H^+ miktarına eşit olur. Titre edilebilen asitin ölçümü, NH_4^+ ile ilişkili olan H^+ 'i kapsamaz, zira amonyak-amonyum reaksiyonunun pK değeri 9,2'dir ve NaOH ile pH 7,4'e titrasyon, NH_4^+ 'dan hidrojen iyonlarını uzaklaştıramaz.

Böylece böbreklerden *net asit atılması* şu şekilde belirlenebilir:

$$\text{Net asit atılması} = NH_4^+ \text{ atılması} + \text{İdrarda titre edilebilen asit} - HCO_3^- \text{ atılması}$$

Bu eşitlikte HCO_3^- atılmasının çıkarılmasının nedeni, HCO_3^- kaybının kana eklenen H^+ miktarıyla aynı olmasıdır. Asit-baz dengesini korumak için, net asit atılması vücuttaki uçucu olmayan asit üretimine eşit olmalıdır. Asidozda, net asit atılması özellikle NH_4^+ atılmasındaki artış nedeniyle belirgin olarak artar. Böylece asit kandan uzaklaştırılmış olur. Net asit atılması keza kana eklenen net HCO_3^- miktarına da eşittir. *Bu nedenle, asidozda NH_4^+ ve idrarla atılan titre edilebilir asit miktarı arttıkça kana geçen net HCO_3^- miktarı da artar.*

Alkalozda titre edilebilen asit ve NH_4^+ atılması sıfıra düşerken HCO_3^- atılması artar. *Bu nedenle, alkalozda negatif bir net asit sekresyonu vardır.* Bunun anlamı, kandan net HCO_3^- kaybı olması (kana eklenen H^+ ile aynıdır) ve böbrekler tarafından yeni HCO_3^- oluşturulmamasıdır.

Böbrek Tübülünde H^+ Sekresyonunun Düzenlenmesi

Yukarıda açıklandığı şekilde, tübül epitelinde H^+ sekresyonu, hem HCO_3^- geriemiilimi hem de titre edilebilir asit oluşumu ile ilgili olan yeni HCO_3^- üretimi için gereklidir. Bu nedenle, H^+ sekresyon hızı, böbreklerin asit-baz homeostazındaki işlevlerini etkili bir şekilde oluşturabilmeleri için dikkatli bir şekilde düzenlenmelidir. Normal şartlarda, böbrek tübülleri filtre edilen hemen hemen tüm HCO_3^- 'in geriemiilebilmesi için en azından yeterli miktarda H^+ sekrete etmelidir ve vücutta metabolizma sonucu her gün üretilen uçucu olmayan asitlerin titre edilebilir asit veya NH_4^+ olarak atılması için yeterli miktarda H^+ kalmalıdır.

Alkalozda, H^+ 'in tübülde sekresyonu, HCO_3^- geriemiiliminin tam olarak gerçekleşemeyeceği kadar düşük bir düzeye indirilerek, böbreklerin HCO_3^- atılmasını artırmalarına imkan verir. Bu durumda titre edilebilir asit ve amonyak atılmaz, çünkü bikarbonat-olmayan tamponlarla bağlanacak fazla H^+ yoktur ve bu nedenle alkalozda idrara yeni HCO_3^- ilave edilemez. Diğer taraftan, asidozda, tübülde H^+ sekresyonu tüm filtre edilen HCO_3^- 'i geri almaya yetecek kadar artar ve büyük miktarlarda NH_4^+ ve titre edilebilir asit atılması için yeterli miktarda H^+ geride kalır ve böylece toplam vücut hücre dışı sıvısına çok miktarda HCO_3^- eklenmesine katkıda bulunulur. *Asidozda tübüllerden H^+ sekresyonunun artırılması için en önemli uyarılar: (1) solunumsal asidozda, hücre dışı sıvısının*

Pco_2 düzeyindeki artış ve (2) solunumsal veya metabolik asidozda, hücre dışı sıvısının H^+ konsantrasyonundaki artıştır (azalmış pH).

Tübül hücreleri kandaki Pco_2 artışına solunumsal asidozda olduğu gibi doğrudan cevap vererek H^+ sekresyon hızını şu şekilde artırır: Artan Pco_2 tübül hücrelerindeki Pco_2 düzeyini artırarak tübül hücrelerinde H^+ oluşumunu artırır ve bunun sonucunda H^+ sekresyonunu uyarır. H^+ sekresyonunu uyarıcı ikinci faktör, hücre dışı sıvısının H^+ konsantrasyonundaki artıştır (azalmış pH).

Bazı fizyopatolojik şartlarda, H^+ sekresyonunu artıran özel bir faktör aşırı aldosteron salgılanmasıdır. Aldosteron toplayıcı kanallardaki interkale hücrelerden H^+ sekresyonunu uyarır. Böylece Conn sendromunda olduğu gibi, aşırı aldosteron salgılanması tübül sıvısına H^+ sekresyonunu artırabilir ve bunun sonucunda da kana eklenen HCO_3^- miktarı artmış olur. Aşırı aldosteron salgılanması olan hastalarda bu durum genellikle alkalozda neden olur.

Tübül hücreleri çoğunlukla H^+ konsantrasyonundaki azalmaya (alkaloz) H^+ sekresyonunu azaltarak yanıt verirler. H^+ sekresyonunda azalma, solunumsal alkalozda olduğu gibi hücre dışı Pco_2 'de azalma sonucunda veya hem solunumsal hem de metabolik alkalozda görüldüğü gibi H^+ konsantrasyonunda azalma sonucunda oluşur.

Tablo 30-2, H^+ sekresyonunu ve HCO_3^- geri emilimini etkileyen temel faktörleri özetlemektedir. Bunların bazıları doğrudan asit-baz dengesinin düzenlenmesi ile ilişkili değildir. Örneğin, H^+ sekresyonu proksimal tübül ve Henlenin çıkan kalın kolunda Na^+-H^+ değişimi ile geriemiilime uğrayan Na^+ ile eşleşmiştir. Bu nedenle, hücre dışı sıvısının hacminde azalma gibi Na^+ geriemiilimini uyarıcı faktörler sekonder olarak H^+ sekresyonunu da artırabilirler.

Hücre dışı sıvısının hacminde azalma böbrek tübüllerinde sodyumun geriemiilimini uyarır ve birkaç mekanizma ile H^+ sekresyonunu ve HCO_3^- geriemiilimini artırır. Bu mekanizmalar: (1) böbrek tübüllerinde Na^+-H^+ değişim işlemini doğrudan uyarıcı anjiyotensin II düzeyinde artış ve (2) korteksteki toplayıcı tübüllerin interkale hücrelerinde H^+ sekresyonunu uyarıcı aldosteron düzeyindeki artıştır. Bu nedenle, hücre dışı sıvısının hacminde azalma aşırı H^+ sekresyonuna ve HCO_3^- geriemiilimine bağlı olarak alkalozda yol açma eğilimindedir.

Tablo 30-2. Böbrek tübüllerinde H^+ sekresyonu ve HCO_3^- geriemiilimini artıran veya azaltan faktörler.

H^+ sekresyonu ve HCO_3^- geriemiiliminde artma	H^+ sekresyonu ve HCO_3^- geriemiiliminde azalma
↑ Pco_2	↓ Pco_2
↑ H^+ , ↓ HCO_3^-	↓ H^+ , ↑ HCO_3^-
↓ Hücre dışı sıvı hacmi	↑ Hücre dışı sıvı hacmi
↑ Anjiyotensin II	↓ Anjiyotensin II
↑ Aldosteron	↓ Aldosteron
Hipokalemi	Hiperkalemi

Plazma potasyum konsantrasyonundaki değişiklikler de H^+ sekresyonunu etkileyebilir; hipokalemi proksimal tübülde H^+ sekresyonunu uyarırken hiperkalemi inhibe eder. Plazma potasyum konsantrasyonunda azalma böbrek tübül hücrelerinde H^+ konsantrasyonunu artırabilir. Bu işlem daha sonra H^+ sekresyonunu ve HCO_3^- geriemiilimini uyarır ve alkalozu yol açar. Hiperkalemi H^+ sekresyonunu ve HCO_3^- geriemiilimini azaltır ve asidoza yol açma eğilimi gösterir.

Asidozun Böbrekler Tarafından Düzeltilmesi- H^+ Atılmasında Artma ve Hücre dışı Sıvıya HCO_3^- İlavesi

Buraya kadar böbreklerin H^+ sekresyonu ve HCO_3^- geriemiilim mekanizmaları açıklandı. Bu bölümde ise, anormal bir durum oluştuğunda böbreklerin hücre dışı sıvıların pH düzeyini nasıl ayarladığı anlatılacaktır.

Henderson-Hasselbalch eşitliğine, yani eşitlik (8)'e dönersek, hücre dışı sıvıda HCO_3^-/CO_2 oranı azaldığında pH'yı azaltarak asidoz olduğu görülmektedir. Bu oran, HCO_3^- da düşüş nedeniyle azaldığında bu tip asidoza *metabolik asidoz* denir. P_{CO_2} 'de artış nedeniyle pH düştüğünde bu tip asidoza ise *solunumsal asidoz* denir.

Asidoz Böbrek Tübül Sıvısındaki HCO_3^- / H^+ Oranını Azaltır

Solunumsal ve metabolik asidoz da böbrek tübül sıvısında HCO_3^- 'in H^+ 'e oranında azalmaya neden olur. Sonuçta, böbrek tübüllerinde fazla H^+ vardır ve bu da HCO_3^- 'in tümünün geriemiilimine neden olur ve yine de idrar tamponları NH_4^+ ve HPO_4^{2-} ile bağlanacak ilave H^+ de bırakır. Böylece, asidozda böbrekler filtre edilen HCO_3^- 'in tümünü geri alırken NH_4^+ yapımı ve titre edilebilir asit oluşumu yoluyla yeni HCO_3^- oluşumuna da katkı sağlarlar.

Metabolik asidozda, esas olarak HCO_3^- 'un filtrasyonundaki azalma nedeniyle tübül sıvısında HCO_3^- 'dan daha fazla H^+ vardır. HCO_3^- filtrasyonundaki bu azalma başlıca hücre dışı sıvısında HCO_3^- konsantrasyonunun azalmasına bağlıdır.

Solunumsal asidozda, tübül sıvısındaki fazla H^+ esas olarak H^+ sekresyonunu uyararak hücre dışı sıvı P_{CO_2} düzeyindeki artışa bağlıdır.

Daha önce açıklandığı gibi, solunumsal veya metabolik olsun, kronik asidozda NH_4^+ üretiminde bir artış vardır ve bu da H^+ atılmasına ve hücre dışı sıvıya yeni HCO_3^- eklenmesine katkı sağlar. Şiddetli kronik asidozda, 500 mEq/gün kadar yüksek düzeyde H^+ genellikle NH_4^+ şeklinde idrarla atılabilir; bu da 500 mEq/gün kadar yeni bikarbonatın kana eklenmesine katkıda bulunur.

Dolayısıyla, kronik asidozda, tübüller tarafından artan H^+ sekresyonu vücuttan fazla H^+ 'in uzaklaştırılmasına yardım eder ve hücre dışı sıvıdaki HCO_3^- miktarını artırır. Bu da bikarbonat tampon sisteminin bikarbonat bölümünü artırarak, Henderson-Hasselbalch denklemine uygun olarak hücre dışı pH'yı yükseltir ve asidozu düzeltir. Eğer asidoz metabolizma aracılığıyla ise, akciğerler tarafından ek bir düzenleme ile azaltılan P_{CO_2} de asidozu düzeltmeye yardım eder.

Tablo 30-3, gelecek bölümde tartışılan hem solunumsal ve metabolik asidoz, hem de solunumsal ve metabolik alkaloz ile ilişkili özellikleri özetlemektedir. *Solunumsal asidozda pH'da azalma, hücre dışı sıvı H^+ konsantrasyonunda artma ve asidozun başlangıç nedeni olan P_{CO_2} 'de artma olduğuna dikkat ediniz. Kompansatuvar yanıt, böbrekler tarafından hücre dışı sıvıya yeni bikarbonat eklenmesi sonucu plazma HCO_3^- 'nin artmasıdır. HCO_3^- 'daki artış, P_{CO_2} 'deki artışı durdurarak plazma pH düzeyinin normale dönüşüne yardım eder.*

Metabolik asidozda yine pH düzeyinde azalma ve hücre dışı sıvı H^+ konsantrasyonunda artma vardır. Bununla birlikte, bu durumda başlıca anormallik plazma HCO_3^- düzeyinde azalmadır. Temel kompansasyon, P_{CO_2} düzeyini azaltmak amacıyla ventilasyon hızının artırılması ve hücre dışı sıvıya yeni HCO_3^- ekleyerek hücre dışı HCO_3^- konsantrasyonundaki düşüşü en düşük düzeyde tutmaya yardımcı olan böbrek kompansasyonudur.

Alkalozun Böbrekler Tarafından Düzeltilmesi— H^+ Sekresyonunda Azalma ve HCO_3^- Atılmasında Artma

Alkalozdaki kompansatuvar yanıtlar temelde asidozda oluşanların tersidir. Alkalozda, hücre dışı sıvıda HCO_3^- 'in CO_2 'e oranını artırarak Henderson-Hasselbalch eşitliğinin

Tablo 30-3 Başlıca Asit-Baz Bozukluklarının Özellikleri

	pH	H^+	P_{CO_2}	HCO_3^-
Normal	7,4	40 mEq/L	40 mm Hg	24 mEq/L
Solunumsal asidoz	↓	↑	↑↑	↑
Solunumsal alkaloz	↑	↓	↓↓	↓
Metabolik asidoz	↓	↑	↓	↓↓
Metabolik alkaloz	↑	↓	↑	↑↑

Birincil olay çift ok ile (↑↑ veya ↓↓) belirtilmiştir. Solunumsal asit-baz bozukluklarının P_{CO_2} 'de bir artma veya azalma ile başladığına, buna karşılık metabolik bozuklukların HCO_3^- 'da bir artma veya azalma ile başladığına dikkat ediniz.

den anlaşılabileceği gibi, pH'da artışa (H^+ konsantrasyonunda azalma) neden olur.

Alkaloz Böbrek Tübül Sıvısındaki HCO_3^- / H^+ Oranını Artırır

Alkalozun metabolik veya solunumsal anomalilerle gelişmesinden bağımsız olarak, tübül sıvısında HCO_3^- 'in H^+ e oranında yine de bir artış vardır. Bunun net etkisi tübül-lerden geriilemeyen HCO_3^- fazlalığıdır, dolayısıyla bu fazlalık idrarla atılır. Böylece, alkalozda HCO_3^- böbrekten atılarak hücre dışı sıvıdan uzaklaştırılır ve bu işlem hücre dışı sıvıya H^+ eklenmesiyle aynı etkiyi yapar. Bu da H^+ konsantrasyonunun ve pH'nın normale dönmesine yardımcı olur.

Tablo 30-3, solunumsal ve metabolik alkalozun bütün özelliklerini göstermektedir. *Solunumsal alkalozda*, hücre dışı sıvı pH'sında artma ve H^+ konsantrasyonunda azalma vardır. *Alkalozun nedeni hiperventilasyona bağlı plazma P_{CO_2} 'deki azalmadır. P_{CO_2} 'deki azalma daha sonra böbrek tübüllerinden H^+ sekresyon hızında azalmaya neden olur. H^+ sekresyonunun azalması da böbrek tübül sıvısı içindeki H^+ miktarını azaltır. Bunun sonucunda, filtre edilen HCO_3^- 'in tümü ile reaksiyona girecek yeterli H^+ kalmaz. Böylece, H^+ ile reaksiyona giremeyen HCO_3^- geriilemez ve idrarla atılır. Bu da, plazma HCO_3^- konsantrasyonunda azalma ve alkalozun düzeltilmesi ile sonuçlanır. Bu nedenle, solunumsal alkalozda P_{CO_2} 'deki azalmaya karşı kompensatuvar yanıt, böbrekten HCO_3^- atılmasına bağlı olarak plazma HCO_3^- konsantrasyonundaki düşüştür.*

Metabolik alkalozda, pH düzeyinde artma ve H^+ konsantrasyonunda azalma vardır. *Ancak, metabolik alkalozun nedeni hücre dışı sıvının HCO_3^- konsantrasyonundaki artıştır. Bu durum P_{CO_2} düzeyini artıran ve hücre dışı sıvının pH düzeyinin normale dönmesine yardımcı olan solunum hızındaki azalma ile kısmen kompanse edilir. Buna ilave olarak, hücre dışı sıvıdaki HCO_3^- konsantrasyonunda artma, filtre edilen HCO_3^- miktarında artışa yol açar ve bu da böbrek tübül sıvısında sekrete edilen H^+ 'den daha fazla miktarda HCO_3^- 'a neden olur. Tübül sıvısındaki fazla HCO_3^- reaksiyona girecek H^+ bulunmadığından geri emilemez ve idrarla atılır. *Metabolik alkalozda, temel kompensasyon, P_{CO_2} 'yi artırmak üzere ventilasyon hızında azalma ve hücre dışı sıvı HCO_3^- konsantrasyonunda başlangıçta gözlenen yükselmeyi kompanse etmeye yardımcı olan HCO_3^- atılmasında artmadır.**

Asit-Baz Dengesi Bozukluklarının Klinik Nedenleri

Ventilasyonda Azalmaya ve P_{CO_2} 'de Artmaya Bağlı Solunumsal Asidoz

Daha önce açıklandığı gibi, pulmoner ventilasyon hızını azaltan herhangi bir faktör hücre dışı sıvıdaki P_{CO_2} 'yi artırır. Bu durum, H_2CO_3 ve H^+ konsantrasyonunda artışa yol açarak

asidoza neden olur. Asidoz, solunumdaki bir anormallik nedeniyle oluştuğundan *solunumsal asidoz* adını alır.

Solunumsal asidoz solunum merkezine hasar veren patolojik durumlara veya akciğerlerin CO_2 'i atma gücünün azalmasına bağlı olarak oluşabilir. Örneğin, medulla oblongatada bulunan solunum merkezinin hasarı solunumsal asidoza yol açabilir. Keza solunum sistemindeki solunum yollarının tıkanması, pnömoni veya pulmoner zar yüzey alanının azalmasının yanı sıra, kan ile alveol havası arasında gaz alış-verişini bozan herhangi bir faktör de solunumsal asidoza neden olabilir.

Solunumsal asidozda kompensatuvar mekanizmalar (1) vücut sıvılarının tampon sistemleri ve (2) kompensasyon için birkaç güne ihtiyacı olan böbreklerdir.

Ventilasyonun Artması ve P_{CO_2} 'nin Azalması Sonucunda Oluşan Solunumsal Alkaloz

Solunumsal alkaloz akciğerlerin aşırı ventilasyonu nedeniyle olur. Bu durum nadiren fiziksel patolojik şartlar nedeniyle oluşur. Ancak çoğu kez psikonöroz, kişiyi alkalozla sokacak derecede solunumu arttırabilir.

Kişi yüksek irtifaya çıktığında da fizyolojik tipte bir alkaloz oluşur. Havadaki düşük oksijen içeriği solunumu uyarak CO_2 atılmasına ve hafif derecede bir solunumsal alkaloz gelişimine neden olur. Bir kez daha tekrarlayacak olursak, temel kompensasyon yolu vücut sıvılarındaki kimyasal tamponlar ve böbreklerin HCO_3^- atılmasını artırma yeteneğidir.

Hücre dışı Sıvıda HCO_3^- Konsantrasyonunun Azalması Sonucunda Oluşan Metabolik Asidoz

Metabolik asidoz terimi, vücut sıvılarında fazla CO_2 oluşumunun neden olduğu durum hariç, tüm diğer tipteki asidoz durumlarını kapsar. Metabolik asidoz çeşitli genel nedenler sonucu oluşabilir: (1) Normalde vücutta oluşan metabolik asitlerin böbrekler tarafından atılamaması, (2) vücutta fazla miktarda metabolik asit oluşumu, (3) vücutta sindirim veya infüzyon yoluyla metabolik asit ilavesi ve (4) vücut sıvılarına asit ilave edilmesi ile aynı etkiye sahip olan, vücut sıvılarından baz kaybı. Metabolik asidoza neden olan bazı özgül durumlar aşağıda verilmiştir.

Böbrek Tübüllerinde Asidoz. Bu tip asidoz böbreklerde H^+ atılması veya HCO_3^- geriileminde veya her ikisinde olan bir bozukluk sonucu oluşur. Bu bozukluk genelde iki tiptedir: (1) idrarla HCO_3^- kaybına yol açan böbrek tübülündeki HCO_3^- geriiletilim bozukluğu veya (2) normal asidik idrar çıkarılmasını sağlayan tübüldeki H^+ sekresyonu mekanizmasının bozukluğu nedeniyle alkali idrar çıkarılması. Bu durumlarda, yetersiz miktarda titre edilebilir asit ve NH_4^+ atılması gerçekleşir ve böylece vücut sıvılarında net asit birikimi oluşur. Böbrek tübüllerindeki asidozun bazı nedenleri arasında kronik böbrek yetmezliği, aldosteron sekresyonunda yetersizlik (Addison hastalığı) ve Fanconi sendromu gibi tübül işlevlerini bozan çeşitli kalıtsal ve edinsel bozukluklar yer alır. (Bkz. Bölüm 31)

Diyaire. Şiddetli diyaire metabolik asidozun olasılıkla en fazla görülen nedenidir. *Bu asidozun nedeni, feçes ile büyük miktarlarda sodyum bikarbonat kaybıdır.* Gastrointestinal salgılar normalde çok miktarda bikarbonat içerir ve diyaire HCO_3^- 'in vücuttan kaybına neden olur ki bu da idrarla büyük miktarlarda bikarbonat kaybı gibi aynı etkiye sahiptir. Metabolik asidozun özellikle bu şekli çok şiddetli olabilir ve özellikle küçük çocuklarda ölüme neden olabilir.

Bağırsak İçeriğinin Kusulması. Mide salgısının çok asidik olması nedeniyle, sadece mide içeriğinin kusma ile çıkarılması, asit kaybına ve alkalozu doğru bir gidişe neden olur. Ancak, bazen gastrointestinal kanalın daha alt kısımlarından kaynaklanan büyük miktarlardaki kusmalar HCO_3^- kaybına yol açar ve diyarede olduğu gibi metabolik asidoza neden olur.

Diyabetes Mellitus. Diyabetes mellitus pankreastan insülin salgılanmasında bir eksiklik nedeniyle (tip I diyabet) veya insülinin etkisine karşı azalan duyarlılığı kompanse eden insülinin salgılanmasındaki yetersizlik (tip II diyabet) nedeniyle olur. Yeterli insülinin yokluğunda, glikozun normal metabolizma için kullanımını engellenir. Bunun yerine, bazı yağlar asetoasetik aside parçalanır ve dokularda glikoz yerine enerji kaynağı olarak kullanılır. Şiddetli diyabetes mellitusta kan asetoasetik asit düzeyleri çok yükselerek şiddetli metabolik asidoza neden olabilir. Bu asidozun kompansasyonu için idrarla bazen 500 mmol/gün kadar yüksek miktarlarda asit atılır.

Besinlerle Asit Alınması. Normal besinlerle çok miktarda asit nadiren alınır. Bununla birlikte, bazen bazı asidik zehirlerin alınması sonucunda da şiddetli metabolik asidoz oluşabilir. Bunların bazıları asetilsalisilik asit (aspirin) ve metil alkoldür (metabolize olduğunda formik asit oluşturur).

Kronik Böbrek Yetmezliği. Böbrek işlevleri belirgin şekilde azaldığında, vücut sıvılarında böbreklerin atamadığı zayıf asitlerin anyonları birikir. Buna ilave olarak, glomerül filtrasyon hızının azalması fosfat ve NH_4^+ atılmasını da düşürür ve bu da vücut sıvılarına eklenen HCO_3^- miktarını azaltır. Dolayısıyla, kronik böbrek yetmezliği şiddetli metabolik asidoz ile birlikte olabilir.

Hücre dışı Sıvıda Bikarbonat Konsantrasyonunun Artması Sonucunda Oluşan Metabolik Alkaloz

Vücutta fazla HCO_3^- tutulması veya vücuttan H^+ kaybı metabolik alkaloz ile sonuçlanır. Metabolik alkaloz metabolik asidoz kadar sık görülmez. Metabolik alkalozun bazı nedenleri aşağıda verilmiştir:

Diüretik Uygulanması (Karbonik Anhidraz İnhibitörleri Hariç). Tüm diüretikler genellikle distal ve toplayıcı tübül-lerde akımı artırarak tübüller boyunca sıvı akışını artırır. Bu da nefronun bu bölümlerinde Na^+ geri emilimini artırır. Bu bölümlerde sodyum geri emilimi H^+ sekresyonu ile eşleştiğinden, artan sodyum geri emilimi aynı zamanda H^+ sekresyonunda ve bikarbonat geri emiliminde artışa yol açar. Bu değişiklikler hücre dışı sıvı bikarbonat konsantrasyonunda artış ile karakterize alkaloz gelişimine neden olur.

Aldosteron Fazlalığı. Adrenal bezler tarafından büyük miktarda aldosteron salgılandığında hafif derecede bir metabolik alkaloz gelişir. Daha önce anlatıldığı gibi, aldosteron distal ve toplayıcı tübüllerde Na^+ geri emilimini artırır ve aynı zamanda da toplayıcı tübüllerin interkale hücrelerinden H^+ sekresyonunu uyarır. H^+ sekresyonundaki bu artış böbrekten hidrojen iyonlarının atılmasını da artırır ve böylece metabolik alkalozu neden olur.

Mide İçeriğinin Kusulması. Gastrointestinal kanalın alt bölümlerinin içeriği olmaksızın sadece mide içeriğinin kusulması, mide mukozası tarafından salgılanan HCl kaybına neden olur. Bunun net sonucu hücre dışı sıvıdan asit kaybı ve metabolik alkaloz gelişimidir. Bu tip alkaloz özellikle pilor sfinkteri kaslarının hipertrofisine bağlı pilor obstrüksiyonu olan yeni doğanlarda meydana gelir.

Alkali İlaçların Alınması. Metabolik alkalozun yaygın nedeni, gastrit veya peptik ülser tedavisi amacıyla sodyum bikarbonat gibi alkali ilaçların tüketilmesidir.

Asidoz ve Alkalozun Tedavisi

Asidoz veya alkaloz için en iyi tedavi anormalliğe neden olan durumu düzeltmektir. Bu işlem, özellikle akciğer işlevlerinde bozukluğa yol açan veya böbrek yetmezliğine neden olan kronik hastalıklarda zor olabilir. Böyle durumlarda hücre dışı sıvısındaki fazladan asit veya bazı nötrale etmek için çeşitli maddeler kullanılabilir.

Fazla asidi nötrale etmek için ağızdan büyük miktarlarda *sodyum bikarbonat* verilebilir. Sodyum bikarbonat gastrointestinal kanaldan kana emilir ve bikarbonat tampon sisteminin HCO_3^- bölümünü artırarak pH düzeyini normale doğru yükseltir. Sodyum bikarbonat intravenöz olarak da verilebilir, ancak böyle bir tedavinin fizyolojik olarak potansiyel tehlikeleri nedeniyle bunun yerine sıklıkla *sodyum laktat* ve *sodyum glukonat* gibi diğer maddeler kullanılır. Bu moleküllerin laktat ve glukonat bölümleri vücutta metabolize olarak sodyumu hücre dışı sıvı içinde sodyum bikarbonat şeklinde bırakırlar ve böylece sıvıdaki pH'yı normale doğru yükseltirler.

Alkaloz tedavisi için ağızdan *amonyum klorür* verilebilir. Amonyum klorür kana emildikten sonra amonyak bölümü karaciğerde üreye çevrilir. Bu reaksiyon HCl oluşturur ve serbest kalan HCl hemen vücut sıvılarındaki tamponlar ile reaksiyona girer ve H^+ konsantrasyonunu asidik yöne kaydırır. Amonyum klorür bazen intravenöz olarak da verilir, ancak amonyum iyonu aynı zamanda çok toksiktir ve bu işlem tehlikeli olabilir. Ender olarak kullanılan diğer bir madde de *lizin monohidroklörürdür*.

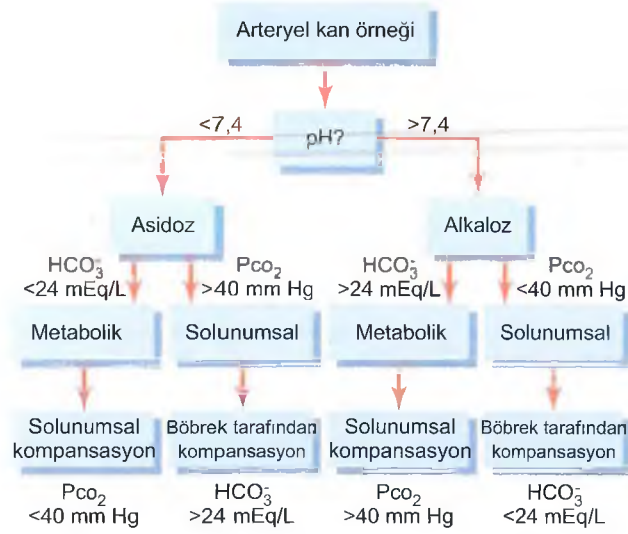
Asit-Baz Bozukluklarının Klinik Ölçümleri ve Analizi

Asit-baz bozukluklarının uygun tedavisi iyi bir tanı gerektirir. Yukarıda açıklanan basit asit-baz bozuklukları arter kanı örneğinde üç kriterin analiziyle teşhis edilebilir: pH, plazma HCO_3^- konsantrasyonu ve Pco_2 .

Şekil 30-10'da görüldüğü gibi, basit asit-baz bozukluklarının tanısı çeşitli basamakları içerir. Bozukluğun asidoz veya alkaloz olduğu pH düzeyinin incelenmesi ile belirlenebilir. 7,4'ten düşük pH asidozu gösterirken, 7,4'ten yüksek pH ise alkalozu belirtir.

İkinci adım plazma Pco_2 düzeyini ve HCO_3^- konsantrasyonunu incelemektir. Pco_2 için normal değer 40 mm Hg ve HCO_3^- için 24 mEq/L'dir. Eğer bozukluk asidoz ile karakterize ise ve plazma Pco_2 düzeyi artmışsa asidozun solunumsal bir bileşeni olmalıdır. Böbrek kompansasyonundan sonra solunumsal asidozda plazma HCO_3^- konsantrasyonu normalin üzerine çıkma eğilimi gösterebilir. *Bu nedenle, basit solunumsal asidozda kısmi böbrek kompansasyonundan sonra beklenen değerler, plazma pH'sında azalma, Pco_2 'de artma ve plazma HCO_3^- konsantrasyonunda artma olacaktır.*

Metabolik asidoz için de plazma pH'sında azalma olacaktır. Bununla birlikte, metabolik asidozda başlıca bozukluk plazma HCO_3^- konsantrasyonunda düşüştür. Bu nedenle, düşük HCO_3^- konsantrasyonu düşük pH ile birlikte ise, asidozun metabolik bir bileşeni olmalıdır. *Basit metabolik asidozda, solunumsal asidozdaki Pco_2 artışının aksine Pco_2 azalmıştır. Dolayısıyla, basit metabolik asidozda kısmi*



Şekil 30-10 Basit asit-baz bozukluklarının analizi. Eğer kompensatuvar yanıtlar şeklin altında görülenlerden belirgin olarak farklı ise, karışık asit-baz bozukluğu olduğu düşünülebilir.

solunumsal kompensasyondan sonra düşük pH, düşük plazma HCO_3^- konsantrasyonu ve Pco_2 düzeyinde azalma beklenmektedir.

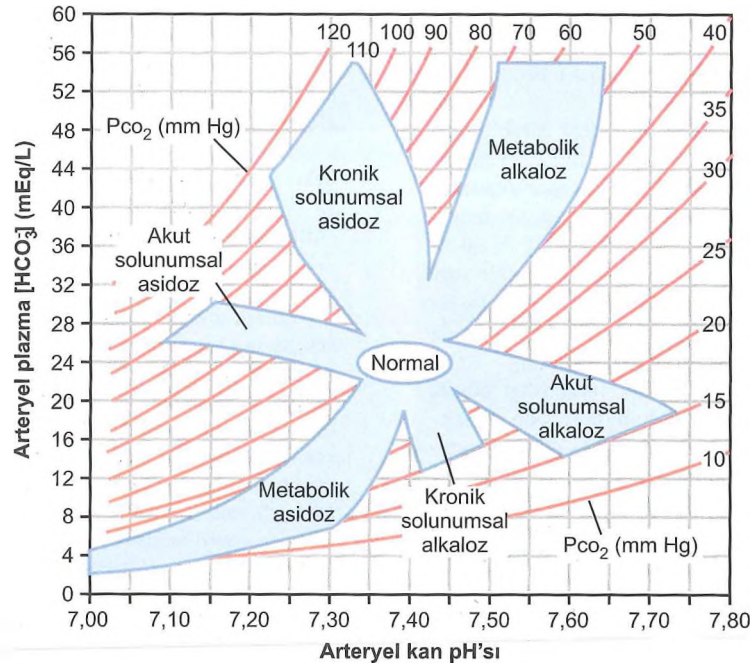
Alkaloz tiplerini sınıflandırma işlemleri aynı temel aşamaları içerir. Birincisi, alkalozda plazma pH'sında artış olmasıdır. Eğer pH düzeyindeki artış Pco_2 azalması ile ilişkili ise, alkalozda solunumsal bir bileşen olmalıdır. Buna karşılık, pH düzeyindeki artış artan HCO_3^- ile ilişkili ise, alkalozda metabolik bir bileşen olmalıdır. Bu nedenle, basit solunumsal

alkalozda normale göre şu plazma değerleri beklenbilir: artmış pH, azalmış Pco_2 ve azalmış plazma HCO_3^- konsantrasyonu. Basit metabolik alkalozda ise, artmış pH, artmış plazma HCO_3^- konsantrasyonu ve artmış Pco_2 beklenmektedir.

Karmaşık Asit-Baz Bozuklukları ve Tanı için Asit-Baz Nomogramının Kullanımı

Bazı durumlarda asit-baz bozukluklarına uygun düzenleyici yanıtlar eşlik etmez. Bu durumda, bozukluğa *karışık asit-baz bozukluğu* adı verilir. Bunun anlamı asit-baz bozukluğu için iki veya daha fazla nedenin olmasıdır. Örneğin, düşük pH'lı bir hasta asidozlu olarak sınıflandırılır. Eğer bozukluk metabolizma aracılı ise, buna düşük plazma HCO_3^- konsantrasyonu ve uygun solunumsal kompensasyondan sonra düşük Pco_2 eşlik edecektir. Ancak, artmış Pco_2 ile birlikte plazma pH düşüklüğü ve HCO_3^- konsantrasyonu düşüklüğü olduğunda, asidozun hem metabolik hem de solunumsal bir bileşeni olması beklenir. Bu nedenle, bu bozukluk *karışık asidoz* olarak sınıflandırılacaktır. Örneğin, diyare nedeni ile gastrointestinal kanaldan akut HCO_3^- kaybı olan bir hastada (metabolik asidoz) ilaveten amfizem de olabilir (solunumsal asidoz).

Asit-baz bozukluklarının tanısı için uygun bir yol Şekil 30-11'de görüldüğü gibi, asit-baz nomogramı kullanılmasıdır. Bu şekil bir kişideki asidoz veya alkaloz tipini ve şiddetini belirlemede kullanılır. Bu asit-baz grafiğinde, Henderson-Hasselbalch eşitliğine göre pH, HCO_3^- konsantrasyonu ve Pco_2 değerleri birbirini kesmektedir. Merkezdeki açık daire normal değerleri ve normal sınırlar içinde kabul edilebilecek sapmaları göstermektedir. Şekildeki gölgeli alanlar ise, basit metabolik ve solunumsal bozukluklara karşı olan



Şekil 30-11 Arter kanı pH'sını, arter plazmasında HCO_3^- ve Pco_2 değerlerini gösteren asit-baz nomogramı. Merkezdeki açık renkli daire normal kişilerdeki asit-baz durumu için yaklaşık sınırları göstermektedir. Nomogramdaki gölgeli alanlar ise, basit metabolik ve solunumsal bozukluklardaki normal kompensasyonun yaklaşık sınırlarını göstermektedir. Gölgeli alanlar dışındaki değerler için karışık asit-baz bozukluğundan şüphelenilmelidir. (Cogan MC, Rector FC, Jr. Acid-Base Disorders in the Kidney 3 rd ed. W.B. Saunders Co., 1986'dan uyarlanmıştır.)

normal kompensasyonların yüzde 95'lik güvenilirlik sınırlarını göstermektedir.

Bu grafik kullanılırken tam bir kompensasyonun oluşumu için yeterli sürenin geçtiği varsayılmalıdır. Bu süreler, primer metabolik bozukluklarda solunumsal kompensasyon için 6-12 saat ve başlıca solunumsal bozukluklarda metabolik kompensasyon için 3-5 gündür. Eğer söz konusu değer koyu bölgeler dahilindeyse, basit bir asit-baz bozukluğu olabileceğini gösterir. Diğer taraftan pH, bikarbonat veya P_{CO_2} değerleri koyu bölgelerin dışında ise, bu durum karışık asit-baz bozukluğu olabileceğini gösterir.

Asit-baz değerinin gölgeli alanda bulunması, o bozukluğun *daima* basit bir asit-baz bozukluğu olduğu anlamına gelmediği bilinmelidir. Bu durum akılda tutularak asit-baz nomogramı asit-baz bozukluğunun özgül tipi ve ağırlığını belirlemede hızlı bir yöntem olarak kullanılabilir.

Örneğin, bir hastadan alınan arter plazmasının şu değerleri içerdiğini düşünelim: pH 7,30, plazma HCO_3^- konsantrasyonu 12,0 mEq/L ve plazma P_{CO_2} 'si 25 mm Hg. Bu değerlerle nomograma bakıldığında basit bir metabolik asidoz olduğu, uygun solunumsal kompensasyonunun P_{CO_2} değerini normal değer olan 40 mm Hg'dan 25 mm Hg'ya düşürdüğü görülebilir.

İkinci bir örnek, şu değerlere sahip bir hasta olsun: pH 7,15, plazma HCO_3^- konsantrasyonu 7 mEq/L ve plazma P_{CO_2} 'si 50 mm Hg. Bu örnekte hasta asidozludur ve plazma HCO_3^- konsantrasyonu normal değer olan 24 mEq/L'den düşük olduğundan metabolik bir nedenin olabileceği görülür. Ancak, normalde P_{CO_2} değerini düşürecek solunum kompensasyonu yoktur ve P_{CO_2} normal değer olan 40 mm Hg'nın hafifçe üzerine çıkmıştır. Bu durum, metabolik asidoz ile birlikte asidozun solunumsal bileşeninin de olduğu karışık asit-baz bozukluklarında mevcuttur.

Asit-baz nomogramı, anormal pH, P_{CO_2} ve plazma bikarbonat konsantrasyonuna katkıda bulunan bozuklukların tipini ve şiddetini belirlemede hızlı bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Klinik ortamda, hastanın öyküsü ve diğer fiziksel bulgular da asit-baz bozukluklarının nedenleri ve tedavisiyle ilgili önemli ipuçlarını sağlamaktadır.

Asit-Baz Bozukluklarının Tanısında Anyon Açığının Kullanılması

Elektriksel nötralliteyi sağlamak için plazmadaki anyon ve katyon konsantrasyonlarının eşit olması gereklidir. Dolayısıyla, plazmada gerçek bir "anyon açığı" yoktur. Ancak, klinik laboratuvarlarda sadece bazı belirli katyon ve anyonlar rutin olarak ölçülmektedir. Normalde ölçülen katyon Na^+ ve anyonlar da Cl^- ve HCO_3^- 'dir. "Anyon açığı" (yalnızca tanınan bir kavramdır) ölçülmeyen anyonlar ile ölçülmeyen katyonlar arasındaki farktır ve yaklaşık olarak hesaplandığında:

$$\text{Plazma anyon açığı} = [Na^+] - [HCO_3^-] - [Cl^-] \\ = 144 - 24 - 108 = 12 \text{ mEq/L}$$

Eğer ölçülmeyen anyonlar yükselirse veya ölçülmeyen katyonlar düşerse anyon açığı artacaktır. Ölçülmeyen en önemli katyonlar arasında kalsiyum, magnezyum ve potasyum ile başta gelen ölçülmeyen anyonlar arasında da albumin, fosfat, sülfat ve diğer organik anyonlar sayılabilir. Genellikle ölçülmeyen anyonlar ölçülmeyen katyonlardan fazla olduğu için, anyon açığı 8 ile 16 mEq/L arasındadır.

Plazma anyon açığı temel olarak metabolik asidozun farklı nedenlerinin tanısında kullanılır. Metabolik asidozda,

Tablo 30-4 Normal veya Artmış Plazma Anyon Farkıyla Birlikte Olan Metabolik Asidoz

Artmış Anyon Farkı (Normokloremi)	Normal Anyon Farkı (Hiperkloremi)
Diabetes mellitus (ketoasidoz)	Dişare
Laktik asidoz	Böbrek tübülleri kaynaklı asidoz
Kronik böbrek yetmezliği	Karbonik anhidraz inhibitörleri
Aspirin (asetilsalisilik asit) zehirlenmesi	Addison hastalığı
Metil alkol zehirlenmesi	
Etilen glikol zehirlenmesi	
Açlık	

plazmada HCO_3^- düşüktür. Eğer plazma sodyum konsantrasyonu değişmediyse, anyonların konsantrasyonu (Cl^- veya ölçülmeyen bir anyon) elektronötralliteyi korumak için artmak zorundadır. Eğer plazma Cl^- 'ü plazma HCO_3^- 'indeki düşmeyle orantılı olarak artarsa, anyon açığı normal kalacaktır. Buna sıklıkla *hiperkloremik metabolik asidoz* adı verilir.

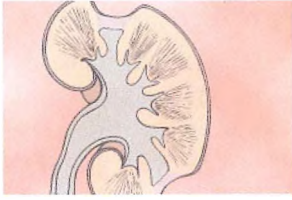
Eğer plazma HCO_3^- 'indeki azalmaya artmış Cl^- eşlik etmezse, ölçülmeyen anyonların düzeylerinde ve sonuçta hesaplanan anyon açığında artış olmalıdır. Metabolik asidoz laktik asit veya ketoasitler gibi uçucu olmayan asitlerde artışa (HCl 'nin yanısıra) bağlı ise, plazma anyon açığı artacaktır; çünkü, HCO_3^- 'daki düşüş Cl^- 'deki eşit miktarda artış ile eşleşmemiştir. Normal veya artmış anyon açığı ile ilişkili bazı metabolik asidoz örnekleri Tablo 30-4'de gösterilmiştir. Anyon açığını hesaplayarak metabolik asidozun olası sebeplerinin bazılarını daraltmamız mümkün olabilir.

Kaynaklar

- Attmane-Elakeb A, Amlal H, Bichara M: Ammonium carriers in medullary thick ascending limb, *Am J Physiol Renal Physiol* 280:F1, 2001.
- Alpern RJ: Renal acidification mechanisms. In Brenner BM, ed: *The Kidney*, ed 6, Philadelphia, 2000, WB Saunders, pp 455-519.
- Breton S, Brown D: New insights into the regulation of V-ATPase-dependent proton secretion, *Am J Physiol Renal Physiol* 292:F1, 2007.
- Decoursey TE: Voltage-gated proton channels and other proton transfer pathways, *Physiol Rev* 83:475, 2003.
- Fry AC, Karet FE: Inherited renal acidoses, *Physiology (Bethesda)* 22:202, 2007.
- Gennari FJ, Maddox DA: Renal regulation of acid-base homeostasis. In Seldin DW, Giebisch G, eds: *The Kidney—Physiology and Pathophysiology*, ed 3, New York, 2000, Raven Press, pp 2015-2054.
- Good DW: Ammonium transport by the thick ascending limb of Henle's loop, *Ann Rev Physiol* 56:623, 1994.
- Igarashi I, Sekine T, Inatomi J, et al: Unraveling the molecular pathogenesis of isolated proximal renal tubular acidosis, *J Am Soc Nephrol* 13:2171, 2002.
- Karet FE: Inherited distal renal tubular acidosis, *J Am Soc Nephrol* 13:2178, 2002.
- Kraut JA, Madias NE: Serum anion gap: its uses and limitations in clinical medicine, *Clin J Am Soc Nephrol* 2:162, 2007.
- Laffey JG, Kavanagh BP: Hypocapnia, *N Engl J Med* 347:43, 2002.

- Lemann J Jr, Bushinsky DA, Hamm LL: Bone buffering of acid and base in humans, *Am J Physiol Renal Physiol* 285:F811, 2003.
- Madias NE, Adroque HJ: Cross-talk between two organs: how the kidney responds to disruption of acid-base balance by the lung, *Nephron Physiol* 93:61, 2003.
- Purkerson JM, Schwartz GJ: The role of carbonic anhydrases in renal physiology, *Kidney Int* 71:103, 2007.
- Wagner CA, Finberg KE, Breton S, et al: Renal vacuolar H⁺-ATPase, *Physiol Rev* 84:1263, 2004.
- Wesson DE, Alpern RJ, Seldin DW: Clinical syndromes of metabolic alkalosis. In Seldin DW, Giebisch G, eds: *The Kidney—Physiology and Pathophysiology*, ed 3, New York, 2000, Raven Press, pp 2055–2072.
- White NH: Management of diabetic ketoacidosis, *Rev Endocr Metab Disord* 4:343, 2003.

Diüretikler, Böbrek Hastalıkları



Diüretikler ve Etki Mekanizmaları

Diüretik adından anlaşıldığı gibi, idrar hacmi debisini artıran maddedir. Diüretiklerin çoğu çözünmüş maddelerin özellikle sodyum ve klorürün atılmasını da artırır. Gerçekten de, klinikte kullanılan diüretiklerin çoğu tübüllerde sodyum geriemi-

lim hızını azaltarak etki ederler ve bu da natriüze (sodyum çıkışında artış) ve dolayısıyla diüze (su çıkışında artış) neden olur. Diğer bir deyişle, su çıkışında artış birçok olayda tübülde sodyum geriemiiminin inhibisyonu sonucu oluşur; çünkü, tübüllerde kalan sodyum ozmotik olarak su geriemiimini de azaltır. Potasyum, klorür, magnezyum ve kalsiyum gibi birçok çözünmüş maddenin böbrek tübüllerinde geriemiimi de aynı şekilde sodyum geriemiiminden sekonder olarak etkilenir ve diüretiklerin çoğu bu maddelerin atılmasını da artırır.

Diüretiklerin en yaygın klinik kullanımı, özellikle ödem ve hipertansiyon ile birlikte seyreden hastalıklarda hücre dışı sıvı hacmini azaltmak amacıyla olur. Bölüm 25'te açıklandığı gibi, vücuttan sodyum kaybı genelde hücre dışı sıvı hacmini de azaltır. Bu nedenle hücre dışı sıvı hacminin arttığı klinik bozukluklarda diüretikler yaygın olarak kullanılır.

Bazı diüretiklerin verilmesini takiben birkaç dakika içinde idrar debisi 20 kat artabilir. Ancak diüretiklerin çoğunun böbreklerin tuz ve su çıkışına etkileri birkaç gün içinde gelişir (Şekil 31-1). Bunun nedeni azalan hücre dışı sıvı hacmi etkisiyle diğer düzenleyici mekanizmaların aktive edilmesidir. Örneğin, hücre dışı sıvı hacminde bir azalma genelde arter basıncını ve glomerül filtrasyonu hızını (GFR) düşürür ve renin salgısını ve anjiyotensin II oluşumunu artırır. Bu yanıtlar hep birlikte sonuçta diüretiklerin idrar çıkışına kronik etkilerine bas-
kın çıkar. Böylece, başlangıçta diüretiklerin kullanılmasına yol açan hipertansiyon veya ödemi azaltarak arter basıncı ve hücre dışı sıvıda azalma meydana getirdikten sonra, yani denge durumunda, idrar çıkışı su alımına eşit hale gelir.

Klinik kullanım için farklı etki mekanizmalarına sahip çok sayıda diüretik mevcuttur ve bunlar nefronun farklı bölümlerindeki tübüllerde geriemiimi inhibe ederler. Diüretiklerin genel sınıflandırılması ve etki mekanizmaları Tablo 31-1'de gösterilmektedir.

Ozmotik Diüretikler Tübül Sıvısında Ozmotik Basıncı Artırarak Su Geriemiimini Azaltırlar

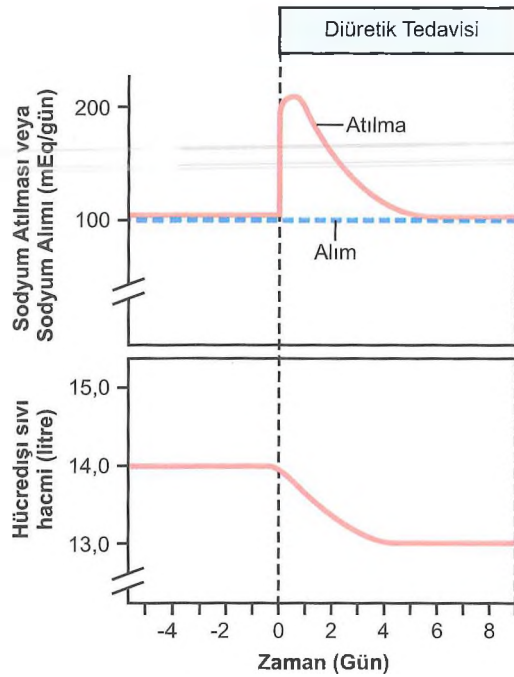
Kana üre, mannitol ve sukroz gibi böbrek tübüllerinden kolayca geriemiilemeyen maddelerin enjeksiyonu, tübüllerde ozmotik olarak aktif moleküllerin konsantrasyonunun belirgin şekilde artışına neden olur. Bu maddelerin ozmotik basınçları su geriemiimini azaltır ve idrara çok fazla tübül sıvısının geçişine yol açar.

Tübül sıvısından fazla miktardaki çözünmüş maddenin geriemiilmesinde yetersizlik ile birlikte seyreden bazı hastalıklarda da büyük hacimlerde idrar çıkarılır. Örneğin, diyabetes mellitusta kan glikoz konsantrasyonu yüksek düzeylere çıkar ve filtre edilen glikoz miktarı artarak tübüllerin glikoz geriemiim kapasitesinin üzerine çıkar (glikozun *taşıma maksimumunu* aşar). Plazma glikoz konsantrasyonu 250 mg/dl'nin üzerine çıktığında fazla glikozun çok az bir kısmı tübüllerden geri alınabilir, bunun yerine fazlası tübüllerde kalır ve ozmotik diüretik olarak etki yapar ve idrarla fazla sıvı atılmasına neden olur. Diyabetes mellituslu hastalarda yüksek miktarda idrar çıkarılması, susuzluk mekanizmasının aktive edilmesine bağlı su alımının artışı ile dengelenir.

"Kıvrım" Diüretikleri Henle'nin Çıkan Kalın Kolunda Aktif Sodyum-Klorür-Potasyum Geriemiimini Azaltır

Furosemid, *etakrinik asit* ve *bumetanid* güçlü diüretiklerdir. Henle kıvrımının çıkan kalın kolunda epitel hücrelerinin lümen tarafındaki zarlarında bulunan 1-sodyum, 2-klorür, 1-potasyum ortak taşıyıcısını engelleyerek aktif geriemiimlerini azaltırlar. Bu "kıvrım" diüretikleri klinikte kullanılan en güçlü diüretikler arasındadır.

Bu diüretikler Henle kıvrımında lümen tarafındaki zarda aktif sodyum-klorür-potasyum taşınmasını engelleyerek sodyum, klorür, potasyum ve diğer elektrolit-



Şekil 31-1 Diüretik uygulanması sırasında sodyum atılması ve hücre dışı sıvı hacmi. Sodyum atılmasında ani artışa hücre dışı sıvı hacminde azalma eşlik eder. Eğer sodyum alımı sabit tutulursa, düzenleyici mekanizmalar sodyum atılmasını tekrar alıma eşit düzeye getirecek ve böylece sodyum dengesi tekrar oluşacaktır.

lerle birlikte idrarla su atılmasını da artırır. Bu etkileri iki nedene bağlıdır (1) nefronun distal bölümlerine geçen çözünmüş madde miktarını çok artırır ve bu da su geri emilimini engelleyen bir ozmotik etken olarak etki yapar ve (2) Henle kıvrımından medullanın interstisyel bölgesine iyonların emilimini azaltarak medullanın interstisyel sıvı ozmolaritesini düşürürler, bu da zıt akım işleminin çalışmasını bozar. Bu etki nedeniyle kıvrım diüretikleri böbreğin idrarı konsantre etme veya seyreltme yeteneğine zarar verir. Henle kıvrımında sodyum ve klorür geri emiliminin inhibisyonu nedeniyle bu iyonlar ar-

tan su atılması ile birlikte daha fazla atıldıkları için idrarın seyreltilmesi bozulur. Diğer taraftan, bu iyonların böbrek medulla interstisyel sıvısı konsantrasyonunun düşmesi ve bunun sonucu medulla ozmolaritesinin düşmesi nedeniyle de, idrarın konsantre edilmesi bozulur. Sonuçta, toplayıcı kanallardan sıvı geri emilimi azalır ve böbreğin maksimum konsantre etme yeteneği de oldukça düşer. Buna ilave olarak, medulla interstisyel sıvısında ozmolaritenin azalması Henle kıvrımının inen kolunda su geri emilimini de azaltır. Çok sayıdaki bu etkiler nedeniyle akut hallerde glomerül filtratının yüzde 20-30 kadarı idrara geçerek birkaç dakika içinde idrar çıkarılmasının 25 kat kadar artırılmasına neden olur.

Tiyazid Diüretikleri Distal Tübüllerin Başlangıcında Sodyum-Klorür Geri emilimini İnhibe Ederler

Klortiyazid gibi tiyazid türevleri distal tübüllerin başlangıç kısmında tübül hücrelerinin lümen tarafındaki zarlarında sodyum-klorür taşıyıcısını engelleyerek etki yaparlar. Uygun şartlarda bu etkenler glomerül filtratının maksimum olarak yüzde 5-10 kadarının idrara geçişine neden olurlar. Bu miktar normalde distal tübüllerden geri emilen sodyum miktarı kadardır.

Karbonik Anhidraz İnhibitörleri Proksimal Tübüllerde Sodyum-Bikarbonat Geri emilimini Engellerler

Asetazolamid, Bölüm 30'da açıklandığı gibi, proksimal tübülde bikarbonat geri emilimi için gerekli olan *karbonik anhidraz* enzimini inhibe eder. Karbonik anhidraz enzimi karbonik anhidraz inhibitörlerinin başlıca etki bölgesi olan proksimal tübülde çok miktarda bulunur. Bir miktar karbonik anhidraz da diğer tübül hücrelerinde, örneğin toplayıcı tübülün interkale hücrelerinde bulunur.

Proksimal tübüllerde H^+ sekresyonu ve HCO_3^- geri emilimi, lümen tarafındaki zarda sodyum-hidrojen zıtaşınma mekanizması yoluyla sodyum geri emilimi ile eşleşmiş olduğundan, HCO_3^- geri emiliminin azalması sod-

Tablo 31-1 Diüretiklerin Sınıflandırılması, Etki Mekanizmaları ve Etkiledikleri Tübül Bölümleri

Diüretik Sınıfı	Etki Mekanizması	Etkili Tübül Bölgesi
Ozmotik diüretikler (mannitol)	Tübül sıvı ozmolaritesini artırıp su ve çözünmüş madde geri emilimini inhibe eder	Başlıca proksimal tübüller
Kıvrım diüretikleri (furosemid, bumetanid)	Lümen tarafındaki zarda $Na^+-K^+-Cl^-$ birlikte-taşınmasını inhibe eder	Henle kıvrımının çıkan kalın kolu
Tiyazid diüretikleri (hidroklorotiyazid, klortalidon)	Lümen tarafındaki zarda Na^+-Cl^- birlikte-taşınmasını inhibe eder	Distal tübüllerin başlangıcı
Karbonik anhidraz inhibitörleri (asetazolamid)	HCO_3^- geri emiliminin ve H^+ sekresyonunun inhibisyonu yoluyla Na^+ geri emilimini azaltır	Proksimal tübüller
Aldosteron antagonistleri (spironolakton, eplerenon)	Aldosteronun tübül reseptörü üzerine etkisini inhibe eder, Na^+ geri emilimini azaltır. K^+ sekresyonunu artırır	Toplayıcı tübüller
Sodyum kanal blokerleri (triamteren, amilorid)	Lümen tarafındaki zarda Na^+ kanallarına Na^+ girişini engeller, Na^+ geri emilimini azaltır ve K^+ sekresyonunu azaltır	Toplayıcı tübüller

yum geriemiilimini de azaltır. Tübül sıvısından sodyum ve HCO_3^- geriemiilimlerinin engellenmesi, bunların tübül sıvısında kalarak ozmotik diüretik gibi etki yapmalarına neden olur. Tahmin edilebileceği gibi, karbonik anhidraz inhibitörlerinin bir dezavantajı, idrarda aşırı HCO_3^- kaybına bağlı olarak bir miktar asidoza neden olmalarıdır.

Aldosteronun Yarışmalı İnhibitörleri Korteksteki Toplayıcı Tübüllerde Sodyum Geriemiilimini ve Potasyum Sekresyonunu Azaltır

Spirolakton ve *eplerenon* mineralokortikoid reseptör antagonistleridir ve bu ilaçlar korteksteki toplayıcı tübül epitel hücrelerindeki reseptörler bağlanma bölgelerine bağlanmak üzere aldosteron ile yarışarak bu tübül bölümünde sodyum geriemiilimini ve potasyum sekresyonunu azaltırlar. Böylece, tübül içinde kalan sodyum, ozmotik diüretik olarak etki yaparak hem su hem de sodyum atılmasında artışa neden olur. Bu ilaçlar, aldosteronun potasyum sekresyonunu artırıcı etkisini engelleyerek potasyum atılmasını da azaltırlar. Mineralokortikoid reseptör antagonistleri potasyumun hücre içinden hücre dışı sıvıya hareketine de neden olurlar. Bu durum bazen hücre dışı sıvı potasyum konsantrasyonunun aşırı artışına neden olur. Bu nedenle, spironolakton ve diğer mineralokortikoid reseptör antagonistlerine *potasyum tutucu diüretikler* adı verilir. İdrarla potasyum kaybına neden olan diğer birçok diüretiklerin aksine, mineralokortikoid reseptör antagonistleri potasyumu "tutucu" etki yaparlar.

Toplayıcı Tübüllerdeki Sodyum Kanallarını Engelleyen Diüretikler Sodyum Geriemiilimini Azaltır

Amilorid ve *triamteren* de toplayıcı tübüllerde spironolakton etkisine benzer şekilde sodyum geriemiilimini ve potasyum sekresyonunu inhibe ederler. Ancak hücresel düzeyde bu ilaçlar toplayıcı kanalların epitel hücrelerinin lümen tarafındaki zarlarında bulunan sodyum kanallarına doğrudan sodyum girişini engellerler. Epitel hücrelerine sodyum girişinin azalması nedeniyle hücrelerin bazolateral zarlarından sodyum taşınması da azalır ve böylece sodyum-potasyum adenozin trifosfat pompasının aktivitesi de düşer. Bu azalan aktivite hücre içine potasyum taşınmasını da azaltır ve sonuçta tübül sıvısına potasyum sekresyonunu azaltır. Bu nedenle, sodyum kanal blokerleri de potasyum tutucu diüretiklerdir ve idrarla potasyum atılma hızını düşürürler.

Böbrek Hastalıkları

Böbrek hastalıkları dünyada birçok ülkede ölümün ve morbiditenin en önemli nedenleri arasındadır. Örneğin, 2009 yılında Amerika'da 26 milyondan daha fazla sayıda erişkinin kronik böbrek hastası olduğu tahmin edilmektedir ve bu sayıdan daha fazla milyonlarca kişide akut böbrek yetmezliği veya daha az şiddetteki böbrek işlev bozukluğu bulunmaktadır.

Ciddi böbrek hastalıkları iki ana gruba ayrılabilir: (1) *akut böbrek yetmezliğinde*, böbrek kısmen veya tamamen çalışamaz hale gelir, fakat sonuçta iyileşerek hemen hemen normal işlevine dönebilir ve (2) *kronik böbrek yetmezliğinde*, zaman içinde gittikçe artan sayıda nefronda işlev kaybı gelişir ve tüm böbrek işlevi azalır. Bu iki genel grup içinde böbrek kan damarlarını, glomerülleri, tübülleri, böbrek interstisyumunu, üreterleri ve idrar kesesi dahil boşaltım kanalının böbrek dışındaki bölümlerini etkileyen çok çeşitli özgül böbrek hastalıkları bulunmaktadır. Bu bölümde, böbrek hastalıklarının en önemlilerinin sadece birkaçında görülen özgül fizyolojik anormallikleri tartışılmaktadır.

Akut Böbrek Yetmezliği

Akut böbrek yetmezliğinin nedenleri başlıca üç gruba ayrılır:

1. Böbreklere gelen kan akımının yetersizliği sonucu oluşan akut böbrek yetmezliği. Bu duruma, böbrek dışı bir organdan kaynaklanan bir anormallik sonucu olduğu için, *prerenal akut böbrek yetmezliği* denir. Örneğin, prerenal akut böbrek yetmezliği, kalp debisinin azaldığı ve kan basıncı düşüklüğü ile seyreden kalp yetmezliği veya şiddetli kanama gibi kan hacminde azalma ve düşük kan basıncı ile ilişkili durumlar sonucunda oluşabilir.
2. Böbreğin bizzat içindeki kan damarlarını, glomerülleri veya tübülleri etkileyen anormallikler nedeniyle oluşan *intrarenal akut böbrek yetmezliği*.
3. Kalikslerden mesaneye kadar olan üriner toplayıcı sistemin herhangi bir bölgesinin tıkanmasının sonucu olduğu *postrenal akut böbrek yetmezliği*. Böbreğin dışında, üriner kanalın tıkanmasına sebep olan en önemli nedenler kalsiyum, urat veya sistin çökmesi sonucu oluşan böbrek taşlarıdır.

Böbrekte Kan Akımı Azalması Sonucu Oluşan Prerenal Akut Böbrek Yetmezliği

Böbrekler normalde 1100 ml/dak veya kalp debisinin yüzde 20-25 kadarı olan bir kan akımına sahiptir. Böbreklere bu yüksek miktarda kan akımının temel nedeni, vücut sıvı hacimlerinin ve çözünmüş madde konsantrasyonlarının etkili bir şekilde düzenlenmesi için gerekli olan yüksek glomerül filtrasyonu hızını sağlamak amacıyla yeterli plazma temin etmektir. Bu nedenle, böbrek kan akımında azalmaya genelde GFR düşüşü ve idrar ile su ve çözünmüş maddelerin atılmasında azalma da eşlik eder. Sonuçta, akut olarak böbrek kan akımını azaltan nedenler *oligüriye* neden olur. Bu durumda azalan idrar miktarı, su ve çözünmüş madde alımının altında kalır. Eğer böbrek kan akımı belirgin şekilde düşmüş ise idrar çıkışı tamamen durur ve bu duruma *anüri* denir.

Tablo 31-2 Prerenal Akut Böbrek Yetmezliğinin Bazı Nedenleri**Damarıçi Hacminde Azalma**

Kanama (travma, operasyon, doğum sonrası, gastrointestinal)

Diyare veya kusma

Yanıklar

Kalp Yetmezliği

Miyokard infarktüsü

Kapak hasarı

Periferik Vazodilatasyon ve Bunun Sonucunda Oluşan Hipotansiyon

Anafilaktik şok

Anestezi

Sepsis, şiddetli enfeksiyonlar

Primer renal hemodinamik anormallikler

Renal arter stenozu, renal arter veya vende emboli veya tromboz

Böbrek kan akımı yaklaşık normalin yüzde 20 veya 25'inin altına düşmediği sürece, iskemi nedeni böbrek hücrelerinde tahribat yapmadan düzeltilirse akut böbrek yetmezliği genelde normale döner. Bazı dokulardan farklı olarak, böbrekler, hücrelerde gerçek bir tahribat oluşmadan kan akımında büyük çaplı bir düşüşe maruz kalmaya dayanabilirler. Bunun nedeni, böbrek kan akımı azaldığında, GFR ve glomerüllerden filtre edilen sodyum klorür miktarı da (aynı zamanda su ve diğer elektrolitlerin filtrasyon hızları da) azalır. Bu işlem, normal böbreğin enerjisinin ve oksijen tüketiminin büyük çoğunluğunu kullanan tübüller tarafından geriemiilmesi gereken sodyum klorür miktarını da düşürür. Böylece, böbrek kan akımı ve GFR azaldığında böbreğin oksijen ihtiyacı da düşer. GFR sıfır değerine yaklaştığında böbreğin oksijen tüketimi, sodyum geriemiilimini yapmadan ancak böbrek tübül hücrelerini canlı tutmaya yetecek düzeye yaklaşır. Kan akımı genellikle bazal düzey olan toplam böbrek kan akımının yüzde 20 veya 25'inin altına düşerse, böbrek hücreleri hipoksik duruma girerler ve böbrek kan akımında ilave düşüşler uzun sürerse, böbrek hücrelerinin özellikle tübül epitel hücrelerinin tahribatına hatta ölümüne neden olabilir.

Eğer prerenal akut böbrek yetmezliğinin nedeni düzeltilmez ve böbrek iskemisi birkaç saatten fazla sürerse, bu tip böbrek yetmezliği aşağıda açıklandığı gibi intrarenal akut böbrek yetmezliğine dönüşebilir. Böbrek kan akımında akut azalma hastanede yatan hastalardaki akut böbrek yetmezliğinin yaygın nedenidir. Tablo 31-2 böbrek kan akımında azalmanın ve prerenal akut böbrek yetmezliğinin bazı yaygın sebeplerini göstermektedir.

Böbrek İçi Anormalliklerin Neden Olduğu İntrarenal Akut Böbrek Yetmezliği

Böbrek içinden köken alan ve idrar oluşumunu hızlı bir şekilde düşüren anormallikler, *intrarenal akut böbrek*

Tablo 31-3 İntrarenal Akut Böbrek Yetmezliğinin Bazı Nedenleri**Küçük Damar ve/veya Glomerül Hasarı**

Vaskülit (poliarteritis nodoza)

Kolesterol embolisi

Malign hipertansiyon

Akut glomerulonefrit

Tübül Epitelinin Hasarı (Tübül Nekrozu)

İskemi sonucu akut tübül nekrozu

Toksinerler nedeniyle akut tübül nekrozu (ağır metaller, etilen glikol, insektisitler, zehirli mantarlar, karbon tetraklorür)

Renal İnterstisyel Hasar

Akut piyelonefrit

Akut alerjik interstisyel nefrit

yetmezliği genel sınıfı içinde yer almaktadırlar. Bu sınıftaki akut böbrek yetmezlikleri daha sonra şu gruplara da ayrılabilir: (1) glomerül kapilleri veya diğer küçük böbrek damarlarını tahrip eden durumlar, (2) böbrek tübül epitelini tahrip eden durumlar, (3) böbrek interstisyumunda hasara neden olan durumlar. Bu tip sınıflandırma hasarın yerine göre olmaktadır, ancak böbrek damarları ve tübül sistemi işlevsel olarak birbirlerine bağımlı olduklarından böbrek kan damarlarında olan tahribat tübül hasarına yol açarken, belirgin tübül hasarları da böbrek kan damarlarında hasara neden olabilir. İntrarenal akut böbrek yetmezliğinin bazı nedenleri Tablo 31-3'de liste halinde verilmektedir.

Glomerulonefritin Neden Olduğu Akut Böbrek Yetmezliği

Akut glomerulonefrit bir tip *intrarenal* akut böbrek yetmezliğidir ve çoğunlukla glomerülleri tahrip eden anormal bir immün reaksiyon sonucunda olmaktadır. Bu hastalığı olan hastaların yaklaşık yüzde 95'inde glomerüllerin hasarı, vücudun herhangi bir yerinde, çoğunlukla bazı A grubu beta streptokokların neden olduğu bir enfeksiyondan 1-3 hafta sonra görülür. Bu enfeksiyon bir streptokoksik boğaz ağrısı, streptotoksik tonsillit veya hatta derinin streptokok enfeksiyonu olabilir. Böbrekleri tahrip eden enfeksiyonun kendisi değildir. Bunun yerine, birkaç hafta içinde streptokok antijenine karşı gelişen antikorlar antijenlerle reaksiyona girerek çözünmeyen immün kompleksler yaparlar ve bunlar da glomerüllerde, özellikle glomerülün bazal zarında tutulurlar.

İmmün kompleks glomerüllerde biriktiğinde, glomerüllerin birçok hücresi çoğalmaya başlar, fakat özellikle endotel ve epitel katları arasında yer alan mezenşimal hücreler çoğalırlar. Buna ilave olarak, glomerüllerde çok sayıda akyuvar tutulur. Glomerüllerin çoğu bu inflamatuvar reaksiyon sonucunda tıkanır ve tıkalı ol-

mayanlar da aşırı geçirgen hale gelerek glomerül kapiller kanından glomerül filtratına alyuvar ve protein sızmasına yol açarlar. Şiddetli durumlarda böbrek tamamen çalışmayı durdurur.

Glomerüllerin akut inflamasyonu genelde yaklaşık 2 hafta içinde hafifler ve hastaların çoğunda birkaç haftadan birkaç aya kadar olan sürede böbrekler normal işlevine döner. Ancak bazen glomerüllerin çoğu onarılamayacak düzeyde tahrip olur ve hastaların küçük bir kısmında ise ilerleyen böbrek bozukluğu sürerek bu bölümde daha sonra açıklanacak olan *kronik böbrek yetmezliğine* yol açar.

Akut Böbrek Yetmezliğinin Bir Nedeni Olarak Tübüler Nekroz

İntarenal akut böbrek yetmezliğinin diğer bir nedeni tübüllerdeki epitel hücrelerinin hasarı ile oluşan *tübüler nekroz*dur. Tübüler nekrozun bazı yaygın nedenleri: (1) şiddetli iske mi ve tübül epitel hücrelerine yetersiz oksijen ve besin maddesinin ulaşması ve (2) tübül epitel hücrelerine hasar veren zehirler, toksinler veya ilaçlardır.

Şiddetli Böbrek İskemisinin Neden Olduğu Akut Tübüler Nekroz

Böbreklerde şiddetli iske mi, dolaşım şoku ile veya böbreklere kan teminini aşırı şekilde engelleyen diğer bozukluklar sonucunda oluşabilir. Eğer iske mi böbrek tübül epitel hücrelerine besin maddesi ve oksijen teminini bozacak derecede şiddetli ve bu durum uzun süreli ise, epitel hücrelerinde hasar veya sonuçta yıkım oluşabilir. Böyle olduğunda tübül hücreleri “dökülür” ve nefronların çoğunu tıkar ve böylece tıkanan nefronlarda idrar akışı olmaz. Etkilenen nefronlar, kan akımı normale döndüğünde bile, tübüller tıkalı olduğu sürece idrar çıkaramazlar. Tübül epitelinde iskemik hasarın en yaygın nedeni daha önce açıklandığı gibi, dolaşım şoku ile ilgili olan akut böbrek yetmezliğinin prerenal sebepleridir.

Toksinler veya İlaçların Neden Olduğu Akut Tübüler Nekroz

Tübül epitelini tahrip ederek akut böbrek yetmezliğine yol açabilen böbrek zehirleri ve ilaçlar uzun bir liste oluşturmaktadır. Bunların bazıları *karbon tetraklorür*, *ağır metaller* (cıva ve kurşun gibi), *etilen glikol* (antifrizin temel maddesi), çeşitli *insektisitler* ve antibiyotik olarak kullanılan (tetrasiklinler gibi) ve belirli kanser tedavilerinde kullanılan *cis-platinum* gibi bazı ilaçlardır. Bu maddelerin her biri böbrek tübül epitel hücrelerinde farklı toksik etki yaparak birçoğunun ölümüne neden olur. Sonuçta, epitel hücreleri bazal zardan dökülürler ve tübüller tıkarlar. Bazı durumlarda bazal zar da tahrip olur. Eğer bazal zar sağlam kalırsa, yeni tübül epitel hücreleri zar boyunca büyüyebilir ve böylece tübül 10-20 gün içinde kendini tamir edebilir.

Alt Üriner Kanalın Anormalliklerinin Neden Olduğu Postrenal Akut Böbrek Yetmezliği

Böbrek kan akımı ve diğer işlevler başlangıçta normal olsa bile, alt üriner kanaldaki çeşitli anormallikler idrar akımını kısmen veya tamamen durdurur ve böylece akut böbrek yetmezliğine neden olabilirler. Eğer sadece bir böbrekten idrar çıkışı durmuşsa, hücre dışı elektrolit ve çözünmüş madde düzeyini ve hücre dışı sıvı hacmini görece normal seviyede tutmak amacıyla karşı böbrek çıkardığı idrar miktarını yeteri kadar artırdığından vücut sıvı içeriğinde büyük bir değişiklik görülmez. Bu tip böbrek yetmezliğinde, eğer problemin temel nedenleri birkaç saat içinde düzeltilirse, böbrek normal işlevine dönebilir. Ancak üriner kanalın birkaç gün veya haftalar süren kronik tıkanıklıkları geri dönüşü olmayan böbrek hasarına neden olur. Postrenal akut yetmezliğin bazı nedenleri şunlardır: (1) üreterlerin veya renal pelvislerin büyük taşlar veya kan pıhtıları ile iki taraflı olarak tıkanması, (2) mesanenin tıkanması ve (3) üretranın tıkanması.

Akut Böbrek Yetmezliğinin Fizyolojik Etkileri

Akut böbrek yetmezliğinin temel fizyolojik etkisi kanda ve hücre dışı sıvıda su, metabolik ürünler ve elektrolitlerin birikmesidir. Bu da su ve tuz yüklenmesine ve dolaşısıyla ödeme ve hipertansiyona yol açabilir. Ancak fazla potasyum tutulması, akut böbrek yetmezliği hastalarında daha ciddi tehlikelere neden olabilir, zira plazma potasyum konsantrasyonunun 8 mEq/L'den daha fazla (normalin sadece iki katı) artışı (hiperkalemi) öldürücü olabilir. Yeterli hidrojen iyonu atılamadığı için akut böbrek yetmezliği olan hastalarda metabolik asidoz gelişebilir ve bu da öldürücü olabilir veya hiperkalemiyi ağırlaştırabilir.

Şiddetli akut böbrek yetmezliği vakalarının çoğunda tam anüri görülür. Böbrek işlevleri normale döndürülemezse veya vücuttaki fazla su, elektrolit ve metabolizmanın atık ürünlerinin atılması için yapay böbrek kullanılmazsa hasta 8-14 gün içinde ölür. İdrar çıkışının azalmasının diğer etkileri ve yapay böbrek ile tedavi, kronik böbrek yetmezliği ile ilgili olan gelecek bölümde açıklanacaktır.

Kronik Böbrek Yetmezliği: İşlevsel Nefronların Sayısında Geri Dönüşümsüz Azalma

Kronik böbrek yetmezliği çok sayıda işlevsel nefronun ilerleyici ve geri dönüşümsüz kaybı sonucu oluşur. Ciddi klinik belirtiler çoğunlukla işlevsel nefron sayısı normalin en az yüzde 70-75'inin altına düşünceye kadar görülmez. Gerçekte işlevsel nefron sayısı normal değerlerin yüzde 20-25'inin altına düşünceye kadar elektrolitlerin çoğunun normal kan konsantrasyonları ve normal vücut sıvı hacmi görece olarak dengede tutulabilir.

Tablo 31-4 Kronik Böbrek Yetmezliğinin Bazı Nedenleri**Metabolik Bozukluklar**

Diyabetes mellitus

Obezite

Amiloidoz

Hipertansiyon**Renal Vasküler Bozukluklar**

Ateroskleroz

Nefroskleroz - hipertansiyon

İmmünolojik Bozukluklar

Glomerülonefrit

Poliarteritis nodoza

Lupus eritematozus

Enfeksiyonlar

Piyelonefrit

Tüberküloz

Primer Tübüler Bozukluklar

Nefrotoksinler (analjezikler, ağır metaller)

Üriner Kanal Tıkanmaları

Böbrek taşları

Prostat hipertrofisi

Üretrada daralma

Doğumsal Bozukluklar

Polikistik hastalık

Doğumsal böbrek dokusu yokluğu (renal hipoplazi)

Tablo 31-4'de, kronik böbrek yetmezliğinin en önemli nedenlerinden bazıları verilmektedir. Genelde kronik böbrek yetmezliği, akut böbrek yetmezliği gibi kan damarlarında, glomerüllerde, tübüllerde, böbrek interstisyumunda ve alt üriner kanalda oluşan bozukluklar sonucu görülür. Kronik böbrek yetmezliğine yol açan çok çeşitli hastalıklar olmasına rağmen, sonuç genelde aynı, işlevsel nefron sayısında azalmadır.

Son-Dönem Böbrek Hastalığına Yol Açan Kronik Böbrek Yetmezliğinin Kısır Döngüsü

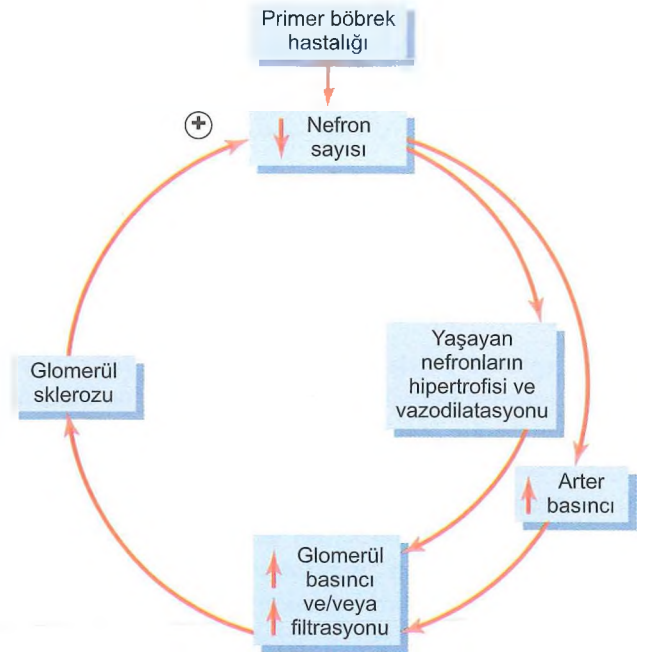
Birçok durumda, böbreklerde oluşan ilk hasar, böbrek işlevinin giderek daha fazla bozulmasına ve kişinin yaşamak için diyaliz tedavisine veya böbrek transplantasyonuna gerek duyulacak noktaya ulaşmasına yol açan nefron kayıplarının artışıyla sonuçlanır. Bu duruma *son-dönem böbrek hastalığı* (SDBH) denilmektedir.

Laboratuvar hayvanlarında yapılan çalışmalar, böbreğin büyük bölümlerinin operasyonla alınmasının kalan nefronlarda uyum sağlayıcı değişikliklere yol açarak tek bir nefrondaki kan akımının artmasına, GFR artışına ve kalan nefronlarda idrar çıkışında artışa neden olduğunu göstermektedir. Bu değişikliklerde hangi mekanizmanın

sorumlu olduğu tam olarak anlaşılmamakla birlikte, buna kalan nefronlarda hipertrofinin yanı sıra (yaşayan nefronlardaki çeşitli oluşumların büyümesi) vasküler direnci ve tübülde geriemişimi azaltan işlevsel değişikliklerin katıldığı görülmektedir. Bu uyum sağlayıcı değişiklikler böbrek kütesinin yüzde 20-25 kadarı kalan bir hastada bile, normal miktarda su ve elektrolit atılmasına imkan vermektedir. Ancak, yıllar boyunca bu uyum sağlayıcı değişiklikler, kalan nefronlarda, özellikle bu nefronların glomerüllerinde daha fazla hasara neden olur.

Sonradan oluşan bu ilave hasarın nedeni bilinmemektedir, fakat bazı araştırmacılar bunun kısmen kalan glomerüllerde gerilmeye veya artan basınca bağlı olduğuna inanmaktadırlar. Bunun nedeni ise, işlevsel vazodilatasyon veya artmış kan basıncıdır. Basıncıdaki kronik artış ve küçük arteriyollerin ve glomerüllerin gerginliğinin, bu damarların hasarı ve sklerozu ile sonuçlandığına (normal dokunun yerini bağ dokusunun alması) inanılmaktadır. Bu sklerotik lezyonlar böbrek işlevlerinin daha da azalmasına yol açarak kalan nefronlarda yeniden uyum sağlayıcı değişimlere ve yavaş yavaş gelişen kötü bir döngüye ve sonuçta SDBH'na neden olur (Şekil 31-2). Bu ilerleyen böbrek işlev kaybını yavaşlatan yegane kanıtlanan yöntem, özellikle anjiyotensin II reseptör antagonistleri veya anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleri gibi ilaçlar kullanarak arter basıncını ve glomerüler hidrostatik basıncını düşürmektir.

Tablo 31-5, SDBH'nın en yaygın nedenlerini vermektedir. 1980'li yılların başlarında, *glomerülonefritin* bütün şekillerinin SDBH'nin başlamasına neden olan en yaygın



Şekil 31-2 Primer böbrek hastalığında oluşan kısır döngü. Hastalık nedeniyle nefronların kaybı, kalan glomerül kapillerlerinde basıncı ve akımı artırabilir. Bu durum "normal" kapillerleri de hasarlayarak ilerleyici skleroza ve sonuçta bu glomerüllerin de kaybına yol açar.

Tablo 31-5 Son Dönem Böbrek Hastalıklarının (SDBH) En Yaygın Nedenleri

Neden	Toplam SDBH Hastalıklarının Yüzdesi
Diyabetes mellitus	45
Hipertansiyon	27
Glomerülonefrit	8
Polikistik böbrek hastalığı	2
Diğer/bilinmeyen	18

etken olduğuna inanılırdı. Son yıllarda *diyabetes mellitus* ve *hipertansiyonun* SDBH'na yol açan önde gelen faktörler olarak kabul edildiği ve tüm kronik böbrek yetmezliklerinin yüzde 70'inden daha fazlasına neden oldukları anlaşılmıştır.

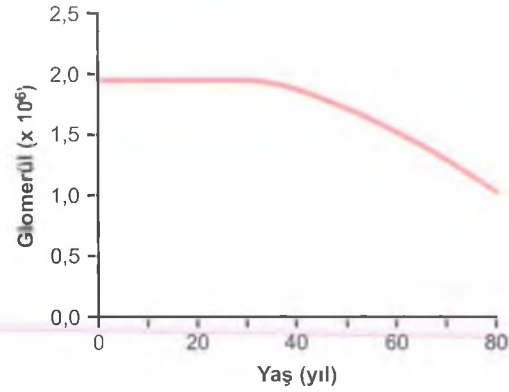
Aşırı kilo alımının (obezite) SDBH'nın iki temel nedeni –diyabet ve hipertansiyon- için en önemli risk faktörü olduğu görülmektedir. Bölüm 78'de incelendiği gibi obezite ile yakın ilişkili olan tip II diyabet, tüm diyabetes mellitus olgularının yüzde 90'ının daha fazlasından sorumludur. Aşırı kilo alımı, esansiyel hipertansiyon için de temel nedendir ve erişkinlerde hipertansiyon riski oluşumunun yüzde 65-75'inden sorumludur. Diyabet ve hipertansiyon nedeniyle oluşan böbrek hasarına ek olarak obezite, hastalardaki mevcut böbrek hastalığının ilerlemesinde aditif veya sinerjistik etkiye de sahiptir.

Kronik Böbrek Yetmezliğinin Bir Nedeni Olarak Böbrek Damarlarının Hasarı

Vasküler lezyonların birçok tipi böbreklerde iskemiye ve böbrek dokusunun ölümüne yol açabilir. Bunların en yaygınları, (1) ilerleyici sklerotik daralma ile seyreden büyük böbrek arterlerindeki *ateroskleroz*, (2) büyük arterlerden bir veya daha fazlasının tıkanmasına da neden olan *fibromusküler hiperplazi* ve (3) küçük arterler, arteriyoller ve glomerüllerin sklerotik lezyonlarının neden olduğu yaygın bir durum olan *nefroskleroz*dur.

Büyük arterlerin aterosklerotik veya hiperplazik lezyonları sıklıkla bir böbreği diğerinden daha fazla etkiler ve böylece tek taraflı böbrek işlevinin azalmasına sebep olur. Bölüm 19'da açıklandığı gibi, bir böbreğin arteri normal iken diğerinin arteri daraldığında sıklıkla hipertansiyon gelişir ve bu durum "iki böbrek" Goldblatt hipertansiyonuna benzer.

Böbrek hastalıklarının en yaygın formu olan *iyi huylu nefroskleroz*, 60 yaşından sonra ölen insanların yaklaşık yüzde 70'inin ölüm sonrası incelenmesinde belirli ölçülerde görülmektedir. Vasküler lezyonların bu tipi, böbreğin küçük interlobuler arterlerinde ve aferent arteriyollerinde görülür. Bu durumun damarların intima tabakalarına plazma sızması ile başladığına inanılmaktadır. Bu damarların orta katlarında fibrinoid kalıntılar birikir ve bunu damar çeperinin ilerleyici kalınlaşması izler, sonuçta damarı daraltır ve bazı durumlarda tıkar. Küçük böbrek arterleri arasında kollateral dolaşım olmadığından bu tip tıkanmaların bir veya birden fazlası belirli sayıda nefronun hasarına neden olur. Bunun sonucunda, böbrek dokusunun çoğu küçük miktarlarda fibröz doku ile yer değiştirir. Skleroz, glomerüller içinde oluştuğunda, bu glomerül hasarına *glomerüloskleroz* denilmektedir.

**Şekil 31-3** Yaşlanmanın işlevsel glomerül sayısı üzerine etkisi.

Nefroskleroz ve glomerüloskleroz insanların çoğunda 40 yaşından sonra belirli ölçülerde görülür ve bundan sonraki her 10 yılda işlevsel nefronların yüzde 10 oranında azalmasına neden olur (Şekil 31-3). Glomerüllerin ve nefron işlevinin tümündeki bu kayıp hem böbrek kan akımında hem de GFR'de ilerleyici azalma ile kendini gösterir. "Normal" kişilerde bile 80 yaşında böbrek plazma akımı ve GFR yüzde 40-50 oranında azalma gösterir.

Nefroskleroz ve glomerülosklerozun sıklığı ve şiddeti, *hipertansiyon* veya *diyabetes mellitus* olduğunda aşırı derecede artar. Gerçekte, diyabetes mellitus ve hipertansiyon, daha önce de açıklandığı gibi SDBH'nın en yaygın iki nedenidir. Böylece, şiddetli hipertansiyon ile birlikte seyreden iyi huylu nefroskleroz, hızla gelişen bir *kötü huylu nefroskleroz*a yol açabilir. *Kötü huylu* nefrosklerozun belirgin histolojik görünüşleri, etkilenen nefronda şiddetli iskemi ile birlikte, arteriyollerde fibrinoid birikimlerin oluşumunu ve damarların ilerleyici kalınlaşmasını içermektedir. Bilinmeyen nedenlerle, kötü huylu nefroskleroz ve şiddetli glomerüloskleroz gelişme insidansı siyah ırkta, aynı yaşta olup benzer şiddette hipertansiyon veya diyabete sahip beyaz ırka göre belirgin oranda daha yüksektir.

Kronik Böbrek Yetmezliğinin Bir Nedeni Olarak Glomerüllerin Hasarı—Glomerülonefrit

Kronik glomerülonefrit, böbreğin glomerüllerinin kapiller kıvrımlarında inflamasyon ve hasara neden olan birkaç hastalığın sonucunda oluşabilir. Bu hastalığın akut şeklinin aksine, kronik glomerülonefrit yavaş ilerleyen bir hastalıktır ve sıklıkla geri dönüşümsüz böbrek yetmezliğine yol açar. Bu durum, akut glomerülonefriti izleyen primer bir böbrek hastalığı veya *lupus eritematoz* gibi sistemik hastalıklara sekonder olarak gelişen bir hastalık olabilir.

Çoğu durumda kronik glomerülonefrit, glomerül zarında antijen-antikor komplekslerinin birikimleri ile başlar. Akut glomerülonefritin aksine, kronik glomerülonefritli hastaların sadece çok az bir yüzdesinden streptokok enfeksiyonları sorumludur. Glomerül zarlarında antijen-antikor komplekslerinin birikimi inflamasyona, zarların ilerleyici kalınlaşmasına ve neticede glomerüllerin fibröz doku ile kaplanmasına neden olur. Hastalığın daha sonraki evrelerinde, glomerül zarının kalınlaşması ve glomerül yumağındaki filtrasyon yapan kapillerlerin azalması nedeniyle, glomerüller kapiller filtrasyon katsayısı aşırı derecede azalır. Hastalığın son döneminde birçok glomerülün yerini fibröz doku alır ve bunun sonucunda sıvı filtre edemezler.

Kronik Böbrek Yetmezliğinin Bir Nedeni Olarak Böbrek İnterstisyum Hasarı—İnterstisyel Nefrit

Böbrek interstisyumunun primer veya sekonder hastalığına *interstisyel nefrit* denilmektedir. Genelde bu durum, her bir nefronu tahrip eden vasküler, glomerüller veya tübüller yıkım sonucunda oluşabilir veya böbrek interstisyumunun zehirler, ilaçlar ve bakteriyel enfeksiyonlarla hasarını kapsayabilir.

Bakteriyel enfeksiyonların neden olduğu böbrek interstisyel hasarına *piyelonefrit* denilmektedir. Enfeksiyon farklı tipteki bakterilerden meydana gelebilir, özellikle üriner kanalın feçesle kontaminasyonu sonucu *Escherichia coli*’den oluşabilir. Bu bakteriler böbreklere ya kan yoluyla ulaşılır veya daha yaygın olarak alt üriner kanaldan üreterler yoluyla böbreğe çıkabilirler.

Normal bir mesane bakterileri kolayca temizleyebilecek özellikte olmasına rağmen bakterilerin atılmasına engel olan iki genel klinik durum bulunmaktadır: (1) mesanenin tam olarak boşalamaması ve içeride bir miktar idrar kalıntısı kalması ve (2) idrar akışına engel olan bir tıkanmanın varlığı. Bakteriler mesaneden atılamadığında çoğalırlar ve mesanede inflamasyon gelişir; bu duruma *sistit* adı verilir. Sistit bir kez oluştuğunda, böbreklere çıkmadan lokalize olarak kalır veya bazı hastalarda bir ya da her iki üreterin de işleme sırasında idrarı yukarı ittiği patolojik bir durumda renal pelvis kadar çıkabilir. Bu duruma *veziköüreteral reflü* denilir ve işleme sırasında mesane duvarının üreterleri tam kapatamaması neticesinde oluşur. Bunun sonucunda, yukarıya böbreklere doğru bir miktar idrar itilmiş olur ve onun da taşıdığı bakteriler renal pelvis ve böbrek medullasına çıkar ve piyelonefritle ilişkili bir enfeksiyon ve inflamasyon başlatabilirler.

Piyelonefrit medullada başladığı için, en azından başlangıç evrelerinde medullanın işlevlerini korteksten daha fazla etkiler. Medullanın temel işlevi idrarın konsantre edilmesinde zıt-akım mekanizmasının çalışması olduğu için piyelonefritli hastaların idrarı konsantre etme yeteneklerinde sıklıkla anlamlı derecede bozulmalar vardır.

Uzun süreli piyelonefritte, böbreklerin bakteriler tarafından istilası, sadece böbrek medulla interstisyumunda değil, tübüller, glomerüller ve böbreğin diğer tüm yapılarında da ilerleyici hasara neden olur. Sonuçta, işlevsel böbrek dokusunun büyük kısımları kaybolur ve kronik böbrek yetmezliği gelişebilir.

Nefrotik Sendrom-Artmış Glomerül Geçirgenliği Sonucunda İdrarla Protein Atılması

Böbrek hastalığı olan birçok hastada, idrarda fazla miktarda plazma proteinlerinin kaybı ile karakterize *nefrotik sendrom* gelişir. Bazen böbreğin işlevlerinde başka temel bozukluk belirtileri olmadan da gelişebilir, fakat çoğunlukla belirli derecelerde böbrek yetmezliği ile ilişkilidir.

İdrarda protein kaybının nedeni glomerül zarının geçirgenliğinin artmasıdır. Bundan dolayı, bu zarın geçirgen-

liğini artıran herhangi bir hastalık nefrotik sendroma neden olabilir. Bu hastalıklar şunlardır: (1) *kronik glomerülo-nefrit*, glomerülleri etkileyerek glomerül zarının geçirgenliğini oldukça artırır; (2) *amiloidoz*, kan damarlarının duvarlarında anormal proteinoid maddelerin birikimi sonucunda oluşur ve glomerüllerin bazal zarında ciddi hasara neden olur ve (3) *minimal değişimli nefrotik sendrom*, glomerüller ve kapiller zarda ışık mikroskobu ile belirlenebilecek herhangi bir temel bozukluk yoktur. Bölüm 26’da anlatıldığı gibi, minimal değişimli nefropati, normalde glomerüller kapiller bazal zarında mevcut olan negatif yüklerin kaybı ile ilişkilidir. İmmünolojik çalışmalar, bazı vakalarda, anormal immün reaksiyonların varlığını da gösterdiği için, negatif yük kaybının zara antikorların saldırısı sonucunda olabileceği öne sürülmüştür. Glomerülün kapillerin bazal zarında negatif yüklerin kaybı normalde bazal zardaki negatif yüklerin geri ittiği negatif yüklü plazma proteinlerinin, özellikle albuminin glomerül zarından kolaylıkla geçişine izin verir.

Minimal değişimli nefropati erişkinlerde, fakat daha sık olarak 2-6 yaşları arasındaki çocuklarda görülür. Glomerül kapiller zarının artan permeabilitesi her gün idrarla 40 gr’a kadar çıkabilen plazma proteini kaybına yol açar ve bu miktar bir çocuk için oldukça fazladır. Bunun sonucunda, çocuğun plazma protein konsantrasyonu çoğu kez 2 gr/dl’nin altına ve kolloid ozmotik basınç normal değeri olan 28 mm Hg’dan 10 mm Hg’nın altına düşer. Plazmadaki bu düşük kolloid ozmotik basınç sonucu, vücudun her bölgesindeki kapiller damarlardan çok miktarda sıvı dokulara sızar ve Bölüm 25’de anlatıldığı gibi şiddetli ödeme neden olur.

Kronik Böbrek Yetmezliğinde Nefronun İşlevi

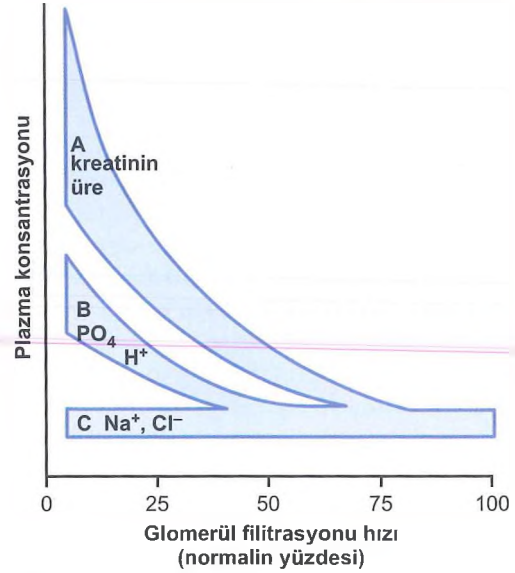
İşlevsel Nefronların Kaybı Kalan Nefronlar Tarafından Daha Fazla Su ve Çözünmüş Madde Atılmasını Gerektirir. GFR azalmasına yol açabilecek işlevsel nefron sayısındaki azalmanın böbreklerden su ve elektrolit atılmasını da azaltacağı beklenir. Ancak nefronların yüzde 75-80 kadarını bile kaybeden hastalar, vücut sıvılarında herhangi bir ciddi birikim olmaksızın normal miktarda su ve elektroliti atabilmektedir. Nefron sayısında daha fazla düşüş ise, elektrolit ve sıvı birikimine yol açar ve nefron sayısı normalin yüzde 5-10 düzeyine indiğinde genellikle ölüm olur.

Elektrolitlerin aksine, üre ve kreatinin gibi birçok metabolizma atığı ürün, hasarlı nefronların sayısı ile doğru orantılı olarak vücutta birikirler. Bunun nedeni kreatinin ve üre gibi maddelerin atılmalarının büyük ölçüde glomerül filtrasyonuna bağlı olmasıdır. Bunlar elektrolitler gibi güçlü bir şekilde geri emilemez. Örneğin, kreatinin geri emilemez ve dolayısıyla atılma hızı filtre edildiği hıza yaklaşık olarak eşit olur:

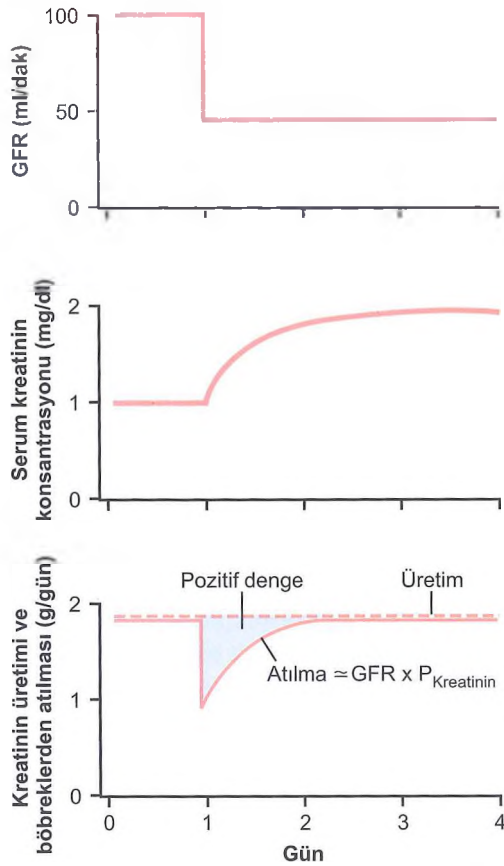
Kreatinin filtrasyon hızı = GFR x Plazma kreatinin konsantrasyonu
= Kreatinin atılma oranı

Bu nedenle, GFR azaldığında kreatinin atılma oranı da aynı şekilde azalarak vücut sıvılarında kreatinin birikimine ve normal düzeye (vücutta üretilen kreatinin oranına eşit) dönünceye kadar kreatinin konsantrasyonunun yükselmesine neden olur (Şekil 31-4). Yani, normal şartlarda, GFR'deki düşüşe rağmen kreatinin atılma oranı kreatinin üretim oranına eşit olur; ancak bu normal kreatinin atılma oranı, Şekil 31-5'deki A eğrisinde gösterildiği gibi, yüksek plazma kreatinin konsantrasyonunun kullanılması sayesinde gerçekleşir.

Fosfat, ürat ve hidrojen iyonları gibi maddeler, GFR normalin yüzde 20-30 altına düşünceye kadar, çoğunlukla normal sınırlar içinde tutulurlar. Bunun sonucu olarak, bu maddelerin plazma konsantrasyonu Şekil 31-5'deki B eğrisinde gösterildiği gibi yükselir, ancak bu GFR'nin düşüşüyle orantılı değildir. GFR düştüğünde, bu çözünmüş maddelerin görece sabit plazma konsantrasyonlarının sağlanması, bu maddelerin glomerül kapillerlerinden filtre edilen miktarlarının giderek daha fazla fraksiyonunun atılmasıyla gerçekleşir. Bu durum tübülde geriemi- lim hızının azaltılması veya bazı durumlarda ise tübülde sekresyon hızının artırılması ile olur.



Şekil 31-5 Kronik böbrek yetmezliğinde farklı tipteki çözünmüş maddelerin temsili adaptasyon şekilleri. A eğrisi, üre ve kreatinin gibi filtre edilip zayıfça geriemi- lime uğrayan maddelerin yaklaşık plazma konsantrasyon değişimlerini göstermektedir, B eğrisi, fosfat, ürat ve hidrojen iyonu gibi çözünmüş maddelerin yaklaşık konsantrasyonlarını ve C eğrisi, sodyum ve klorür gibi maddelerin yaklaşık konsantrasyonlarını göstermektedir.



Şekil 31-4 Kreatinin yapım hızı aynı kaldığında, glomerül filtrasyonu hızının yüzde 50 azaltılmasının serum kreatinin konsantrasyonu ve kreatinin atılma hızına etkisi.

Sodyum ve klorür iyonlarının konsantrasyonları GFR'de aşırı bir düşüş olsa bile (Şekil 31-5'de C eğrisi) hemen hemen sabit tutulur. Bu işlem bu elektrolitlerin tübülde geriemi- limlerinin çok azaltılmasıyla oluşturulur.

Örneğin, işlevsel nefronların yüzde 75 oranında kaybında, kalan her bir nefron normal şartlardakinin dört katı kadar daha fazla sodyum ve dört katı kadar daha fazla hacim atmalıdırlar (Tablo 31-6).

Bu adaptasyon, kısmen, kalan her bir nefrondaki kan damarlarının ve glomerüllerin hipertrofileri ve kan damarlarında dilatasyona neden olan işlevsel değişiklikler sonucunda artmış kan akımı ve artmış GFR'ye bağlı olarak oluşur. Toplam GFR'de büyük düşüşler olsa bile, tübüllerin su ve elektrolit geriemi- lim hızlarını düşürmeleri yolu ile böbreklerden atılma hızı normal düzeyde korunabilir.

Tablo 31-6 Böbrek Yetmezliğinde Toplam Böbrekten Atılma ve Nefron Başına Atılma

	Normal	Nefronlarda %75 kayıp
Nefron sayısı	2,000,000	500,000
Toplam GFR (ml/dak)	125	40
Tek nefronda GFR (nl/dak)	62,5	80
Tüm nefronlar için atılan hacim (ml/dak)	1,5	1,5
Nefron başına atılan hacim (nl/dak)	0,75	3,0

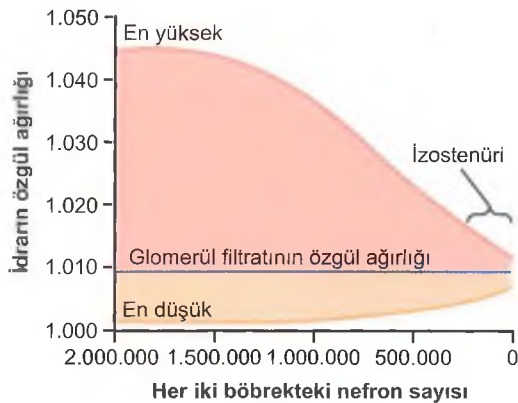
GFR, glomerül filtrasyonu hızı.

İzostenüri-Böbreklerin İdrarı Konsantre veya Dilüe Edememesi. Hastalıklı böbreklerin kalan nefronlarındaki hızlı tübül akımının önemli bir etkisi, böbrek tübüllerinin idrarı konsantre etme veya seyreltme yeteneklerini kaybetmesidir. Böbreğin konsantre etme gücü şu nedenlerle bozulur: (1) tübül sıvısının toplayıcı kanallardan hızlı geçişi suyun yeterli miktarda geri emilmesini engeller ve (2) hem Henle kıvrımında hem de toplayıcı kanallardaki hızlı akış, zıt-akım mekanizmasının medulla interstisyel sıvı elektrolitlerini etkin bir şekilde konsantre etmesini engeller. Bu nedenle, gittikçe fazla sayıda nefron hasarlandıkça böbreklerin maksimum konsantre etme yeteneği azalır ve idrarın ozmolaritesi ve özgül ağırlığı (toplam çözünmüş madde konsantrasyonunun bir göstergesi), Şekil 31-6'da gösterildiği gibi, glomerül filtratının ozmolarite ve özgül ağırlığına yaklaşır.

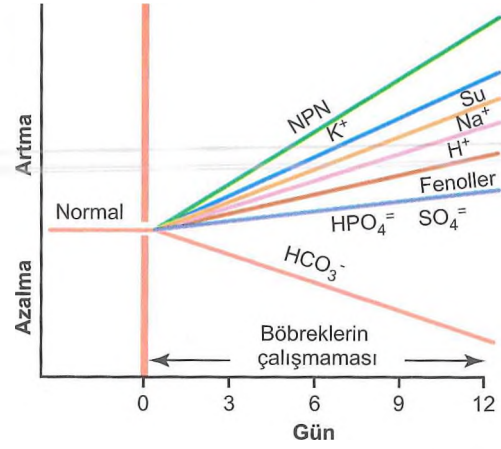
Henle kıvrımında sıvının hızlı geçişi ve nefronun bu bölümündeki tübül sıvısında üre gibi çözünmüş maddelerin görece yüksek konsantrasyonda olması nedeniyle, nefron sayısı azaldıkça böbreğin seyreltme mekanizması da bozulur. Sonuçta, böbreğin seyreltme kapasitesi tam olmaz ve idrarın minimum ozmolaritesi ve özgül ağırlığı glomerül filtratınakine yaklaşır. Kronik böbrek yetmezliğinde konsantre etme mekanizması seyreltme mekanizmasından daha fazla bozulduğu için, önemli bir klinik böbrek fonksiyon testi, hastanın su alımı 12 saat veya daha fazla süre kısıtlandığı zaman, böbreklerin idrarı ne ölçüde konsantre ettiğinin ölçülmesidir.

Böbrek Yetmezliğinin Vücut Sıvılarına Etkisi-Üremi

Böbrek yetmezliğinin vücut sıvılarına etkisi, (1) su ve gıda alımına ve (2) böbrek işlevindeki bozukluk derecesine bağlıdır. Tam böbrek yetmezliği olan bir hastanın aynı miktarda su ve besin tükettiği düşünülüğünde, hücre dışı sıvıdaki çeşitli maddelerin yaklaşık konsantrasyonları Şekil 31-7'de gösterildiği gibi olur. Önemli etkileri şunlardır: (1) su ve tuz tutulmasından dolayı *yaygın ödem*, (2) böbreklerin normal asidik ürünleri vücuttan atamamasına bağlı gelişen *asidoz*, (3) vücutun protein metabolik son ürünlerini atamaması neticesinde özellikle üre, kreatinin ve ürik asit gibi *protein-dışı azotlu maddelerin yüksek konsantrasyonu* ve (4) böbrekler



Şekil 31-6 İşlevsel nefronların sayısında azalma olan bir hastada izostenüri gelişimi.



Şekil 31-7 Böbrek yetmezliğinin hücre dışı sıvı içeriğine etkisi. NPN, protein-dışı azotlu maddeler.

tarafından atılan *fenoller, sülfatlar, fosfatlar, potasyum ve guanidin bazları* gibi diğer maddelerin yüksek konsantrasyonu. Bu genel duruma, vücut sıvılarındaki yüksek üre konsantrasyonu nedeniyle *üremi* denir.

Böbrek Yetmezliğinde Su Tutulması ve Ödem Gelişimi.

Eğer akut böbrek yetmezliği başladıktan hemen sonra su tüketimi kısıtlanırsa, toplam vücut sıvı miktarı sadece hafifçe artar. Eğer sıvı alımı durdurulamaz ve hasta normal susama mekanizmasına tepki olarak su içerse, vücut sıvıları hemen ve hızlı bir şekilde artmaya başlar.

Kronik kısmi böbrek yetmezliğinde, böbrek işlevleri normal düzeyin yüzde 25 veya daha altına düşüncüye kadar, tuz ve su alımı fazla olmadığı sürece sıvı birikimi aşırı olmaz. Bunun nedeni, daha önce açıklandığı gibi, kalan nefronların daha fazla miktarda tuz ve su atılmasını sağlamasıdır. Az miktarda sıvı tutulması olsa bile, iskemik böbrek hastalığında olduğu gibi, çoğunlukla artan renin ve anjiyotensin II miktarı kronik böbrek yetmezliğinde şiddetli hipertansiyona neden olur. Böbrek işlevi yaşam için diyalize gerek olacak kadar azalan hastaların hemen hepsinde hipertansiyon gelişir. Bu hastaların çoğunda, tuz alımının ciddi kısıtlanması ve hücre dışı sıvının diyaliz ile uzaklaştırılması hipertansiyonu kontrol edebilir. Diğer hastalarda hipertansiyon, diyaliz ile fazla sodyum atılmasından sonra da devam eder. Bu grupta iskemik böbreğin alınması, fazla renin salgısının kaynağının ve dolayısıyla anjiyotensin II oluşumunda artışa yol açan kaynağın uzaklaştırılmasını sağlayacağı için, çoğu kez hipertansiyonu (diyaliz ile sıvı tutulması önlediği sürece) düzeltir.

Üremi-Üre ve Diğer Protein-Dışı Azotlu Maddelerin Artışı (Azotemi). Protein-olmayan azotlu maddeler üre, ürik asit, kreatinin ve daha az önemli bazı maddeleri kapsamaktadır. Bunlar genelde protein metabolizmasının son ürünleridir ve hücrelerde normal protein metabolizmasının devamının sağlanması için vücuttan atılmaları gerekir. Bunların konsantrasyonları, özellikle ürenin konsantrasyonu, tam böbrek yetmezliğinin 1-2 haftası içinde 10 kate kadar çıkabilir. Kronik böbrek yetmezliğinde, konsantrasyonlar yaklaşık olarak işlevsel nefronlardaki azalma derecesiyle orantılı bir şekilde yükselir. Bu nedenle, bu maddelerin, özellikle üre ve kreatinin konsantrasyonlarının ölçümü böbrek yetmezliğinin derecesinin belirlenmesi için önemli bir yoldur.

Böbrek Yetmezliğinde Asidoz. Vücut normalde her gün metabolik bazlardan en az 50-80 milimol daha fazla olacak şekilde metabolik asit oluşturur. Bu nedenle, böbrekler işlev yapamazsa vücut sıvılarında asit birikimi olur. Vücut sıvılarındaki tamponlar, normalde hücre dışı sıvı H^+ konsantrasyonunda ölümcül bir artış olmaksızın 500-1000 milimol asidi tamponlar ve kemiklerdeki fosfat bileşikler de ilave birkaç bin milimol H^+ tamponlar. Ancak bu tamponlama gücü tükenince kan pH düzeyi hızlı şekilde düşer ve hasta komaya girer. Vücut pH'sı 6,8'in altına inerse ölüm kaçınılmazdır.

Kronik Böbrek Yetmezliğinde Eritropoietin Salgılanmasında Azalmanın Neden Olduğu Anemi. Şiddetli kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda hemen daima *anemi* gelişir. Bunun en önemli nedeni kemik iliğini uyarıp alyuvar yapımını sağlayan *eritropoietinin* böbreklerden salgılanmasının azalmasıdır. Eğer böbrekler ciddi bir şekilde hasarlanmış ise, yeterli düzeyde eritropoietin yapamazlar ve bu da alyuvar yapımının düşüşüne ve dolayısıyla anemiye yol açar.

Ancak 1989'dan beri rekombinan eritropoietinin uygulanır olması kronik böbrek yetmezliği hastalarında anemi tedavisinde yararlı olmuştur.

Kronik Böbrek Yetmezliğinde Aktif D Vitamini Yapımının Azalmasına ve Böbreklerde Fosfat Tutulmasına Bağlı Oluşan Osteomalazi. Uzun süren böbrek yetmezliği, kemiklerin kısmen absorbe olduğu ve sonunda çok zayıfladığı bir durum olan *osteomalaziye* neden olur. Bu durumun önemli bir nedeni şudur: D vitamini iki aşamalı bir işlemle dönüşüme uğramalıdır. Önce karaciğerde sonra böbreklerde, bağırsaklardan kalsiyumun emilimini artırmak için D vitamini 1,25-dihidroksikolekalsiferola dönüşmesi gerekir. Bu nedenle, böbreklerde ciddi hasar kandaki *aktif D* vitaminini çok fazla düşürür ve bunun sonucunda bağırsaklardan kalsiyum emilimi ve kemiklere kalsiyum sağlanması azalır.

Kronik böbrek yetmezliğinde iskeletin demineralizasyonunun önemli bir diğer nedeni de, azalan GFR sonucu serum fosfat konsantrasyonundaki artıştır. Serum fosfat düzeyinde artış, plazmada fosfatın kalsiyum ile bağlanmasını artırır; böylece, plazmada *iyonize* kalsiyum konsantrasyonunu azaltır ve bu da *paratiroid hormon* salgılanmasını uyarır. Bunun sonucu oluşan sekonder hiperparatiroidizm, kemiklerden kalsiyum iyonunun serbestlenmesini artırarak kemiklerin daha fazla demineralizasyonuna neden olur.

Hipertansiyon ve Böbrek Hastalığı

Bu bölümde daha önce açıklandığı gibi, hipertansiyon, böbreklerin kan damarlarının ve glomerüllerin hasarını artırır ve son evre böbrek hastalığının ana nedenidir. Bölüm 19'da açıklandığı gibi, böbrek işlevlerindeki anormallikler de hipertansiyona neden olabilirler. Bu nedenle, hipertansiyon ve böbrek hastalıkları arasındaki ilişki bazı durumlarda tehlikeli bir kısır döngü oluşturur. Primer böbrek hasarı kan basıncında artışa yol açar, bu da daha fazla böbrek hasarına neden olur ve kan basıncını daha da artırır. Bu durum son evre böbrek hastalığı gelişinceye kadar devam eder.

Böbrek hastalıklarının her tipi hipertansiyona neden olmaz, zira böbreklerin bazı bölümlerinin lezyonu hipertansiyon oluşturmaksızın üremiye yol açar. Ancak bazı böbrek lezyonları özellikle hipertansiyon oluşumuna yatkındırlar. Böbrek hastalıklarının hipertansiyon veya hipertansiyon

dışı etkilerle bağlantılı olarak yapılan sınıflandırması aşağıda verilmektedir.

Böbreklerin Sodyum ve Su Atma Gücünü Azaltarak Hipertansiyona Yol Açan Böbrek Lezyonları. Böbreklerin sodyum ve su atma güçlerini azaltan böbrek lezyonları çoğunlukla hipertansiyona neden olurlar. Bu nedenle, *GFR azalmasına* veya *tübülde geri emilimin artmasına* neden olan lezyonlar genellikle çeşitli derecelerde hipertansiyona yol açarlar. Hipertansiyona neden olan bazı özel tip böbrek anormallikleri aşağıda verilmektedir.

1. *Renal vasküler direncin artışı*, böbrek kan akımını ve GFR'yi azaltır. Buna bir örnek renal arter stenozunun neden olduğu hipertansiyondur.
2. *GFR'yi azaltan glomerül kapiller filtrasyonu katsayısındaki azalma*,. Buna örnek, glomerüldeki kapiller zarın kalınlaşmasına ve inflamasyonuna neden olan ve böylece glomerül kapiller filtrasyonu katsayısını düşüren kronik glomerülonefritir.
3. *Tübülde aşırı sodyum geri emilimi*. Buna örnek, özellikle korteksteki toplayıcı tübüllerde sodyum geri emilimini artıran aşırı aldosteron salgılanmasıyla oluşan hipertansiyondur.

Hipertansiyon oluştuğunda, basınç natriürezisi ve basınç diürezine bağlı olarak, sodyum ve suyun böbreklerden atılması normale döner ve böylece suyun ve sodyumun alımı ve atılması tekrar dengelenir. Renal vasküler dirençte büyük artışlar veya glomerül kapiller katsayısında azalmalar olsa bile, arter kan basıncı yükseldikten sonra GFR yeniden normale yakın düzeyine geri döner. Benzer şekilde, fazla aldosteron salgılanmasında olduğu gibi, tübülde geri emilim arttığında başlangıçta böbrekten atılma hızı azalır ancak arter basıncı yükseldikçe normale döner. Böylece, hipertansiyon geliştikten sonra hipertansiyon dışında sodyum ve su atılmasında belirgin bir bozukluk belirtisi görülmez. Bölüm 19'da açıklandığı gibi, yüksek arter basıncında sodyum ve suyun normal atılması, basınç natriürezinin ve basınç diürezinin daha yüksek bir arter basıncına ayarlanmış olduğunu gösterir.

Yama Tarzı Böbrek Hasarının ve Renin Salgılanmasında Artışın Neden Olduğu Hipertansiyon. Renal arterin aşırı şekilde daraldığı durumda olduğu gibi, eğer böbreğin bir parçası iskemik, geri kalan kısmı iskemik değilse, iskemik böbrek dokusu fazla miktarda renin salgılar. Bu salgı anjiyotensin II oluşumunda artışa neden olur ve bu da hipertansiyona neden olabilir. Bölüm 19'da açıklandığı gibi, bu hipertansiyona neden olan olaylar dizisi olasılıkla şunlardır: (1) iskemik böbrek dokusunun kendisi normalden daha fazla su ve tuz atar, (2) iskemik böbrekten salgılanan renin ve bunun sonucu artan anjiyotensin II yapımı böbreğin iskemik olmayan dokusunu etkileyerek tuz ve su tutulmasına neden olur ve (3) fazla su ve tuz, normalde olduğu şekilde hipertansiyona neden olur.

Benzer tipte bir hipertansiyon, böbreğin bir veya her ikisinde yama tarzında bazı alanların vasküler hasar veya arteriyoskleroz sonucu iskemik olmasıyla oluşabilir. Bunun sonucunda, iskemik nefronlar daha az tuz ve su atarken daha fazla miktarlarda renin salgılar. Bu da anjiyotensin II yapımını hızlandırır. Yüksek anjiyotensin II düzeyleri daha

sonra çevresindeki normal nefronların sodyum ve tuz atma yeteneklerini bozar. Sonuçta hipertansiyon gelişerek böbreklerin sodyum ve tuz atılması düzelir ve böylece yüksek kan basıncı pahasına tuz ve su alımı ile atılması dengelenmiş olur.

Tüm Nefronların Kaybına Neden Olan Böbrek Hastalıkları Hipertansiyon Oluşturmaz, Fakat Böbrek Yetmezliğine Yol Açarlar. Bir böbreğin ve diğer böbreğin de bir parçasının kaybında olduğu gibi, nefronlardan çoğunun kaybı halinde, eğer kaybedilen böbrek dokusu fazla ise daima böbrek yetmezliği gelişir. Eğer kalan nefronlar normal ve tuz alımı fazla değilse, bu durum klinik olarak önemli derecede hipertansiyona neden olmayabilir, çünkü kan basıncında hafif bir artış bile, sadece çok az nefron sağlam kalsa bile idrarla yeteri kadar su ve tuz atılması sağlanıncaya dek GFR'yi artıracak ve tübülde sodyum geriemiğini azaltacaktır. Diğer taraftan, bu tip bozukluğu olan bir hastada, eğer fazla miktarda tuz tüketimi gibi ek yüklenmeler olursa hastada ciddi hipertansiyon gelişebilir. Bu durumda, böbrekler kalan çok az sayıdaki işlevsel nefronlarla yeteri kadar tuz atılmasını sağlayamazlar. Artan kan basıncı, normal şartlarda tuz ve su alımına eşit düzeyde su ve tuz atılmasını gerçekleştirir.

Hipertansiyonun etkin tedavisi, böbreklerin su ve tuz atma yeteneklerini artırmayı gerektirir. Bu da ya GFR'yi artırmak ya da tübüldeki geriemiğini azaltmak yoluyla olur. Böylece suyun ve tuzun alımı ile böbreklerden atılmaları daha düşük kan basınçlarında dengelenmiş olur. Bu işlem, böbreklerin su ve tuz tutmasını sağlayan sinirsel ve hormonal sinyallerin etkilerini engelleyen ilaçlarla (örneğin, β -adrenerjik blokerler, anjiyotensin reseptör antagonistleri veya anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri) veya doğrudan böbrek tübüllerinde su ve tuz geriemiğini inhibe eden diüretik ilaçlarla sağlanır.

Özgül Tübül Bozuklukları

Bölüm 27'de, tübül epitel zarından farklı maddelerin taşınmasından çeşitli mekanizmaların sorumlu olduğu belirtilmişti. Bölüm 3'de ise her hücrenin enzim ve her taşıyıcı proteinin çekirdekte uygun bir gene cevap olarak oluşturulduğu vurgulanmıştı. Eğer gerekli gen yok veya anormal ise, böbrek tübüllerinde, tübül epitel hücrelerinde çözünmüş madde taşınması için gereken uygun taşıyıcı proteinlerden veya de enzimlerden biri bulunmayabilir. Diğer durumlarda, fazla miktarda enzim veya taşıyıcı protein oluştururlar. Böylece, tübül zarından madde gruplarının veya her bir maddenin taşınmasıyla ilgili birçok kalıtsal tübül bozuklukları oluşur. Ayrıca tübül epitel zarında toksinler veya iskeminin oluşturduğu hasar da önemli böbrek tübül bozukluklarına neden olabilir.

Renal Glikozüri-Böbreklerde Glikoz Geriemiğinde Yetersizlik. Bu durumda kan glikoz konsantrasyonu normal olabilir fakat glikozun tübül geriemiğini için taşıma mekanizmaları çok kısıtlanmıştır veya yoktur. Sonuçta, normal kan glikoz düzeyine rağmen, her gün idrarla çok miktarda glikoz atılır. Diyabetes mellitusta da idrarda glikoz bulunması nedeniyle, diyabetes mellitus tanısı konulmadan önce görece iyi huylu bir durum olan renal glikozüri mutlaka dışlanmalıdır.

Amino asitüri—Böbreklerde Amino Asit Geriemiğinde Yetersizlik. Bazı amino asitler geriemiğini için aynı taşıma sistemini paylaşırlarken diğer bazı amino asitler kendilerine ait taşıma sistemlerine sahiptirler. Tüm amino asitlerin yetersiz geriemiğini sonucunda nadiren genel *amino asitüri* denilen bir durum oluşur; daha sık olabilen özel taşıyıcı sistemlerin yetersizliği ise, şu sonuçları verebilir: (1) *esansiyel sistinüri*, çok miktarda sistin geriemiğilemez ve çoğunlukla idrarda kristalize olarak böbrek taşlarını oluşturur; (2) *basisit glisinüri*, glisin geriemiğilemez ve (3) *beta-aminoizobütiirik asitüri*, tüm insanların yaklaşık yüzde 5'inde görülür fakat görünüşte temel klinik bir önemi yoktur.

Renal Hipofosfatemi—Böbreklerde Fosfat Geriemiğinde Yetersizlik. Renal fosfatemide, vücut sıvılarında fosfat konsantrasyonu çok düştüğü zaman böbrek tübüllerinde yeterli düzeyde fosfat geriemiğini yapamazlar. Bu durum hemen ciddi bir anormalliğe neden olmaz, zira hücre dışı sıvıların fosfat konsantrasyonu büyük çapta hücre içi bir bozukluğa yol açmadan değişebilmektedir. Uzun bir süre devam eden düşük fosfat konsantrasyonu, kemiklerin kalsifikasyonunu düşürerek kişilerde raşitizm oluşumuna neden olur. Bölüm 79'da açıklandığı gibi bu tip raşitizmler, normal tipteki raşitizmlerde görülen hızlı yanıtın aksine, D vitamini tedavisine yanıt vermezler.

Renal Tübül Asidoz—Tübüllerin Hidrojen İyonu Sekresyonunda Yetersizlik. Bu bozuklukta böbrek tübüllerinde yeterli miktarda hidrojen iyonu sekresyonu yapamazlar. Bunun sonucunda, sürekli olarak idrarla fazla miktarda bikarbonat kaybolur. Bu durum Bölüm 30'da tartışıldığı gibi, kanda ve hücre dışı sıvıda sürekli bir metabolik asidoz durumuna neden olur. Bu tip böbrek bozukluğu kalıtsal bozukluklar nedeniyle veya böbrek tübüllerinde yaygın hasar sonucu görülebilir.

Nefrojenik Diyabetes İnsipidus-Böbreklerin Antidiüretik Hormona Cevap Verememesi. Bazen böbrek tübüllerinde antidiüretik hormona cevap vermez ve fazla miktarda seyreltik idrar çıkarılmasına neden olur. Hastaya yüksek miktarda su verildiği müddetçe, bu durum nadiren ciddi bir bozukluk yaratır. Ancak yeterli miktarda su verilmezse hasta hızla dehidrate olur.

Fanconi Sendromu—Böbrek Tübüllerinde Yaygın Geriemiğinde Bozukluğu. Fanconi sendromu genelde hemen tüm amino asitlerin, glikozun ve fosfatın idrarla atılmasının artışı ile ilişkilidir. Ciddi olaylarda başka belirtiler de gözlenir: (1) metabolik asidozla sonuçlanan sodyum bikarbonat geriemiğini yetersizliği, (2) potasyum, bazen de kalsiyum atılmasında artış ve (3) nefrojenik diyabetes insipidus.

Fanconi sendromunun birçok nedeni vardır ve bunlar böbrek tübül hücrelerinde çeşitli maddelerin taşınmasının genel bir yetmezliğine bağlıdır. Bu nedenlerden bazıları şunlardır: (1) hücre taşıma mekanizmalarında kalıtsal bozukluklar, (2) böbrek tübül epitel hücrelerine hasar veren toksinler veya ilaçlar ve (3) iskemi sonucunda böbrek tübül hücrelerinin hasarlıdır. Tübül hasarının nedeni olduğu Fanconi sendromunda özellikle proksimal tübüller etkilenirler, zira bu hücreler tahrip edici etkisi olan birçok toksin ve ilacın emilim ve sekresyonunu gerçekleştirir.

Bartter Sendromu — Henle Kıvrımında Sodyum, Klorür ve Potasyum Geriemiğinde Azalma. Bartter sendromu 1-sod-

yum, 2-klorür, 1-potasyum birlikte-taşıyıcısının işlevinde bozukluğa veya Henle kıvrımının çıkan kalın kolunda lümen tarafındaki zarın potasyum kanallarında veya bazolateral zardaki klorür kanallarında bozukluklara bağlı oluşan otozomal resesif bir bozukluktur. Bu bozukluklar böbreklerden su, sodyum, klorür ve potasyum atılmasında artışla sonuçlanır. Tuz ve su kayıpları hafif derecede hacim azalmasına yol açar ve bu da renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini aktive eder. Artan aldosteron ve Henle kıvrımındaki yetersiz geriemişim nedeniyle artan distal tübüldeki akım, toplayıcı tübüllerde potasyum ve hidrojen sekresyonunu uyarır ve bu da hipopotasemiye ve metabolik alkalozu yol açar.

Gitelman Sendromu- Distal Tübüllerde Sodyum Klorür Geri Emiliminde Azalma. *Gitelman sendromu* distal tübüllerde tiyazid'e duyarlı sodyum-klorür birlikte-taşıyıcısının otozomal resesif bir bozukluğudur. Gitelman sendromlu hastalar, Bartter sendromlu hastalardaki bazı belirtilere (tuz ve su kaybı, su hacminde hafif derecede azalma ve renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu) sahiptirler ancak bu bozukluklar genellikle Gitelman sendromunda daha hafiftir.

Bartter veya Gitelman sendromlarındaki tübül bozuklukları düzeltilmediği için tedavi genellikle sodyum klorür ve potasyum kayıplarını karşılamak üzerinde odaklanır. Bazı çalışmalar nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar ile prostaglandin sentezinin engellenmesi ve spironolakton gibi aldosteron antagonistlerinin verilmesinin hipopotasemiği düzeltmede yararlı olabileceğini öne sürmektedir.

Liddle Sendromu- Sodyum Geri Emiliminde Artma. Liddle sendromu distal ve toplayıcı tübüllerde amilorid'e duyarlı epiteldeki sodyum kanallarında (ENaC) çeşitli mutasyonlar sonucu oluşan nadir görülen otozomal dominant bir bozukluktur. Bu mutasyonlar ENaC'de aşırı aktiviteye neden olarak aldosteronun aşırı salgılanmasında (primer aldosteronizm) olduğu gibi sodyum ve su geri emiliminde artışa, hipertansiyona ve metabolik alkalozu yol açar.

Ancak Liddle sendromlu hastalarda aldosteron düzeyleri azalmıştır. Bunun nedeni sodyum tutulması ile birlikte renin salgılanmasında ve anjiyotensin II düzeylerinde kompensatuvar azalmadır ki bunlar adrenal bezden aldosteron salgılanmasını azaltır. Neyse ki, Liddle sendromlu hastalar aşırı ENaC aktivitesini engelleyen diüretik amilorid ile tedavi edilebilirler.

Böbrek Yetmezliğinin Transplantasyon veya Yapay Böbrek ile Diyaliz Yoluyla Tedavisi

Akut veya kronik şekilde böbrek işlevlerinin ciddi kaybı yaşamı tehdit eder ve toksik atık maddelerin vücuttan atılmasını ve vücut sıvı hacminin ve bileşiminin korunmasını gerektirir. Bu işlem böbrek transplantasyonu veya yapay böbrek ile diyaliz yoluyla sağlanır. Birleşik Devletler’de halen 500.000’den fazla hasta bir çeşit SDBH tedavisi almaktadır.

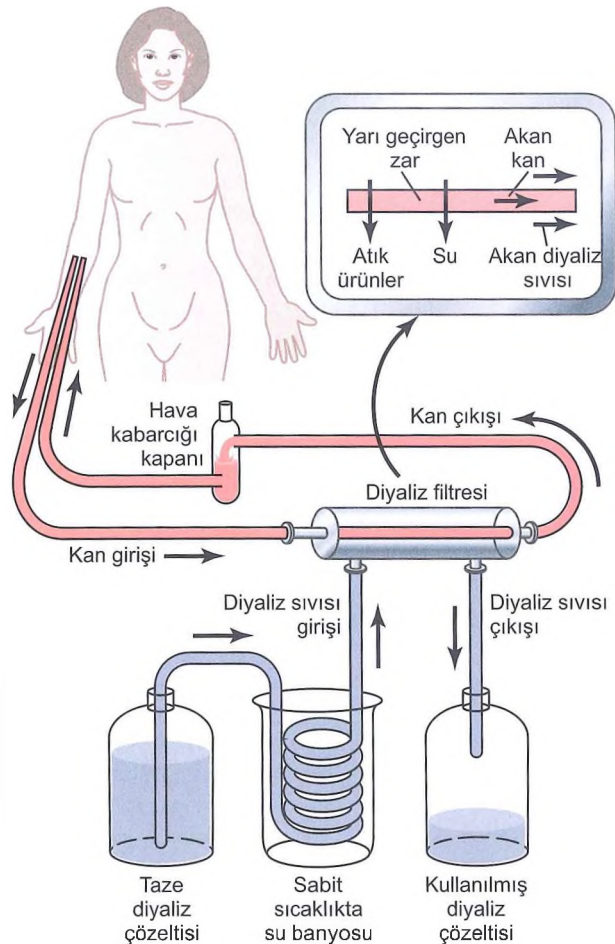
SDBH'lı bir hastaya tek bir verici böbreğin başarılı bir şekilde naklinin yapılması, böbrek işlevini vücut sıvıları ve elektrolitlerinin normal homeostazını sürdürmeye yetecek düzeye getirir. Birleşik Devletler'de her yıl yaklaşık olarak 16.000 böbrek nakli yapılmaktadır. Böbrek nakli yapılan hastalar diyaliz hastalarından daha uzun yaşarlar ve daha az sağlık problemi

ile karşılaşılır. Hemen hemen tüm hastalar için akut doku reddi olayını ve nakledilen böbreğin kaybını önlemek için immünosupresif tedavi gereklidir. Bu ilaçların yan etkileri, immün sistemin baskılanması, enfeksiyonlara ve bazı kanser türlerine karşı risk artışıdır. Ancak bu riskleri büyük ölçüde azaltmak üzere immünosupresif tedavinin miktarı genellikle zaman içinde düşürülebilir.

Birleşik Devletler’de geri dönüşümsüz böbrek yetmezliği olan veya böbreğin tümüyle çıkarıldığı 350.000’den fazla kişi yapay böbrek cihazlarıyla kronik olarak diyalizle yaşamaktadır. Diyaliz aynı zamanda bazı akut böbrek yetmezliği tiplerinde, böbrekler işlevlerine geri dönünceye kadar kullanılır. Eğer böbrek işlev kaybı geri dönüşümsüz ise, yaşamı sürdürmek için diyalize sürekli devam etmek gerekir. Diyaliz, normal vücut sıvı bileşimini tam olarak koruyamadığı ve böbreklerin çok yönlü işlevlerinin yerini tutamadığı için, yapay böbreğe bağlı yaşayan hastaların sağlığı genelde bozuktur.

Diyalizin Temel Prensipleri. Yapay böbreğin temel prensibi ince bir zarla birbirlerine bağlı olan çok küçük kan kanallarından kanın sürekli geçirilmesidir. Zarın diğer tarafında, kandaki istenmeyen maddelerin difüzyonla geçtiği bir *diyaliz sıvısı* bulunur.

Şekil 31-8'de, iki ince selofan zar arasından kanın ve zarın dışında da diyaliz sıvısının aktığı bir tip yapay böbrek şeması görülmektedir. Selofan, plazmadaki proteinler hariç diğer maddelerin her iki yönde, plazmadan diyaliz sıvısına



Şekil 31-8 Yapay böbrekle diyalizin prensibi.

veya diyaliz sıvısından plazmaya geçişine imkan verecek düzeyde porlu yapıdadır. Eğer bir maddenin plazmadaki konsantrasyonu diyaliz sıvısındakinden fazla ise, bu maddenin plazmadan diyaliz sıvısına net geçişi olur.

Diyaliz zarında çözünmüş maddelerin geçiş hızı şu faktörlere bağlıdır: (1) çözünmüş maddenin iki çözelti arasındaki konsantrasyon farkı, (2) zarın çözünmüş maddeye karşı geçirgenliği, (3) zarın yüzey alanı ve (4) zarla kan ve sıvının temasta kaldığı sürenin uzunluğu.

Böylece, konsantrasyon farkı en fazla olduğu zaman (diyaliz başladığında) çözünmüş maddelerin geçiş hızı maksimum düzeydedir ve konsantrasyon farkı azaldıkça yavaşlar. “Hemodiyaliz”de olduğu gibi, kan ve diyaliz sıvısının yapay böbrekten aktığı bir akış sisteminde, konsantrasyon farkının kaybolması azaltılabilir ve çözünmüş maddenin zardan difüzyonu, kan veya diyaliz sıvısından birinin veya her ikisinin akış hızlarının artırılması ile en uygun düzeyde tutulabilir.

Normal çalışan yapay bir böbrekte kan vene doğru sürekli veya aralıklı olarak akar. Yapay böbrekteki toplam kan miktarı her zaman için genelde 500 mililitreden azdır, akış hızı dakikada birkaç yüz mililitre olabilir ve toplam difüzyon yüzey alanı da 0,6-2,5 metre kare kadardır. Yapay böbrekte kanın pıhtılaşmasını önlemek için, yapay böbreğe girerken kana az miktarda heparin infüze edilir. Çözünmüş maddelerin difüzyonuna ilave olarak, diyaliz cihazındaki zardan suyun ve çözünmüş maddelerin geçişini artırmak üzere hidrostatik basınç uygulayarak su ve çözünmüş maddelerin kütesel geçişi de sağlanabilir; bu filtrasyon şekline *kütle akımı* denilir.

Diyaliz Sıvısı. Tablo 31-7’de tipik bir diyaliz sıvısı ile normal ve üremik plazma arasındaki içerik farklılıkları görülmektedir. Diyaliz sıvısındaki iyon ve diğer maddelerin konsantrasyonlarının normal plazma veya üremik plazma ile aynı olmadığı dikkat çekicidir. Bunun yerine, diyaliz sırasında zardan su ve çözünmüş maddelerin uygun geçişi için gerekli olan düzeylere ayarlanmıştır.

Fosfat, üre, ürat, sülfat ve kreatininin diyaliz sıvısında bulunmadığına ancak üremik kanda yüksek konsantrasyonlarda olduğuna dikkat ediniz. Bu nedenle, üremik bir hastaya diyaliz yapıldığında bu maddeler büyük miktarlarda diyaliz sıvısına geçerler.

Yapay böbreğin etkinliği bir dakikada farklı maddelerden temizlenen plazma hacmi ile ifade edilebilir. Bu da, Bölüm 27’de açıklandığı gibi, böbreklerin istenmeyen maddeleri vücuttan atmadaki işlevsel etkinliğinin açıklanmasında geçerli olan tanımdır. Yapay böbreklerin çoğu plazmadan üreyi 100-225 ml/dak gibi bir oranda temizleyebilir. Bu da ürenin atılması için yapay böbreğin iki normal böbreğin birlikte işlevlerinin iki katı kadar hızda işlev yaptığını göstermektedir, çünkü normal üre klirensi sadece 7 ml/dak’dır. Ayrıca yapay böbrek, bir günde sadece 4-6 saat süreyle ve haftada üç kez kullanılır. Bu nedenle, normal böbreğin yerine yapay böbrek çalıştığı zaman, toplam plazma klirensi yine de sınırlı olmaktadır. Bunun yanı sıra, yapay böbreğin, alyuvar yapımı için gerekli olan eritropoietin salgılanması gibi normal böbreğin diğer işlevlerini yapamayacağı da unutulmamalıdır.

Tablo 31-7 Diyaliz Sıvısı ile Normal ve Üremik Plazmaların Karşılaştırılması

Bileşenleri	Normal Plazma	Diyaliz Sıvısı	Üremik Plazma
Elektrolitler (mEq/L)			
Na ⁺	142	133	142
K ⁺	5	1,0	7
Ca ⁺⁺	3	3,0	2
Mg ⁺⁺	1,5	1,5	1,5
Cl ⁻	107	105	107
HCO ₃ ⁻	24	35,7	14
Laktat ⁻	1,2	1,2	1,2
HPO ₄ ⁼	3	0	9
Ürat ⁻	0,3	0	2
Sülfat ⁼	0,5	0	3
Elektrolit olmayanlar (mg/dl)			
Glikoz	100	125	100
Üre	26	0	200
Kreatinin	1	0	6

Kaynaklar

- Andreoli TE, ed: *Cecil's Essentials of Medicine*, ed 6, Philadelphia, 2004, WB Saunders.
- Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al: Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research, *Hypertension* 51:1403, 2008.
- Devarajan P: Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury, *J Am Soc Nephrol* 17:1503, 2006.
- Grantham JJ: Clinical practice, Autosomal dominant polycystic kidney disease, *N Engl J Med* 359:1477, 2008.
- Griffin KA, Kramer H, Bidani AK: Adverse renal consequences of obesity, *Am J Physiol Renal Physiol* 294:F685, 2008.
- Hall JE: The kidney, hypertension, and obesity, *Hypertension* 41:625, 2003.
- Hall JE, da Silva AA, Brandon E, et al: Pathophysiology of obesity hypertension and target organ injury. In Lip GYP, Hall JE, editors: *Comprehensive Hypertension*, New York, 2007, Elsevier, pp 447-468.
- Hall JE, Henegar JR, Dwyer TM, et al: Is obesity a major cause of chronic renal disease?, *Adv Ren Replace Ther* 11:41, 2004.
- Mitch WE: Acute renal failure. In Goldman F, Bennett JC, editors: *Cecil Textbook of Medicine*, ed 21, Philadelphia, 2000, WB Saunders, pp 567-570.
- Molitoris BA: Transitioning to therapy in ischemic acute renal failure, *J Am Soc Nephrol* 14:265, 2003.
- Rodriguez-Iturbe B, Musser JM: The current state of poststreptococcal glomerulonephritis, *J Am Soc Nephrol* 19:1855, 2008.
- Rossier BC, Schild L: Epithelial sodium channel: Mendelian versus essential hypertension, *Hypertension* 52:595, 2008.
- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al: Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease, *Hypertension* 42:1050, 2003.
- Singri N, Ahya SN, Levin ML: Acute renal failure, *JAMA* 289:747, 2003.
- United States Renal Data System. <http://www.usrds.org/>.
- Wilcox CS: New insights into diuretic use in patients with chronic renal disease, *J Am Soc Nephrol* 13:798, 2002.

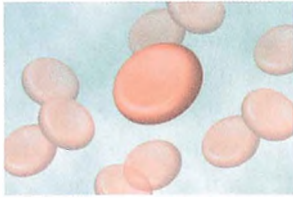
VI

ÜNİTE

Kan Hücreleri, Bağışıklık ve Kan Pıhtılaşması

32. Alyuvarlar, Anemi ve Polistemi
33. Vücudun Enfeksiyona Direnci:
I. Lökositler, Granülositler, Monosit-Makrofaj Sistemi ve İnflamasyon
34. Vücudun Enfeksiyona Direnci:
II. Bağışıklık, Doğal Bağışıklık ve Alerji
35. Kan Grupları; Transfüzyon; Doku ve Organ Transplantasyonu
36. Hemostaz ve Kanın Pıhtılaşması

Alyuvarlar, Anemi ve Polisitemi



olan alyuvarların işlevlerini tanıtalım.

Alyuvarlar (Eritrositler)

Eritrosit olarak da bilinen alyuvarların esas işlevi, akciğerlerden dokulara oksijeni ileten *hemoglobini* taşımaktır. Bazı aşağı sınıf hayvanlarda, hemoglobin eritrosit içinde değildir, plazmada serbest protein halinde dolaşır. İnsan plazmasında serbest olarak bulunduğu, kanın her geçişinde hemoglobinin yaklaşık yüzde 3'ü kapillerlerde kapiller zarından doku aralıklarına veya böbrekte glomerül zarından glomerül filtratına sızar. Bu nedenle, işlevlerini yerine getirebilmesi için hemoglobin insanda eritrosit içinde kalmalıdır.

Alyuvarların, hemoglobin taşımanın yanı sıra başka işlevleri de vardır. Örneğin, büyük miktarda *karbonik anhidraz* enzimi içerir. Karbonik anhidraz enzimi, karbonik asit (H_2CO_3) oluşturmak üzere karbondioksit (CO_2) ve su arasındaki tersinir tepkimeyi katalize eder, tepkimenin hızını binlerce kez artırır. Bu tepkimenin hızlı oluşu, kandaki suyun büyük miktarda CO_2 'i dokulardan akciğerlere bikarbonat iyonu (HCO_3^-) halinde taşımalarını sağlar. Akciğerlerde bikarbonat iyonu CO_2 'e dönüşür ve vücudun atık ürünü olarak atmosfere verilir. Hücre içindeki hemoglobin mükemmel bir *asit-baz tamponudur* (çoğu protein gibi), bu yüzden alyuvarlar kanın tamponlama gücünün önemli bir kısmından sorumludur.

Alyuvarların Şekli ve Büyüklüğü. Şekil 32-3'de görüldüğü gibi, normal alyuvarlar bikonkav disk şeklindedir. Ortalama çapları yaklaşık 7,8 mikrometredir. Ka-

lınlıkları, en kalın noktada 2,5 mikrometre, merkezde 1 mikrometre veya daha azdır. Alyuvarın ortalama hacmi 90-95 mikrometreküptür.

Alyuvarların şekli, hücreler kapillerlerden geçerken belirgin olarak değişebilir. Gerçekten, alyuvarlar hemen hemen her şekle girebilen bir "kese" gibidir. Normal bir alyuvarda hücre zarı hücre içeriğine göre çok geniş olduğu için şekil değişikliği zarı fazla germez, sonuç olarak hücre, diğer birçok hücrenin aksine yırtılmaz.

Kanda Alyuvar Konsantrasyonu. Sağlıklı bir erkekte ortalama alyuvar sayısı milimetreküp 5.200.000 (± 300.000), kadında 4.700.000 (± 300.000) kadardır. Daha sonra tartışılacağı gibi, yükseklerde yaşayan kişilerde alyuvar sayıları daha yüksektir.

Hücre İçindeki Hemoglobin Miktarı. Alyuvarlar hücre sıvılarında hemoglobini 100 ml hücrede 34 gr düzeyine kadar yoğunlaştırabilirler. Yoğunluk bu değeri aşmaz, çünkü bu değer hücre hemoglobin üretiminin metabolik sınırıdır. Normal kişide hemoglobin yüzdesi her hücrede hemen daima maksimum değere yakındır. Ancak, hemoglobin yapımında yetersizlik olduğunda hücrelerdeki hemoglobin yüzdesi belirgin olarak bu değer altına düşebilir, hücreyi dolduran hemoglobin azaldığından alyuvar hacmi de azalabilir.

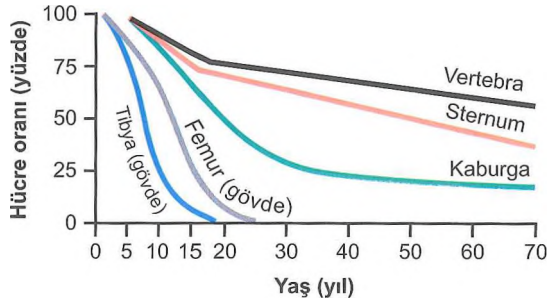
Hematokrit değeri (kan hücrelerinin yüzdesi, normalde yüzde 40-45 kadardır) ve her bir hücredeki hemoglobin miktarı normal olduğunda, 100 ml kandaki ortalama hemoglobin erkeklerde 15 gr, kadınlarda 14 gr kadardır.

Oksijenin kanda taşınması ile ilgili olarak Bölüm 40'da tartışıldığı gibi, 1 gr saf hemoglobin yaklaşık 1,34 ml oksijen ile bağlanabilir. Böylece, normal bir erkekte 100 ml kanda en fazla 20 ml, normal bir kadında ise 19 ml oksijen taşınabilir.

Alyuvarların Üretimi

Alyuvar Üreten Vücut Bölgeleri. Embriyonik yaşamın ilk haftalarında ilkel, çekirdekli alyuvarlar *vitellüs kesesinde* üretilir. Gebeliğin ikinci trimesteri sırasında, dalak ve lenf düğümlerinde önemli miktarda eritrosit yapımı olmakla birlikte, alyuvarların üretildiği esas organ *karaciğerdir*; ancak kayda değer miktarda alyuvar *dalak ve lenf düğümlerinde* de üretilir. Gebeliğin son ayında ve doğumdan sonra ise alyuvarlar tümüyle *kemik iliğinde* yapılır.

Şekil 32-1'de gösterildiği gibi, 5 yaşına kadar tüm kemiklerin ilikleri alyuvarları üretir. Yaklaşık 20 yaşından

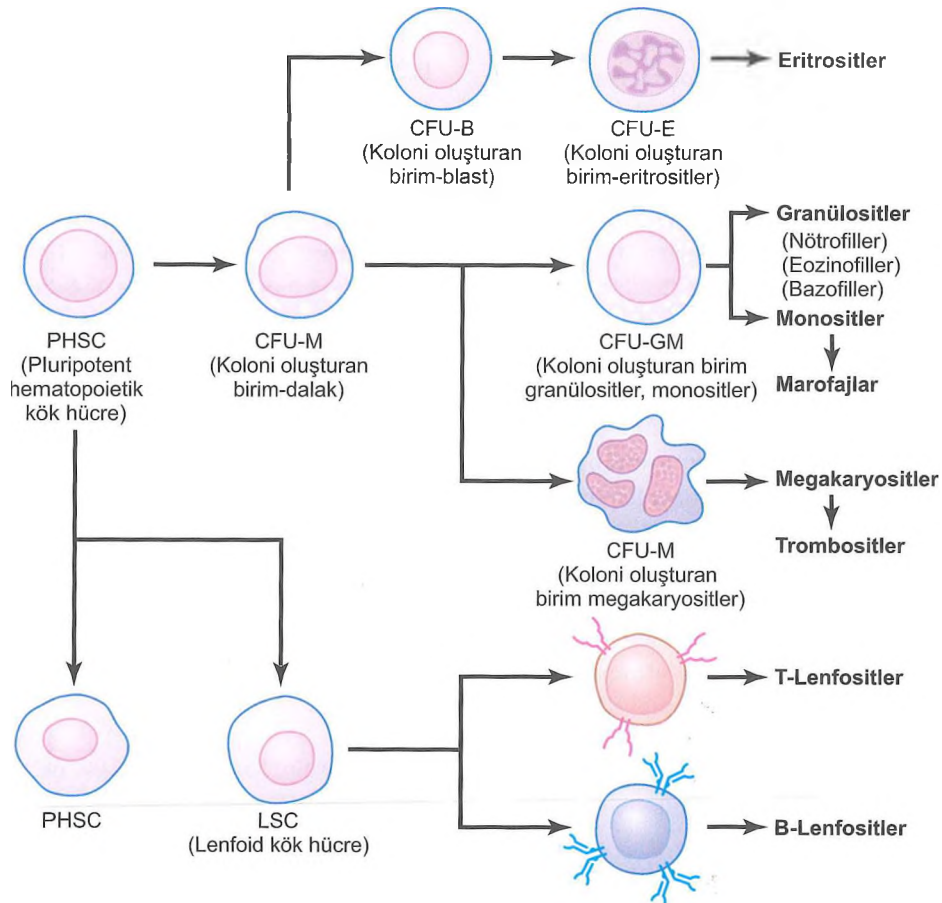


Şekil 32-1 Farklı yaşlarda, çeşitli kemik iliklerinde göreceli alyuvar üretim hızları.

sonra, humerus ve tibyanın proksimal bölümleri dışında uzun kemiklerin ilikleri yağlanır ve alyuvar yapımı durur. Bu yaştan sonra, eritrosit yapımı vertebralara, sternum, kostalar ve ilyak kemik gibi membranöz kemiklerin iliklerinde devam eder. Yaş arttıkça bu kemiklerde bile ilik daha az üretken olur.

Kan Hücrelerinin Oluşması

Pluripotent Hematopoietik Kök Hücreler, Büyüme Uyarıcıları ve Farklılaşma Uyarıcıları. Dolaşımdaki bütün kan hücreleri yaşamlarına kemik iliğinde *pluripotent hematopoietik kök hücre* adlı tek tip hücreden kaynaklanarak başlarlar. Şekil 32-2, pluripotent hücrelerin dolaşımdaki farklı kan hücrelerini oluşturmak üzere birbiri ardına bölünmelerini göstermektedir. Bu hücreler çoğalırken, küçük bir kısmı özgül pluripotent hücrelerin aynısı olarak kemik iliğinde kalır ve kaynak oluşturur, ancak sayıları yaşla azalır. Üretilmiş kök hücrelerin büyük bölümü ise, Şekil 32-2'nin sağ tarafında görülen diğer hücre tiplerini oluşturmak üzere farklılaşır. Ara-evre hücreler pluripotent kök hücreye daha fazla benzemekle birlikte, özel bir hücre serisine yönelmeye başlamışlardır ve *yönlendirilmiş kök hücreler* olarak adlandırılırlar.



Şekil 32-2 Kemik iliğinde başlangıçtaki pluripotent hematopoietik kök hücreden (PHSC) çeşitli farklı periferik kan hücrelerinin oluşumu.

Farklı yönlendirilmiş kök hücreler kültür ortamlarında özgül tipte kan hücrelerine ait koloniler oluştururlar. Eritrositleri üreten yönlendirilmiş kök hücreye, *koloni oluşturan birim-eritrosit* denir, bu kök hücre tipini tanımlamak için CFU-E kısaltması kullanılır. Benzer şekilde, granülositleri ve monositleri oluşturan koloni oluşturan birimler CFU-GM olarak tanımlanır.

Farklı kök hücrelerin büyüme ve çoğalmaları, *büyüme uyarıcıları* olarak adlandırılan çok sayıda protein tarafından kontrol edilir. Her biri farklı özelliklere sahip dört temel büyüme uyarıcısı tanımlanmıştır. Bunlardan biri, *interlökin-3*, farklı tipteki tüm yönlendirilmiş kök hücrelerin büyüme ve üremesini kolaylaştırırken, diğerleri yalnızca özgül hücre tiplerinin büyümesini uyarır.

Büyüme uyarıcıları, hücrelerin farklılaşmasını değil, büyümeyi kolaylaştırır. Farklılaşmayı, *farklılaşma uyarıcıları* olarak adlandırılan diğer bir grup protein destekler. Bunların her biri yönlendirilmiş kök hücrelerin bir tipinin, bir veya daha fazla basamakta erişkin kan hücrelerine doğru farklılaşmasına neden olur.

Büyüme ve farklılaşma uyarıcılarının oluşumu kemik iliği dışındaki faktörler tarafından kontrol edilir. Örneğin, bu bölümde daha sonra tartışacağımız gibi, kanın düşük oksijene uzun süre maruz kalması sonucunda büyüme ve farklılaşmanın uyarılması ile eritrosit (alyuvar) sayısında büyük artış olur. Bazı alyuvarlarda ise enfeksiyon hastalıkları büyümeye, farklılaşmaya neden olur ve

sonuçta enfeksiyonla savaşmada gerekli özel tip alyuvarların oluşumuna yol açar.

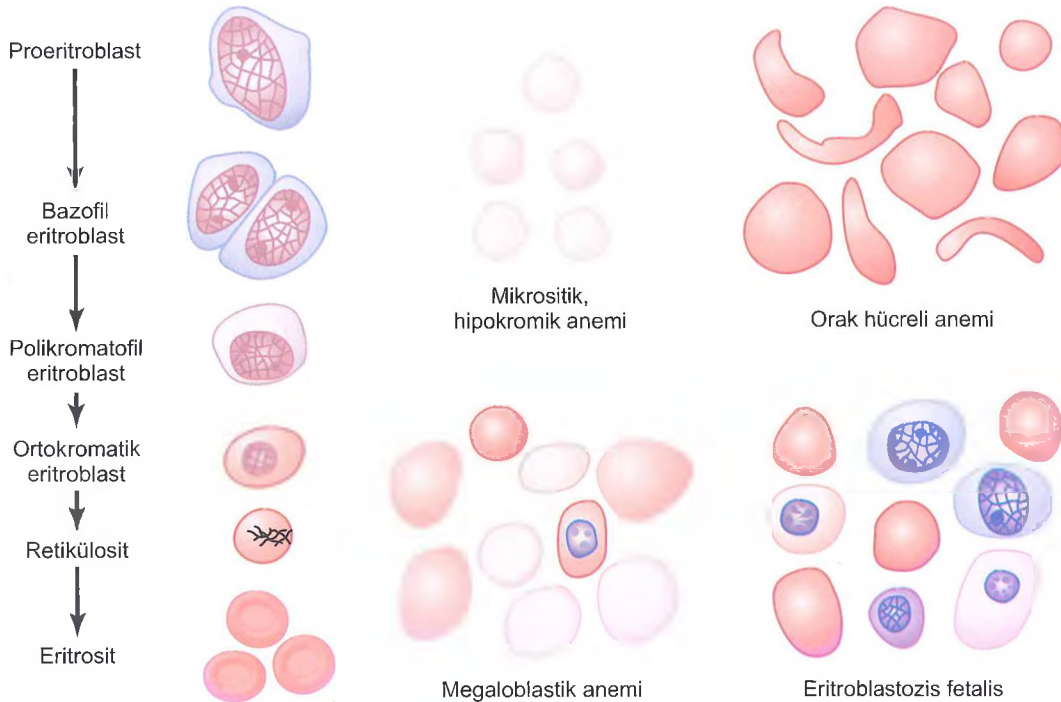
Alyuvarların Farklılaşma Evreleri

Alyuvar serisine ait tanımlanabilen ilk hücre, Şekil 32-3'ün başlangıç noktasında görülen *proeritroblast*tır. Bu hücrelerin büyük kısmı, uygun uyarılarla CFU-E kök hücrelerinden oluşurlar.

Proeritroblast çeşitli kereler bölünerek çok sayıda olgun alyuvar oluşturur. İlk kuşak hücrelere bazik boyalarla boyandıkları için *bazofil eritroblastlar* denir, bu evredeki hücrelerde çok az miktarda hemoglobin vardır. Şekil 32-3'de görüldüğü gibi, sonraki kuşaklarda hücreler yaklaşık yüzde 34'lük bir yoğunluğa kadar hemoglobinle dolmaya başlar, çekirdek küçülür ve son kalıntısı sindirilir ya da hücreden atılır. Aynı zamanda endoplazmik retikulum da reabsorbe edilir. Bu evredeki hücreye *retikülosit* denir, çünkü Golgi aygıtı, mitokondri ve diğer sitoplazmik organel kalıntılarından oluşan az miktarda bazofilik materyal içerir. Retikülosit evresinde hücreler kemik iliğinden *diyapedez* yoluyla (kapiller zarın porlarından sıkışarak) kan kapillerlerine geçerler.

Retikülositte geriye kalan bazofilik materyal normalde 1-2 günde kaybolur; hücre artık *olgun eritrosittir*. Retikülositlerin ömrü kısa olduğu için konsantrasyonları normalde kanın tüm alyuvarlarının yüzde birinden daha azdır.

ALYUVARLARIN OLUŞUMU



Şekil 32-3 Normal alyuvarların oluşumu ve farklı anemi tiplerinde alyuvarların özellikleri.

Alyuvar Üretiminin Düzenlenmesi-Eritropoietinin Rolü

Dolaşım sistemindeki toplam alyuvar kütleleri dar sınırlar içinde düzenlenir. Öyle ki, (1) akciğerden dokulara yeterli oksijen taşınmasını sağlayacak uygun miktarda alyuvar daima bulunur, buna rağmen (2) hücreler kan akımına engel olacak kadar fazla miktarda da ulaşmaz. Bu kontrol mekanizması Şekil 32-4'de gösterilmiş ve aşağıda açıklanmıştır.

Doku Oksijenlenmesi Alyuvar Üretiminin Temel Düzenleyicisidir. Dokulara taşınan oksijen miktarının azalmasına neden olan her koşul alyuvar üretim hızını artırır. Böylece kişi kanama veya başka bir nedenle aşırı *anemik* hale geldiğinde, kemik iliği büyük miktarda alyuvar üretmeye başlar. Yine, kemik iliğinin büyük bir kısmının herhangi bir nedenle, özellikle X-ışını tedavisi sonucu harabiyeti, kalan kemik iliğinin hiperplazisine neden olur, vücudun alyuvar gereksinimi sağlanmaya çalışılır.

Havadaki oksijen miktarının büyük oranda azaldığı *yüksek irtifalarda*, dokulara yetersiz oksijen taşınır ve alyuvar yapımı belirgin olarak artar. Alyuvar üretim hızını kontrol eden, kandaki alyuvar yoğunluğu değil, dokunun oksijen gereksinimine göre taşınan oksijen miktarıdır.

Doku kan akımında azalmaya yol açan çeşitli dolaşım bozukluklarında ve özellikle de akciğerlerden kanın geçişi sırasında oksijen alınmasında yetersizliğe neden olan hastalıklarda alyuvar üretim hızı artabilir. Bu durum uzun süreli *kalp yetmezliğinde* ve çeşitli *akciğer hastalıklarında* görülür. Bu hastalıkların yol açtığı doku hipoksisi alyuvar üretim hızını artırır, hematokritte artışa ve genellikle toplam kan hacminde de artışa neden olur.

Eritropoietin Alyuvar Üretimini Uyarır ve Eritropoietin Yapımı Hipoksiye Yanıt Olarak Artar. Oksijenin azaldığı durumlarda alyuvar üretimini uyarıcı olan esas faktör dolaşımdaki *eritropoietin* hormonudur. Eritropoietin yaklaşık 34.000 molekül ağırlığında bir glikoproteindir. Eritropoietin yokluğunda, alyuvar üretiminin uyarılmasında hipoksi ya çok az etkindir veya etkisizdir. Eritropoietin sistemi işlev görüyorsa, hipoksi eritropoietin yapımında belirgin artışa neden olur ve eritropoietin de hipoksi düzelinceye kadar alyuvar yapımını artırır.

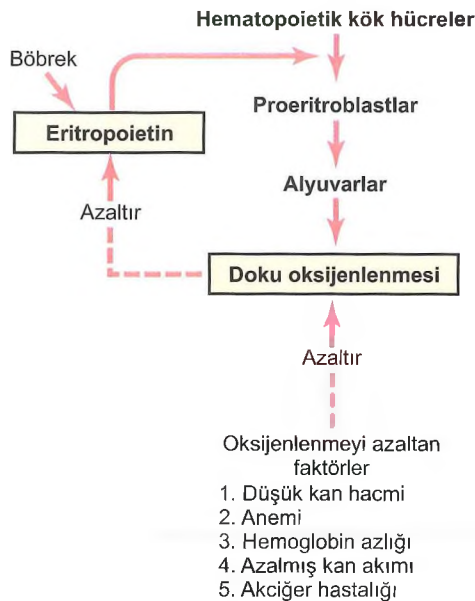
Eritropoietin Yapımında Böbreklerin Rolü. Normalde eritropoietinin yüzde 90'ı böbreklerde, geri kalanı başlıca karaciğerde yapılır. Eritropoietinin böbreklerdeki yapım yeri kesin olarak bilinmemektedir. Bazı çalışmalar eritropoietinin başlıca, korteks ve dış medullada tübülleri çevreleyen fibroblast benzeri interstisyel hücrelerden salgılandığını öne sürmektedir. Böbrek oksijen tüketiminin büyük kısmı bu bölgelerdedir. Olasılıkla, böbrek epitel hücreleri dahil olmak üzere diğer hücreler de hipoksiye yanıt olarak eritropoietin salgılamaktadır.

Böbrek dokusunun hipoksisi dokuda *hipoksi ile uyarılabilir faktör-1* (HIF-1) seviyesini artırır. HIF-1, eritropoietin genini de içeren çok sayıda *hipoksi ile uyarılabilir gen* için transkripsiyon faktörü olarak işlev görür. HIF-1, eritropoietin geninde bulunan bir *hipoksi yanıt elemanına* bağlanarak mRNA transkripsiyonunu tetikler ve sonuç olarak eritropoietin sentezi artar.

Hipoksi böbreklerde değil de, vücudun diğer bölge-
lerinde olduğu zaman da, böbreklerde eritropoietin salgı-
lanmasını uyarır. Bu durum, hormon üretimi için böb-
reklere ek sinyaller gönderen bazı böbrek dışı algılayıcı-
ların varlığını düşündürmektedir. Özellikle norepinefrin
ve epinefrin, bazı prostaglandinler eritropoietin üretimini
uyarır.

Her iki böbreği çıkarılan insanlarda veya böbrek hasarında kişide derin bir anemi gelişir, çünkü normal eritropoietinin yüzde 10'u diğer dokularda (esas olarak karaciğerde) yapılır, bu da vücudun ihtiyacı olan alyuvar yapımının yalnızca üçte biri veya yarısına yetecek kadardır.

Eritrosit Yapımı Üzerine Eritropoietinin Etkisi. İnsan ya da hayvan düşük oksijenli bir atmosfere konulduğunda, eritropoietin dakikalar, saatler içinde yükselmeye başlar ve 24 saat içinde en yüksek üretim düzeyine ulaşılır. Ancak yaklaşık 5 gün sonra kadar dolaşımda hemen hiç yeni alyuvar görülmez. Bu bulgu ve diğer araştırmalar, eritropoietinin önemli etkisinin kemik iliğinde hematopoietik kök hücrelerden proeritroblast üretimini uyarmak olduğunu göstermektedir. Ayrıca eritropoietin, proeritroblastların farklı eritroblastik evreleri normalden daha hızlı geçmesine neden olarak yeni alyuvar üretimini hızlandırır. Hücrelerin hızlı üretimi, kişi düşük oksijen ortamında kaldığı sürece veya düşük oksijene



Şekil 32-4 Doku oksijenlenmesi azaldığında, eritropoietin mekanizmasının alyuvar üretimini artırma işlevi.

rağmen dokulara yeterli oksijeni taşıyabilecek miktarda alyuvar oluşana kadar sürer. Bu durumda, eritropoietin üretim hızı gerekli alyuvar yapımını koruyacak fakat fazlasına yol açmayacak bir düzeye iner.

Eritropoietin yokluğunda, kemik iliğinde az sayıda alyuvar üretilir. Diğer bir aşırı durum ise, çok fazla eritropoietin yapıldığında olur; yeterli miktarda demir ve diğer gerekli besin maddeleri de varsa, alyuvarların yapım hızı normalden belki de on kat veya daha fazlasına kadar artabilir. Bu yüzden, alyuvar üretiminde eritropoietin kontrol mekanizması çok güçlüdür.

Alyuvarların Olgunlaşması- B_{12} Vitamini (Siyanokobalamin) ve Folik Asit Gereksinimi

Alyuvarları sürekli yenileme gereksinimi nedeniyle kemik iliğindeki eritropoietik hücreler, vücudun en hızlı büyüyen ve üreyen hücrelerindendir. Bu yüzden de tahmin edilebileceği gibi, olgunlaşmaları ve üretim hızları kişinin beslenme durumundan büyük ölçüde etkilenir.

Alyuvarların son olgunlaşmalarında iki vitamin, B_{12} vitamini ve folik asit özellikle önemlidir. Her ikisi de DNA sentezi için şarttır, çünkü DNA'nın temel yapı taşlarından olan timidin trifosfat oluşumunda her biri farklı yollarda gereklidir. Bu yüzden, vitamin B_{12} veya folik asit yokluğu anormal ya da azalmış DNA'ya ve sonuç olarak yetersiz çekirdek olgunlaşması ve hücre bölünmesine yol açar. Ayrıca, kemik iliğindeki eritroblastik hücreler, üreme hızlarının yavaşlamasına ilaveten *makrosit* olarak adlandırılan normalden büyük alyuvarlar üretirler. Makrositler sıklıkla, alışılmış bikonkav disk yerine düzensiz, büyük, oval şekillidir ve hücre zarları dayanıksızdır. Bu iyi gelişmemiş hücreler dolaşıma katıldıktan sonra oksijeni normal olarak taşıyabilirler, fakat dayanıksızlıkları nedeniyle yaşam süreleri normalin yarısı veya üçte biri kadar kısadır. Bu yüzden, B_{12} vitamini veya folik asit eksikliğinin eritropoiezde *olgunlaşma yetersizliğine* neden olduğu söylenir.

B_{12} vitamininin Sindirim Kanalından Yetersiz Emilimine Bağlı Olgunlaşma Yetersizliği-Pernisiyöz Anemi. Alyuvar olgunlaşma yetersizliğinin yaygın bir nedeni sindirim kanalından B_{12} vitamini emilimindeki yetersizliktir. Bu durum sıklıkla *pernisiyöz anemi* hastalığında görülür. Pernisiyöz anemide temel bozukluk, *atrofik mide mukozasının* normal mide salgılarını yetersiz üretmesidir. Mide bezlerinin paryetal hücrelerinden *intrinsek faktör* adı verilen bir glikoprotein salgılanır. İntrinsek faktör, gıdalardaki B_{12} vitamini ile bağlanır, vitamini bağırsaktan emilim için uygun hale getirir. Burada; (1) intrinsek faktör B_{12} vitamini ile sıkıca bağlanır. Bağlı durumda B_{12} vitamini gastrointestinal salgılarla sindirilmekten korunur. (2) Bağlı durumda iken, intrinsek faktör, ileum mukoza hücrelerinin fırçası kenar zarlarındaki özgül reseptör bölgelerine bağlanır. (3) Birkaç saat içerisinde, intrinsek

faktör ve vitamin birlikte, pinositoz yolu ile zardan kana taşınır. Bu yüzden intrinsek faktör eksikliğinde vitamin emilimindeki kusur nedeni ile B_{12} vitamini yetersizdir.

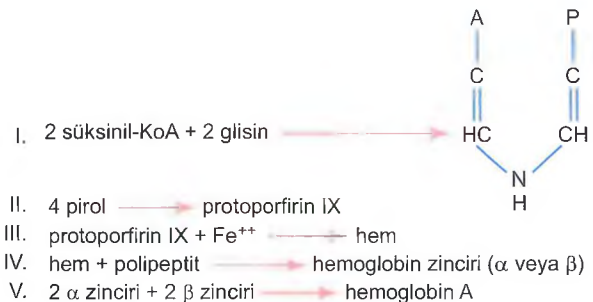
B_{12} vitamini sindirim kanalından emildiğinde, önce büyük miktarlarda karaciğerde depolanır, sonra kemik iliğinin gereksinimi oldukça yavaş yavaş serbestlenir. Normal alyuvar olgunlaşması için gerekli günlük minimum B_{12} vitamin miktarı 1-3 mikrogramdır. Karaciğer ve diğer vücut dokularındaki normal depo, bu miktarın yaklaşık 1.000 katı kadardır. Bu yüzden olgunlaşma yetersizliği anemisinin gelişebilmesi için B_{12} vitamini emilim bozukluğunun 3-4 yıl sürmesi gerekir.

Folik Asit (Pteroyilglutamik Asit) Eksikliğine Bağlı Olgunlaşma Yetersizliği. Folik asit yeşil sebzelerde, bazı meyvelerde ve etlerde (özellikle karaciğerde) bulunur. Ancak pişirme sırasında kolayca haraplanır. Ayrıca *şupru* (sık görülen bir ince bağırsak hastalığı) gibi sindirim kanalı emilim bozukluğu olan kişilerde, hem folik asit hem de B_{12} vitamini emilimi ciddi şekilde zorlaşmıştır. Dolayısıyla, pek çok olgunlaşma yetersizliğinin nedeni, folik asit ve B_{12} vitamini emilim yetersizliğidir.

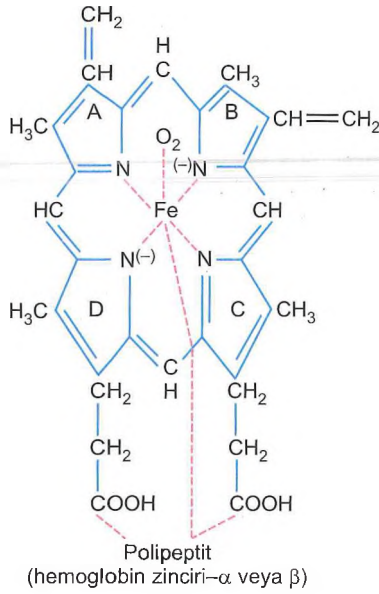
Hemoglobin Yapımı

Hemoglobin sentezi proeritroblastlarda başlar ve alyuvarların retikülosit evresinde bile devam eder. Böylece retikülositler kemik iliğinden kana geçtiklerinde olgun eritrosit haline gelene kadar az miktarda hemoglobin yapımını sürdürürler.

Şekil 32-5 hemoglobin yapımının temel kimyasal aşamalarını göstermektedir. İlk önce, (Bölüm 67'de açıklandığı gibi) Krebs metabolik döngüsünde süksinil-KoA oluşur. Süksinil-KoA, glisin ile bağlanarak pirol molekülünü oluşturur. Ardından dört pirol birleşerek protoporfirin IX'u yapar. Protoporfirin IX, demir ile birleşir ve *hem* molekülü meydana gelir. Son olarak hem molekülü, ribozomlarda sentezlenen *globin* adlı uzun polipeptit zinciri ile bağlanarak hemoglobin alt birimi olan *hemoglobin zincirini* oluşturur (Şekil 32-6). Bir hemoglobin zincirinin melokül ağırlığı yaklaşık 16.000'dir. Dört hemoglobin zinciri gevşekçe bağlanarak bütün bir hemoglobin molekülünü oluşturur.



Şekil 32-5 Hemoglobinin oluşumu.



Şekil 32-6 Hemoglobin molekülünün temel yapısı; hemoglobin molekülünü oluşturmak üzere bir araya gelen dört hem zincirinden bir tanesi görülmüyor.

Farklı hemoglobin zinciri alt birimleri arasında polipeptit kısmın amino asit içeriğine bağlı olarak bazı küçük değişiklikler bulunur. Farklı zincir tipleri, *alfa*, *beta*, *gama* ve *delta* zincirleri olarak tanımlanmıştır. Erişkin insanda en sık rastlanan hemoglobin çeşidi *hemoglobin A*; iki *alfa* zinciri ve iki *beta* zincirinin birleşmesinden oluşur. Hemoglobin A'nın molekül ağırlığı 64.458'dir.

Her hemoglobin zincirinde bir demir atomu içeren bir hem prostetik grubu ve her hemoglobin molekülünde dört hemoglobin zinciri olduğu içinde bir hemoglobin zinciri olduğu için de bir molekülünde dört demir atomu vardır. Bunların her biri bir molekül oksijen ile bağlanabilir. Böylece bir hemoglobin molekülü dört molekül oksijen (sekiz atom oksijen) taşıyabilir.

Hemoglobin molekülündeki hemoglobin zincir tipleri, hemoglobinin oksijen bağlama eğilimini belirler. Zincir anormallikleri hemoglobin molekülünün fiziksel özelliklerini değiştirebilir. Örneğin, *orak hücreli anemide*, iki beta zincirinde de belirli bir bölgedeki *glutamik asit*'in yerine *valin* amino asidi geçmiştir. Bu tip hemoglobin düşük oksijene maruz kaldığında, alyuvarın içinde uzunluğu bazen 15 mikrometreyi bulan kristaller oluşturur. Hücrelerin küçük kapillerlerden geçişi hemen hemen olanaksız hale gelir, kristallerin sivri uçları hücre zarlarını yırtarak orak hücreli anemiye yol açar.

Hemoglobinin Oksijenle Birleşmesi. Hemoglobin molekülünün en önemli özelliği oksijenle gevşek ve tersinir olarak bağlanabilmesidir. Vücutta hemoglobinin

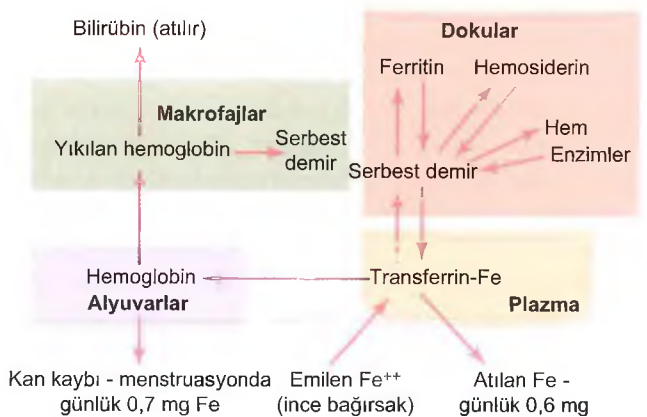
başlıca işlevi akciğerlerde oksijenle bağlanmak, oksijen gaz basıncının akciğerlerden çok düşük olduğu doku kapillerlerinde bu oksijeni bırakmaktır. Bu nedenle, oksijenle bağlanma özelliği solunum sistemi ile ilişkili olarak Bölüm 40'da tartışılmıştır.

Oksijen, hemoglobin molekülündeki demirin iki pozitif bağı ile *birleşmez*, bunun yerine demir atomunun koordinasyon bağlarından bir tanesi ile gevşekçe bağlanır. Bu bağlanma aşırı derecede zayıftır dolayısıyla birleşme kolayca tersinir. Ayrıca oksijen iyonik değil, moleküler oksijen (iki oksijen atomundan oluşur) halinde dokulara taşınır. Bağlantının zayıflığı ve kolayca tersinir olması nedeniyle, oksijen doku sıvıları içerisine de iyonik oksijen olarak değil, moleküler oksijen halinde geçer.

Demir Metabolizması

Demir, hemoglobinin yanı sıra, vücuttaki diğer temel elementlerin (örneğin, *miyoglobinin*, *sitokromlar*, *sitokrom oksidaz*, *peroksidaz*, *katalaz*) yapımı için de önemli olduğundan vücutta demirin hangi yollarla kullanıldığının anlaşılması gereklidir. Vücutta toplam demir miktarı ortalama 4-5 gramdır, bunun yaklaşık yüzde 65'i hemoglobindedir. Yaklaşık yüzde 4 kadarı miyoglobinde, yüzde 1'i hücre içi oksidasyonu kolaylaştıran çeşitli hem bileşiklerinde bulunur. Demirin yüzde 0,1'i kan plazmasındaki transferrin proteinine bağlıdır, yüzde 15-30 kadarı da retikuloendotelial sistemde ve karaciğer parankim hücrelerinde başlıca ferritin şeklinde daha sonra kullanılmak üzere depolanır.

Demirin Taşınması ve Depolanması. Demirin taşınması, depolanması ve metabolizması Şekil 32-7'de gösterilmiş ve aşağıda açıklanmıştır: Demir ince bağırsaktan emildiğinde hemen kan plazmasındaki bir beta globulin olan *apotransferrin*le birleşerek *transferrini* oluş-



Şekil 32-7 Demirin taşınması ve metabolizması.

turur ve plazmada bu şekilde taşınır. Demir transferine gevşek şekilde bağlıdır dolayısıyla vücudun her bölgesindeki her doku hücresine serbestlenebilir. Kandaki fazla demir özellikle karaciğer hepatositlerinde ve daha az oranda kemik iliğinin retiküloendotelial hücrelerinde birikir.

Hücre sitoplazmasında demir başlıca *apoferritin* proteini ile bağlanarak *ferritini* oluşturur. Apoferritinin moleküler ağırlığı yaklaşık 460.000'dir. Değişen miktarlarda demir, demir radikal kümeleri halinde bu büyük molekül ile birleşebilir, bu nedenle ferritin büyük miktarlarda ya da yalnızca küçük miktarda demir içerebilir. Ferritin şeklinde depolanan bu demire *depo demir* denir.

Depo havuzundaki demirin daha küçük miktarı *hemosiderin* adı verilen çözünmeyen şekildedir. Bu, özellikle, vücuttaki toplam demir miktarı apoferritin depo havuzu kapasitesinden fazla ise oluşur. Hemosiderin hücrelerde yığınlar halinde birikir ve mikroskopik olarak büyük partiküller şeklinde gözlenebilir. Buna karşılık ferritin partikülleri hücre sitoplazmasında genellikle sadece elektron mikroskobu ile görülebilecek kadar küçük ve dağılmıştır.

Plazma demir miktarı düşük düzeylere indiğinde, ferritin depo havuzundaki demirin bir kısmı kolayca ayrılır ve plazmada transferrin şeklinde vücudun gereksinim duyulan bölgelerine iletilir. Transferrin molekülünün kendine has bir özelliği, kemik iliğindeki eritroblastların hücre zarlarında bulunan reseptörlerle kuvvetli şekilde bağlanmasıdır. Zira bağlanan transferrin, demiri ile birlikte eritroblastların içine endositozla alınır. Burada transferrin, hem sentezinin gerçekleştiği mitokondrilere demiri doğrudan bırakır. Kanlarında yeterli transferrin olmayan kişilerde eritroblastlara demir taşınmasındaki yetersizlik ciddi *hipokromik anemiye* yol açabilir. Hipokromik anemide alyuvarların hemoglobin içeriği normalden azdır.

Alyuvarlar yaklaşık 120 günlük yaşamlarını tamamlayıp yıkıldıklarında hücrelerden serbestleşen hemoglobini monosit-makrofaj hücreleri sindirir. Burada hemoglobindeki demir ayrılır, başlıca ferritin havuzunda depolanır ve yeni hemoglobin sentezi için kullanılır.

Günlük Demir Kaybı. İnsanda her gün yaklaşık 0,6 mg demir başlıca feçes ile atılır. Kanama olduğunda kaybedilen demir miktarı artar. Kadında menstrüel kanama, ortalama 1,3 mg/gün miktarında uzun süreli demir kaybına yol açar.

Demirin Bağırsak Kanalından Emilimi

Demir ince bağırsağın her kesiminden çoğunlukla aşağıdaki mekanizma ile emilir. Karaciğer ölçülü miktarda *apotransferrin*'i safraya salgılar. Safra, safra kanalından

duodenuma akar. Duodenumda apotransferrin, serbest demirle, etteki miyogloblin ve hemoglobin gibi bazı demir bileşikleriyle bağlanır (hemoglobin ve miyogloblin diyetdeki demirin en önemli iki kaynağıdır). Bu bileşime *transferrin* denir. Transferrin bağırsak epitel hücrelerine doğru çekilir, hücre zarlarındaki reseptörlere bağlanır. Daha sonra, transferrin molekülü taşıdığı demir ile birlikte epitel hücrelerine pinositozla emilir. Oradan da bu hücrelerin altındaki kan kapillerlerine *plazma transferrini* şeklinde serbestlenir.

Bağırsaktan demir emilim hızı çok yavaştır. En yüksek hız, günde ancak bir kaç miligram'dır. Bu da, besinlerde aşırı miktarda demir olsa bile yalnızca küçük bir kısmının emildiği anlamına gelir.

Emilim Hızının Kontrolü ile Toplam Vücut Demirinin Düzenlenmesi. Vücut demir ile doymun hale geldiğinde, demir depo bölgelerindeki apoferritinin tamamı demir ile bağlıdır. Demirin bağırsaklardan emilim hızı önemli ölçüde azalır. Buna karşılık demir depoları eksildiğinde emilim hızı normalin beş katı, hatta daha fazla artar. Böylece toplam vücut demiri başlıca, emilim hızının değiştirilmesiyle düzenlenir.

Alyuvarların Yaşam Süresi Yaklaşık 120 Gündür

Alyuvarlar kemik iliğinden dolaşım sistemine geçtiğinde, yıkılmadan önce ortalama 120 gün dolaşımında kalırlar. Olgun alyuvarlarda çekirdek, mitokondri veya endoplazmik retikulum olmamasına rağmen, glikozu metabolize etmeye ve az miktarda ATP oluşturmaya yetecek kadar sitoplazmik enzim bulunur. Bu enzimler aynı zamanda: (1) hücre zarının esnekliğini korur, (2) zardan iyon taşınmasını sürdürür, (3) hücrelerin hemoglobinindeki demiri ferrik şekil yerine ferroz şekilde tutar ve (4) alyuvarlardaki proteinlerin oksidasyonunu önler. Yaşlı alyuvarlarda bu metabolik sistemlerin aktivitesi giderek azalır, yaşam süreçleri yavaşladığından hücre kolayca zedelenir.

Alyuvar zarı kolay hasarlanabilir hale geldiğinde, hücre dolaşımdaki dar bölgelerden geçerken yırtılır. Alyuvarların çoğu dalağın kırmızı pulpasından geçerken sıkışarak parçalanır. Alyuvarın 8 mikrometre çapına karşılık, dalağın kırmızı pulpa yapısal trabekülleri arasındaki boşluk 3 mikrometre genişliğindedir. Dalak çıkarıldığında dolaşan kandaki yaşlı, anormal alyuvarların sayısı belirgin olarak artar.

Hemoglobinin Yıkımı. Alyuvarlar parçalandığında ve hemoglobin açığa çıktığında, hemoglobin vücudun çeşitli kesimlerindeki makrofajlar (özellikle karaciğerdeki Kupffer hücreleri ile dalak ve kemik iliğindeki makrofajlar) tarafından hızla fagosite edilir. Sonraki birkaç saatten birkaç güne kadar makrofajlar hemoglobinden demiri ayırarak kana geri verirler. Demir transferrin halinde, alyuvar

üretimi için kemik iliğine veya ferritin şeklinde depolanmak üzere karaciğer ve diğer dokulara taşınır. Hemoglobin molekülünün porfirin kısmı makrofajlarda bir dizi değişim basamağından geçerek safra pigmenti *bilirubin'e* çevrilip kana verilir, daha sonra karaciğer yolu ile safraya serbestlenerek vücuttan atılır. Bu konu, karaciğer işlevleri ile ilgili olarak Bölüm 70'de tartışılmıştır.

Anemiler

Anemi, kandaki hemoglobinin eksikliği demektir, alyuvar sayısının çok az olması veya hücre içi hemoglobinin çok az olmasından ileri gelebilir. Bazı anemi tipleri ve fizyolojik nedenleri şunlardır:

Kan Kaybı Anemisi. Hızlı kan kaybından sonra, vücut plazmanın sıvı kısmını 1-3 gün içinde yerine koyar, fakat bu alyuvar konsantrasyonunun düşmesine neden olur. İkinci bir kanama olmazsa alyuvar konsantrasyonu 3-6 hafta içinde normale döner.

Kronik kan kaybı olan kişi sıklıkla, kaybettiği hızda hemoglobin oluşturmak için gerekli miktarda demiri bağırsaklardan absorbe edemez. Normalden küçük ve hemoglobin içeriği az alyuvarlar üretilir. Böylece Şekil 32-3'de gösterilen *mikrositik hipokromik anemi* ortaya çıkar.

Aplastik Anemi. *Kemik iliği aplazisi*, işlevsel kemik iliğinin yokluğu anlamındadır. Örneğin, kanser tedavisi için yüksek doz radyasyon veya kemoterapiye maruz kalan kişide kemik iliği kök hücreleri hasarlanabilir, bunu birkaç hafta içinde anemi izler. Böcek ilaçları veya petroldeki benzen gibi toksik kimyasalların yüksek dozları da aynı etkiye neden olabilir. Lupus eritematozus gibi otoimmün hastalıklarda, bağışıklık sistemi sağlıklı hücrelere (örneğin, kemik iliği kök hücreleri) saldırmaya başlar, bu durum aplastik anemiye yol açabilir. Aplastik anemilerin yaklaşık yarısının nedeni belli değildir, bunlara *idiyopatik aplastik anemi* denir.

Ağır aplastik anemili kişiler, kemik iliği nakli veya alyuvar sayısını geçici olarak artıran kan nakli ile tedavi edilmezlerse genellikle ölürlür.

Megaloblastik Anemi. B₁₂ vitamini, folik asit ve mide mukozasındaki intrinsek faktörle ilgili önceki tartışmalara dayanarak, bu faktörlerden birinin kaybının, kemik iliğinde eritroblast üretiminde yavaşlamaya neden olacağı kolayca anlaşılır. Sonuçta, *megaloblast* olarak adlandırılan tuhaf şekilli büyük alyuvarlar gelişir. Böylece, *pernisisyöz anemi'deki* gibi mide mukozasının atrofi veya cerrahi tam gastrektomi sonrası tüm midenin kaybı

megaloblastik anemiye yol açar. Folik asit, B₁₂ vitamini ve diğer B vitamini bileşiklerinin emiliminin azaldığı intestinal şuprulu hastalarda da sıklıkla megaloblastik anemi gelişir. Eritroblastlar normal sayıda alyuvar oluşturmak için yeterli hızda bölünemedikleri için normalden büyük, garip şekilli ve zarı dayanıksız hücreler oluşur. Bu hücreler kolaylıkla parçalanır, kişiyi yeterli miktarda alyuvara muhtaç bırakır.

Hemolitik Anemi. Birçoğu kalıtsal edinilen çeşitli alyuvar anormallikleri hücreleri dayanıksız hale getirir, hücreler kapillerlerden, özellikle dalaktan geçerken kolaylıkla parçalanır. Bazı hemolitik hastalıklarda alyuvarlar normal sayıda hatta normalden fazla üretilse bile, dayanıksız alyuvarın yaşam süresi o denli kısadır ki, hücre yıkımı üretimden daha hızlıdır ve ciddi anemi ile sonuçlanır.

Herediter sferositoz'da alyuvarlar çok küçüktür ve bikonkav disk yerine *küreseldir*. Bu hücreler sıkışma kuvvetine dayanamazlar; çünkü bikonkav disklerdeki kese benzeri, gevşek hücre zarı yapıları yoktur. Dalak pulpasından veya dar damar yataklarından geçerken hafif bir sıkışma ile bile kolaylıkla parçalanırlar.

Batı Afrika ve Amerikalı siyah ırkta yüzde 0,3-1,0 oranında bulunan *orak hücreli anemide*, hücrelerde *hemoglobin S* olarak adlandırılan anormal bir tip hemoglobin vardır. Hemoglobin S, bu bölümde daha önce açıklandığı gibi, hatalı beta zincirleri içerir. Hemoglobin S, düşük yoğunlukta oksijenle karşılaştığında, alyuvar içinde uzun kristaller halinde çöker. Kristaller hücreyi uzatarak bikonkav disk yerine orak görünümü verirler. Hemoglobin çöküntüleri hücre zarını da zedeler, hücreleri çok dayanıksız hale getirerek ciddi anemiye yol açar. Bu hastalar sıklıkla, orak hücre hastalığı "kriz"i denilen bir kısır döngüye girerler. Dokulardaki düşük oksijen basıncı oraklaşmaya neden olur, alyuvarlar parçalanır, oksijen basıncı daha da düşer, oraklaşma ve alyuvar yıkımı giderek artar. Bu süreç bir kez başladığında hızla ilerler, birkaç saat içinde alyuvarlarda ciddi azalma ve bazı vakalarda ölümle sonuçlanır.

Eritroblastozis fetaliste Rh-negatif annenin antikorları, fetüsün Rh-pozitif alyuvarlarına saldırır. Bu antikorlar, Rh-pozitif hücreleri dayanıksız hale getirerek yırtılmalarına yol açar ve bebeğin ciddi bir anemi ile doğmasına neden olur. Bu konu, Bölüm 35'de kan Rh faktörü ile ilişkili olarak tartışılmıştır. Eritroblastozis fetaliste, yıkılan hücrelerin yerine aşırı hızda alyuvar yapımı, kemik iliğinden kana büyük miktarda alyuvar erken blast şekillerinin serbestlenmesine yol açar.

Aneminin Dolaşım Sistemi İşlevine Etkileri

Bölüm 14'de tartışıldığı gibi, kanın viskozitesi, büyük ölçüde kandaki alyuvar konsantrasyonuna bağlıdır. Normalde

kanın viskozitesi suyun yaklaşık 3 katı olduğu halde, ağır anemide kan viskozitesi suyun 1,5 katına kadar düşebilir. Bu, periferik damarlarda kan akımına direnci azaltır, normalden fazla miktarda kan dokulara gider ve kalbe döner, böylece kalp debisi çok artar. Ayrıca kanda oksijen taşınmasının azalması sonucu gelişen hipoksi, perifer damarlarında gevşemeye neden olur, kalbe dönen kan miktarı daha da artar, kalp debisi normalin üç-dört katı kadar yüksek düzeylere ulaşır. Böylece aneminin önemli etkilerinden biri, *kalp debisinin ve kalbin pompalamaya bağlı iş yükünün artmasıdır*.

Anemideki kalp debisi artışı, aneminin oksijen taşımadaki azaltıcı etkisini kısmen ortadan kaldırır. Çünkü birim miktar kan az miktarda oksijen taşımaya rağmen, kan akım hızı dokulara normal miktarda oksijen sağlayacak kadar artabilir. Ancak anemili kişi egzersize başlarsa, kalp halen pompaladığından daha fazla kanı pompalayamaz. Sonuç olarak, egzersiz sırasında dokunun oksijen gereksinimi çok artacağından, ciddi doku hipoksisi gelişir ve *akut kalp yetmezliği* ile sonlanabilir.

Polisitemi

Sekonder Polisitemi. Yüksek irtifalarda olduğu gibi, havadaki oksijen azlığı veya kalp yetmezliğindeki gibi dokulara oksijen iletilmesinde yetersizlik nedeniyle dokular hipoksik hale gelirse, kan yapıcı organlar otomatik olarak daha fazla alyuvar üretirler. Bu duruma *sekonder polisitemi* denir ve alyuvar sayısı normalin yaklaşık yüzde 30 üstüne, sıklıkla 6-7 milyon/mm³'e yükselir.

Sekonder polisiteminin yaygın bir tipi *fizyolojik polisitemidir*, atmosferik oksijenin çok düşük olduğu 4.000-5.000 metre yükseklikte yaşayan yerlilerde gözlenir. Genellikle 6-7 milyon/mm³ olan kan sayısı, kişilerin yoğunluğu azalmış atmosferde günlük işlerini rahatça yapabilmelerini sağlar.

Polisitemia Vera (Eritremi). *Polisitemia vera* olarak bilinen patolojik durumda alyuvar sayısı 7-8 milyon/mm³ ve hematokrit yüzde 40-45 normal değerler yerine yüzde 60-70 olabilir. Polisitemia vera kan hücrelerini üreten hemositoblastik hücrelerde genetik bir sapma sonucu oluşur. Blast hücreler alyuvar üretimini, çok fazla hücre olduğunda bile durdurmaz. Özel bir meme hücresinin aşırı yapımına neden olan bir meme tümörüne benzer şekilde, alyuvarlar aşırı üretilmektedir. Genellikle alyuvar ve trombosit yapımı da artmıştır.

Polisitemia vera'da yalnız hematokrit artmaz, toplam kan hacmi de artar, bazı durumlarda normalin iki katına çıkar. Sonuç olarak, damar sisteminin tümü aşırı miktarda dolar. Kapillerlerin çoğu akışkanlığı az kan-

la tıkalı hale gelir. Normalde kanın viskozitesi suyun yaklaşık 3 katı iken, polisitemia vera'da bazen 10 katına ulaşır.

Polisiteminin Dolaşım Sistemi İşlevine Etkisi

Polisitemide kan viskozitesi büyük ölçüde arttığından, perifer damarlarda kan akışı genellikle çok yavaşlar. Bölüm 20'de kalbe kan dönüşünü düzenleyen faktörlerle ilişkili olarak tartışıldığı gibi, viskozite artışı kalbe venöz dönüş hızını azaltır. Buna karşılık, polisitemide kan hacmi büyük oranda artmıştır, bu venöz dönüşü artırır. Gerçekte, polisitemide kalp debisi normalden çok fazla değişim göstermez, çünkü bu iki faktör az veya çok birbirini dengeler.

Polisitemili kişilerin üçte birinde arter basıncının yükselmiş olmasına rağmen çoğunda normaldir. Bu, artmış kan viskozitesinin perifer direncini artırıcı ve dolayısıyla arter basıncını artırıcı etkisinin, kan basıncı düzenleyici mekanizmalarla engellendiği anlamına gelir. Ancak, belirli sınırların dışında bu düzenleme mekanizmaları yeterli olmaz ve hipertansiyon gelişir.

Cilt rengi, büyük oranda derideki subpapiller venöz pleksusta bulunan kan miktarına bağlıdır. Polisitemia vera'da bu pleksustaki kan miktarı çok artmıştır. Ayrıca venöz pleksusa girmeden önce, kan, deri kapillerlerinden yavaş geçtiği için, normalden daha fazla miktarda hemoglobin deoksijene olur. Deoksijene hemoglobinin mavi rengi, oksijene hemoglobinin kırmızı rengini maskeleyer. Bu yüzden polisitemia vera'lı kişinin cilt rengi, hafif mavimsi kırmızı (siyanotik) görünümündür.

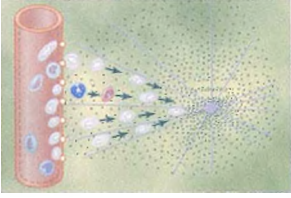
Kaynaklar

- Alayash AI: Oxygen therapeutics: can we tame haemoglobin? Nat Rev Drug Discov 3:152, 2004.
- Alleyne M, Horne MK, Miller JL: Individualized treatment for iron-deficiency anemia in adults, Am J Med 121:943, 2008.
- Claster S, Vichinsky EP: Managing sickle cell disease, BMJ 327:1151, 2003.
- de Montalembert M: Management of sickle cell disease, BMJ. 337:a1397, 2008.
- Elliott S, Pham E, Macdougall IC: Erythropoietins: a common mechanism of action, Exp Hematol 36:1573, 2008.
- Fandrey J: Oxygen-dependent and tissue-specific regulation of erythropoietin gene expression, Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 286:R977, 2004.
- Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC: Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism, Cell 117:285, 2004.
- Kato GJ, Gladwin MT: Evolution of novel small-molecule therapeutics targeting sickle cell vasculopathy, JAMA 300:2638, 2008.
- Lappin T: The cellular biology of erythropoietin receptors, Oncologist 8(Suppl 1):15, 2003.
- Maxwell P: HIF-1: an oxygen response system with special relevance to the kidney, J Am Soc Nephrol 14:2712, 2003.
- Metcalfe D: Hematopoietic cytokines, Blood 111:485, 2008.
- Nangaku M, Eckardt KU: Hypoxia and the HIF system in kidney disease, J Mol Med 85:1325, 2007.

Percy MJ, Rumi E: Genetic origins and clinical phenotype of familial and acquired erythrocytosis and thrombocytosis, *Am J Hematol* 84:46, 2009.
Pietrangelo A: Hereditary hemochromatosis—a new look at an old disease, *N Engl J Med* 350:2383, 2004.

Platt OS: Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia, *N Engl J Med* 27;358:1362, 2008.

Vücudun Enfeksiyona Direnci: I. Lökositler, Granülositler, Monosit-Makrofaj Sistemi ve İnflamasyon



Vücudumuz bakteri, virüs, mantar ve parazitlere karşı her zaman açıktır, bunların hepsi normalde deride, ağızda, solunum yollarında, sindirim kanalında, gözleri döşeyen zarlarda ve hatta

üriner kanalda değişen miktarlarda bulunur. Bu enfeksiyon etkenlerinin çoğu, eğer daha derin dokulara yayılırsa, fizyolojik işlevlerin ciddi olarak bozulmasına ve hatta ölüme yol açar. Ayrıca normalde var olanlara ek olarak, yüksek oranda enfeksiyöz olan diğer bakteri ve virüslerle zaman zaman karşılaşırız ve bunlar pnömoni, streptokok enfeksiyonu ve tifoid ateş gibi öldürücü hastalıklara neden olabilir.

Vücudumuz, farklı enfeksiyöz ve toksik ajanlarla savaşmak için özel bir sisteme sahiptir. Bu sistem kanda ki lökositler (akyuvarlar) ve lökositlerden kaynaklanan doku hücrelerinden oluşmuştur. Bu hücreler birarada çalışarak, iki yolla hastalıkları önlerler: (1) Yayılımcı bakteri veya virüsleri *fagositoz* ile harap ederek ve (2) yayılımcıyı hasarlayan ya da etkisizleştiren *antikorlar* ve *duyarlı lenfositler* oluşturarak. Bu bölüm, bu yöntemlerden ilkinin içermektedir. Bölüm 34 ise, ikincisi ile ilgilidir.

Lökositler (Akyuvarlar)

Akyuvarlar olarak da adlandırılan lökositler vücudun savunma sisteminin *hareketli birimleridir*. Kısım kemik iliğinde (*granülositler*, *monositler* ve az sayıda *lenfositler*) ve kısmen de lenf dokusunda (*lenfositler* ve *plazma hücreleri*) oluşurlar. Oluştuktan sonra, kan ile gereksinim duyulan farklı vücut bölgelerine taşınırlar.

Akyuvarların gerçek önemleri çoğunun özellikle ciddi enfeksiyon ve inflamasyon bölgelerine taşınmalarından, böylece enfeksiyon etkenlerine karşı hızlı ve güçlü bir savunma sağlarlar. Daha sonra göreceğimiz gibi, granülositler ve monositler yabancı yayılımcıyı "arayıp bulma ve tahrip etme" özel yeteneğine sahiptir.

Lökositlerin Genel Özellikleri

Akyuvar Tipleri. Kanda normalde altı çeşit akyuvar bulunur. Bunlar *polimorfonükleer nötrofiller*, *polimorfonükleer eozinofiller*, *polimorfonükleer bazofiller*, *monositler*, *lenfositler* ve seyrek olarak da *plazma hücreleridir*. Ayrıca çok sayıda *trombosit* bulunur; bunlar kemik iliğinde bulunan ve akyuvarlara benzeyen bir başka hücre tipi olan *megakaryositlerin* parçalarıdır. İlk üç tip hücre çok parçalı çekirdekli hücrelerdir. Şekil 33-1'de 7, 10 ve 12 numaralar ile gösterildiği gibi hepsi granüllü görünümü oldukları için *granülosit* olarak veya klinik terminolojide çok çekirdekli oldukları için "poli" diye adlandırılırlar.

Granülositler ve monositler yayılımcı organizmayı esas olarak sindirerek (yani *fagositoz* ile) vücudu korurlar. Lenfosit ve plazma hücrelerinin işlevi ise temelde bağışıklık sistemi ile ilişkilidir ve bu konu Bölüm 34'de tartışılmıştır. Son olarak, trombositlerin işlevi kanın pıhtılaşma mekanizmasını aktive etmektir; bu da Bölüm 36'da tartışılmıştır.

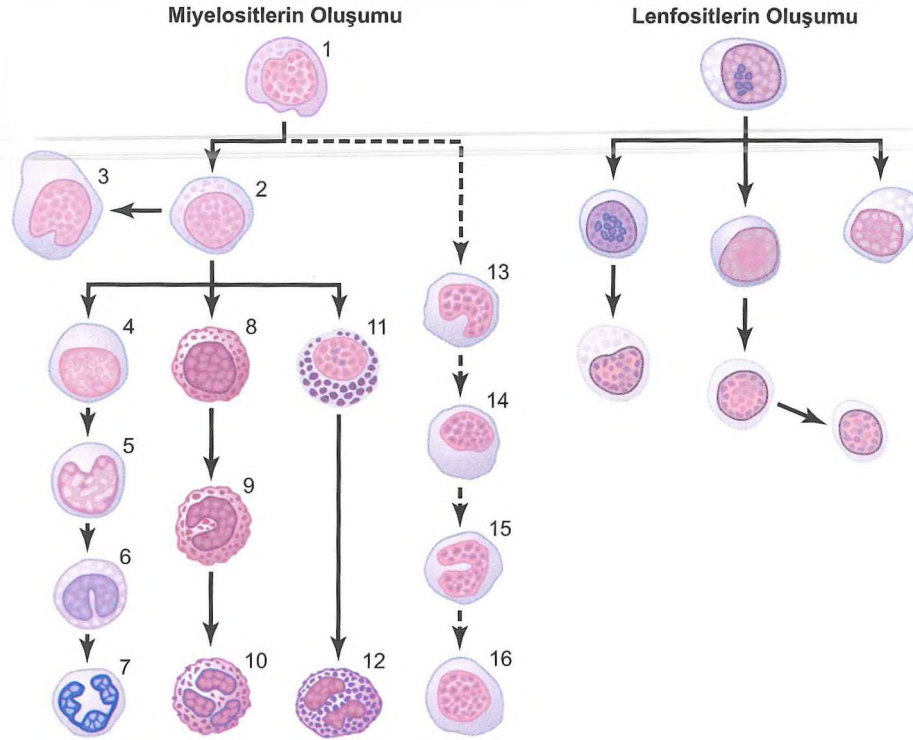
Kandaki Çeşitli Akyuvarların Konsantrasyonları. Erişkin insanda *mikrolitre* kanda 7.000 kadar akyuvar vardır (5 milyon akyuvara karşılık). Tüm akyuvarların farklı hücre tiplerinin normal oranları yaklaşık olarak şöyledir:

Polimorfonükleer nötrofiller	%62,0
Polimorfonükleer eozinofiller	%2,3
Polimorfonükleer bazofiller	%0,4
Monositler	%5,3
Lenfositler	%30,0

Yalnızca hücre parçacıkları olan trombositlerin sayıları milimetre küp kanda normalde 300.000 kadardır.

Akyuvarların Oluşumu

Pluripotent hematopoietik kök hücrenin, yönlendirilmiş kök hücrelerin farklı tiplerine doğru erken farklılaşması önceki bölümde Şekil 32-2'de gösterilmiştir. Bu



Şekil 33-1 Akyuvarların oluşumu. Miyeloid serideki farklı hücreler. 1, miyeloblast; 2, promiyelosit; 3, megakaryosit; 4, nötrofil miyelosit; 5, genç nötrofil metamiyelosit; 6, "çomak" nötrofil metamiyelosit; 7, polimorfonükleer nötrofil; 8, eozinofil miyelosit; 9, eozinofil metamiyelosit; 10, polimorfonükleer eozinofil; 11, bazofil miyelosit; 12, polimorfonükleer bazofil; 13-16, monosit oluşum evreleri.

hücrelerden, alyuvar yapımı için yönlendirilmeden başka *akyuvar* oluşumu için iki ana seri, miyelositik ve lenfositik seriler de oluşur. Şekil 33-1'in sol tarafında miyeloblasttan başlayarak *miyelositik seri* ve sağ tarafında da lenfoblasttan başlayarak *lenfositik seri* görülmektedir.

Granülositler ve monositler yalnız kemik iliğinde oluşur. Lenfositler ve plazma hücreleri esas olarak çeşitli lenfoid dokularda-özellikle lenf bezleri, dalak, timus, tonsiller ve vücudun çeşitli yerlerindeki lenfoid dokularda, örneğin kemik iliğinde ve bağırsak duvarı epiteli altında uzanan Peyer plaklarında, üretilirler.

Kemik iliğinde oluşan akyuvarlar, dolaşım sisteminde gerek duyuluncaya kadar, ilikte depolanırlar. Ardından, gereksinim olduğunda çeşitli faktörler bunların serbestlenmesine yol açar (bu faktörler daha sonra tartışılacaktır). Normalde tüm kanda dolaşanın üç katı kadar akyuvar ilikte depolanır. Bu miktar, bu hücrelerin yaklaşık altı günlük kaynağını sağlar.

Geçici olarak kanda taşınan az sayıda lenfosit dışında lenfositlerin çok büyük kısmı lenfoid dokunun çeşitli bölgelerinde depolanır.

Şekil 33-1'de görüldüğü gibi, megakaryositler (3 numaralı hücre) de kemik iliğinde oluşur. Bu megakaryositler kemik iliğinde parçalanır, *trombosit* olarak bilinen küçük parçaları kana geçer. Bunlar kan pıhtılaşmasını başlatmada çok önemlidirler.

Akyuvarların Yaşam Süresi

Granülositlerin ömrü kemik iliğinden serbestlendikten sonra normalde dolaşım kanında 4-8 saat ve gereksinim duyulan dokularda da 4-5 gündür. Ciddi doku enfeksiyonlarında, bu toplam yaşam süresi genellikle birkaç saate kadar düşer; çünkü granülositler daha hızlı enfekte bölgeye gider, işlevlerini yerine getirir ve süreç içinde kendi kendilerini tahrip ederler.

Monositlerin geçiş zamanı da kısadır, kapiller zarlarından dokulara geçmeden önce 10-20 saat kadar dolaşımda kalırlar. Dokularda şişerek genişlerler, *doku makrofajları* haline gelmeye başlarlar ve fagositik işlevleri sırasında yıkılmadıkça aylarca bu şekilde yaşayabilirler. Daha sonra ayrıntılı olarak tartışılacak olan bu doku makrofajları, *doku makrofaj sisteminin* temelini oluşturarak dokularda enfeksiyonlara karşı sürekli bir savunma sağlarlar.

Lenfositler, lenf düğümleri ve diğer lenfoid dokulardan lenfatik drenaj ile sürekli olarak dolaşıma katılırlar. Birkaç saat sonra, kandan diyapedez ile dokulara geçerler. Daha sonra tekrar lenfe girerler ve kana geri dönerler; bu süreç tekrar tekrar devam eder, böylece tüm vücutta lenfositlerin sürekli dolaşımı vardır. Lenfositlerin yaşam süresi, vücudun bu hücrelere gereksinimine göre haftalar veya aylar olabilir.

Kandaki trombositler yaklaşık her on günde bir değişir. Bir başka deyişle, her gün, kanın her mikrolitresi için yaklaşık 30.000 trombosit oluşur.

Enfeksiyonlara Karşı Korunmada Nötrofiller ve Makrofajlar

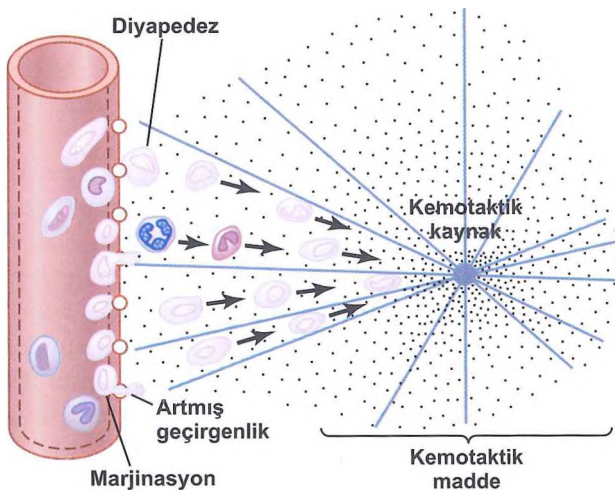
Yayılımcı bakteriler, virüsler ve diğer hasar verici etkenlere saldırıp tahrip edenler esas olarak nötrofiller ve doku makrofajlarıdır. Nötrofiller, bakterilere dolaşan kanda bile saldırıp onları tahrip edebilen olgun hücrelerdir. Diğer yandan, doku makrofajları yaşamlarına, enfeksiyon etkenleri ile savaşma yetenekleri kısıtlı, henüz tam gelişmemiş kan monositleri şeklinde başlarlar. Ancak dokulara geçtiklerinde şişmeye başlarlar; bazen çapları beş misli artarak 60-80 mikrometreye kadar ulaşır, çıplak gözle rahatlıkla görülebilirler. Artık bu hücrelere *makrofaj* denir ve hastalık etkenleri ile savaşma yetenekleri fazladır.

Akyuvarlar Doku Aralıklarına Diyapedez ile Girer.

Nötrofiller ve monositler kan kapillerlerinin porlarından sıkışarak *diyapedez* ile geçebilirler. Por hücre büyüklüğünden çok küçük olsa da başlangıçta hücrenin küçük bir kısmı pordan kayar ve Şekil 33-2 ve Şekil 33-6'da görüldüğü gibi, kayan kısım aniden porun genişliğine uyacak kadar sıkışır.

Akyuvarlar Doku Aralıklarında Ameboid Hareketle İlerlerler. Bölüm 2'de açıklandığı gibi, nötrofil ve makrofajlar doku aralarında ameboid hareketle ilerleyebilirler. Bazı hücreler, her dakika kendi uzunlukları kadar bir mesafede, 40 µm/dak yükseklikte bir hızda hareket ederler.

Akyuvarlar Doku Alanlarına Kemotaksis ile Çekilir. Dokudaki çok çeşitli kimyasal madde hem nötrofillerin hem de makrofajların bu kimyasal maddenin kaynağına doğru hareketine neden olurlar. Şekil 33-2'de



Şekil 33-2 Nötrofillerin *diyapedez* ile kapiller porlarından ve *kemotaksis* ile hasarlı doku alanına doğru hareketi.

görülen bu olay *kemotaksis* olarak bilinir. Dokuda inflamasyon olduğunda, inflamasyonlu alana doğru kemotaksise neden olan en az bir düzine farklı ürün ortaya çıkar. Bunlar (1) bazı bakteri veya virüs kaynaklı toksinler, (2) inflamasyonlu dokunun kendisinden açığa çıkan dejeneratif ürünler, (3) inflamasyonlu dokuda aktive olan "kompleman kompleksi"nin çeşitli tepkime ürünleri (Bölüm 34'de tartışılmıştır) ve (4) inflamasyonlu alanda plazma pıhtılaşmasının neden olduğu çeşitli tepkime ürünleri ve diğer maddelerdir.

Şekil 33-2'de görüldüğü gibi, kemotaksis, kemotaktik maddenin konsantrasyon farkına bağlıdır. Konsantrasyon, kaynağın yakınında en fazladır ve akyuvarların tek yönlü hareketini yönlendirir. Kemotaksis inflamasyonlu dokudan 100 mikrometre uzağa kadar etkindir. Hemen hiçbir doku kapillerlerden 50 mikrometreden daha uzakta olmadığı için, kemotaktik sinyal kapillerlerden inflamasyonlu alana doğru kalabalık bir akyuvar kitlesini rahatlıkla hareket ettirebilir.

Fagositoz

Nötrofil ve makrofajların en önemli işlevleri olan *fagositoz*, saldırgan etkenin hücresel sindirimi demektir. Fagositler, fagosit edilecek maddelerde seçici olmalıdır, aksi takdirde vücudun normal yapıları ve hücreleri de sindirilebilir. Fagositozun olup olmaması özellikle üç seçici işleme dayanır.

İlki, vücudun doğal yapılarının pek çoğu fagositoza dirençli olan pürüzsüz yüzeylere sahip olmasıdır. Fakat yüzey pürüzlü hale gelirse, fagositoz olasılığı artar.

İkincisi, vücudun doğal yapılarının çoğu, fagositleri iten koruyucu, protein kılıflara sahip olmasıdır. Tersine, ölü dokuların ve yabancı parçacıkların çoğunda genellikle koruyucu kılıf yoktur, bu da onları fagositoz için uygun hale getirir.

Üçüncü olarak, vücudun bağışıklık sistemi (Bölüm 34'de ayrıntısıyla tartışılmıştır), bakteri gibi enfeksiyöz etkenlere karşı *antikorlar* geliştirir. Ardından antikorlar bakteri zarlarına tutunarak bakteriyi fagositoz için duyarlı hale getirir. Bunun için, antikor molekülü gelecek bölümde tartışılan bağışıklık sisteminin bir parçası olan *kompleman şelalesinin* C3 ürünü ile de birleşir. Daha sonra, C3 molekülü fagosit zarındaki reseptörlere tutunur ve böylece fagositoz başlar. Bu seçme ve fagositoz sürecine *opsonizasyon* denir.

Nötrofiller Tarafından Fagositoz. Dokulara giren nötrofiller, olgun hücreler oldukları için hemen fagositoza başlayabilirler. Fagosit edilecek parçacığa yaklaşıncaya nötrofil önce parçacığa tutunur, sonra parçacık çevresinde her yöne doğru yalancı ayaklar uzatır. Karşılıklı gelen yalancı ayaklar birbiri ile kaynaşır. Böylece, içinde fagosit edilecek parçacığı bulunduran kapalı bir bölme yaratır. Ardından bu bölme sitoplazma boşluğunun içine doğru çöker ve hücre zarından ayrılarak si-

toplazma içinde serbestçe yüzen *fagositik vezikülü* (*fagozom* da denir) oluşturur. Tek bir nötrofil, kendisi inaktive olup ölmeden önce genellikle 3-20 bakteriyi fagosite edebilir.

Makrofajlar Tarafından Fagositoz. Makrofajlar, kandan dokulara giren monositlerin son basamak ürünüdür. Bölüm 34'de belirtildiği gibi bağışıklık sistemi tarafından aktive edildiklerinde, nötrofillerden çok daha güçlü fagositoz yapabilirler, sıklıkla 100 bakteriyi fagosite edebilecek yetenektedirler. Nötrofiller, bakterilerden daha büyük parçacıkları fagosite edemezken, bunlar çok daha büyük parçacıkları örneğin, tüm bir alyuvarı veya bazen sıtma parazitlerini bile yutabilirler. Ayrıca makrofajlar, parçacıkları sindirdikten sonra, artık ürünlerini atabilir ve çoğunlukla daha aylarca yaşayabilir ve işlevlerini sürdürebilirler.

Parçacıkların Çoğu Fagosite Edildikten Sonra Hücreiç Enzimler Tarafından Sindirilir. Yabancı bir parçacık fagosite edildiğinde, nötrofil ve makrofajlardaki lizozomlar ve diğer sitoplazmik granüller derhal fagositik vezikül ile temasa geçerler ve zarları kaynaşarak, çeşitli sindirim enzimlerini ve bakterisidal etkenleri vezikül içine boşaltırlar. Böylece fagositik vezikül *sindirim vezikülü* haline gelir ve derhal fagosite edilen parçacığın sindirimi başlar.

Nötrofiller ve makrofajlar, özellikle bakterileri ve diğer yabancı proteinleri sindirmeye yarayan *proteolitik enzimler* ile dolu bol miktarda lizozoma sahiptir. Makrofajların lizozomları (ancak nötrofillerinki değil), tüberküloz basili gibi bazı bakterilerde bulunan kalın lipit zarları sindiren fazla miktarda *lipazlar* da içerirler.

Nötrofiller ve Makrofajlar Bakterileri Öldürebilirler. Yutulan bakterilerin fagozomlarda sindirimine ek olarak, nötrofiller ve makrofajlar lizozomal enzimler yetersiz kalsa bile, birçok bakteriyi öldüren *bakterisidal ajanlara* da sahiptirler. Bu özellikle sindirim enzimleri ile yıkımlarını önleyen koruyucu kılıflar veya diğer faktörlere sahip bazı bakteriler için önemlidir. Öldürücü etkinin çoğu, fagozom zarlarındaki enzimler veya *peroksizom* diye adlandırılan özel organeller tarafından oluşturulan çeşitli güçlü *okside edici ajanlardan* ileri gelir. Bu okside edici ajanlar az miktarları bile birçok bakteri için öldürücü olan büyük miktarda *süperoksit* (O_2^-), *hidrojen peroksit* (H_2O_2) ve *hidroksil iyonlarını* (OH^-) içerirler. Ayrıca lizozomal enzimlerden bir tanesi olan miyeloperoksidaz, H_2O_2 ile klorür iyonları arasındaki reaksiyonu katalize ederek aşırı derecede bakterisidal olan hipoklorit oluşumunu sağlar.

Bazı bakteriler, özellikle tüberküloz basili, lizozomal sindirime dirençli kılıfa sahiptir ve bazen de nötrofil ve makrofajların öldürücü etkilerine dirençli maddeler salgırlar. Bu çeşit bakteriler, tüberküloz örneğinde olduğu gibi çeşitli kronik hastalıklara neden olurlar.

Monosit-Makrofaj Hücre Sistemi (Retiküloendotelial Sistem)

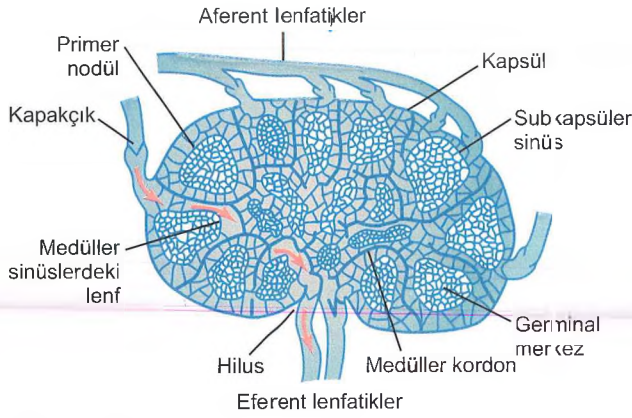
Yukarıdaki paragraflarda, makrofajları dokular arasında gezebilmeye yeteneği olan, hareketli hücreler olarak tanımladık. Ancak monositlerin çok büyük bir kısmı da, dokuya geçtikten ve makrofaj haline geldikten sonra dokulara tutunmaya başlar ve özel koruyucu işlevlerini sergilemek üzere çağrılıncaya kadar aylarca hatta yıllarca tutunmuş olarak kalırlar. Bunlar da, büyük miktarda bakteri, virüs, ölü doku ve dokudaki diğer yabancı parçacıkları hareketli makrofajlarla aynı oranda fagosite etme yeteneğindedirler. Uygun şekilde uyarıldıklarında, bağlı konumlarından ayrılırlar ve tekrar hareketli makrofajlar haline gelerek, kemotaksise ve inflamatuvar süreç ile ilgili diğer uyarılara cevap verirler. Böylece, vücudun tüm doku bölgeleri geniş bir yayılımı olan "monosit-makrofaj sistemi"ne sahip olur.

Monositler, hareketli makrofajlar, sabit doku makrofajları ve kemik iliği, dalak ve lenf düğümlerindeki az sayıda özelleşmiş endotel hücrelerinin hepsine birden *retiküloendotelial sistem* denir. Ancak bu hücrelerin hepsi veya hemen hemen hepsi monositik kök hücrelerden kaynaklanmıştır ve retiküloendotelial sistem, monosit-makrofaj sistem ile eşanlamlıdır. *Retiküloendotelial sistem* terimi tıp literatüründe *monosit-makrofaj sisteminden* daha iyi bilindiği için, tüm dokularda, fakat özellikle tahrip edilmesi gereken fazla miktarda parçacık, toksin veya istenmeyen diğer maddelerin bulunduğu doku bölgelerinde bulunan, yaygın fagositik sistem olarak hatırlanmalıdır.

Deri ve Derialtı Dokulardaki Doku Makrofajları (Histiositler). Normalde deri, enfeksiyon etkenlerine dayanıklı olmasına karşın, zedelendiğinde bu durum bozulur. Deri altı dokularda enfeksiyon başladığı ve yerel inflamasyon ortaya çıktığında yerel doku makrofajları in situ bölünebilir ve daha çok makrofaj oluştururlar. Daha sonra, önceden anlatıldığı şekilde enfeksiyon etkenlerine tutunarak, tahrip edici normal işlevlerini sergilerler.

Lenf Düğümlerindeki Makrofajlar. Dokulara giren, bakteri gibi parçalı oluşumların hiçbirisi kapiller zarlardan kana doğrudan emilemez. Bunun yerine, parçacıklar dokuda yerel olarak tahrip edilmezse lenfe girer ve lenf damarları yolu ile lenfatik akım boyunca aralıklı yerleşmiş bulunan lenf düğümlerine doğru taşınırlar. Yabancı parçacıklar lenf düğümlerinde sinüslerin ağısı yapısında bulunan *doku makrofajları* tarafından tutulurlar.

Şekil 33-3 lenf düğümünün genel yapısını göstermektedir. Lenf, lenf düğümünün kapsülünden *aferent lenfatiklerle* girer; ardından *düğümün medüller sinüslerine*



Şekil 33-3 Bir lenf düğümünün işlevsel şeması (Ham: Histology. Philadelphia, J-B Lippincott Company, 1969 ve Cartner LP, Hiatt JL: Color Textbook of Histology, Philadelphia Wb Saunders, 2001'den alınarak yeniden çizilmiştir.)

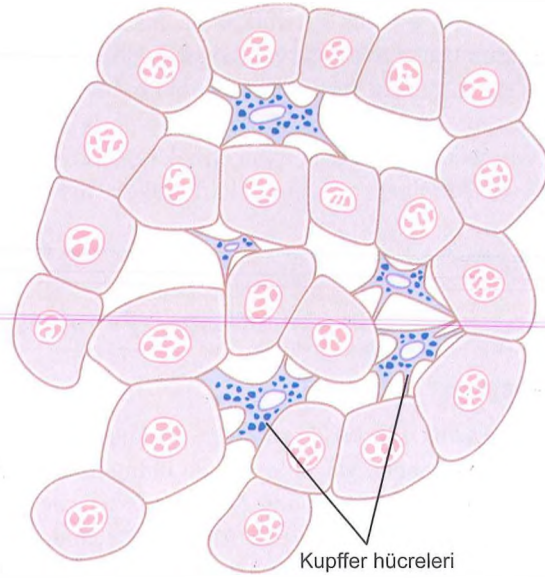
doğru akar ve son olarak *hilustan* geçerek *eferent lenfatiklere* girer, sonuçta venöz kana boşalır.

Lenf sinüsleri çok sayıda makrofaj ile kaplıdır ve eğer herhangi bir parçacık lenf yoluyla sinüslere girerse makrofajlar onu fagosite eder ve vücuda yayılımını önler.

Akciğerlerdeki Alveol Makrofajları. Yayılımcı organizmaların vücuda sıklıkla girdiği bir diğer yol da akciğerlerdir. Alveol duvarının yapısında çok sayıda doku makrofajı bulunur. Bunlar alveollere tutunmaya başlayan parçacıkları fagosite edebilirler. Eğer bunlar sindirilebilirse, makrofajlar bunları sindirir ve sindirim ürünlerini lenfe serbestlerler. Eğer parçacık, yavaşça eritilene kadar -eğer mümkünse- makrofajlar parçacık etrafında sıklıkla bir "dev hücre" kapsülü oluştururlar. Bu tarz kapsüller sıklıkla tüberküloz basili, silisyum toz parçacıkları ve hatta karbon parçacıkları etrafında oluşur.

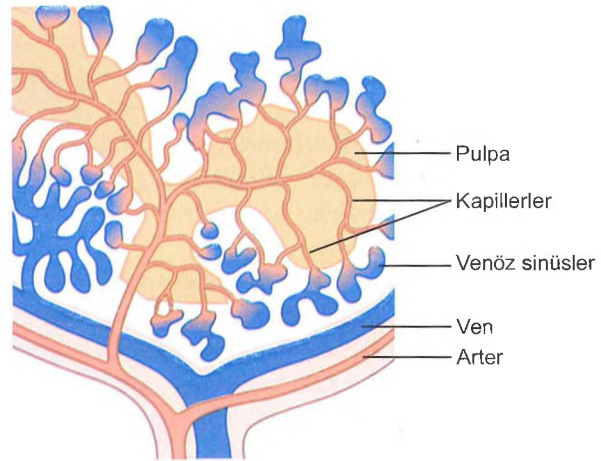
Karaciğer Sinüzoidlerindeki Makrofajlar (Kupffer Hücreleri). Bakterilerin vücuda yayılmasında bir diğer yol da sindirim kanalıdır. Sindirilen besinlerdeki çok sayıda bakteri sıklıkla sindirim sistemi mukozasından portal kana girer. Bu kan, genel dolaşıma katılmadan önce, karaciğer sinüzoidlerinden geçer. Sinüzoidler Şekil 33-4'de görüldüğü gibi *Kupffer hücreleri* denilen doku makrofajları ile kaplıdır. Bu hücreler o denli etkin bir parçacık süzme sistemi oluştururlar ki, sindirim kanalındaki bakterilerin hemen hemen hiç biri portal kandan genel sistemik dolaşıma geçemez. Gerçekten de, Kupffer hücrelerinin yaptığı fagositozun hareketli resimleri bir bakterinin, 1/100 saniyeden daha kısa süre içinde fagosite olduğunu göstermektedir.

Dalak ve Kemik İliği Makrofajları. Eğer yayılımcı organizma genel dolaşıma girmeyi başarır, burada doku makrofaj sistemi savunmasının diğer savunma hatları, özellikle dalak ve kemik iliği makrofajları ile karşılaşır. Her iki dokuda da makrofajlar bu iki organın retiküler ağına tutunmuşlardır ve yabancı parçacıklarla temasa geçtiklerinde onları fagosite ederler.



Şekil 33-4 Karaciğer sinüzoidlerini döşeyen Kupffer hücrelerinin çini mürekkebi partiküllerini fagosite edişleri görülmektedir. (Copenhaver ve ark. Baileys Textbook of Histology. Baltimore, Williams & Wilkins 1971'den alınarak yeniden çizilmiştir.)

Dalak, doku aralıklarında lenf yerine kanın akması dışında lenf düğümlerine benzer. Şekil 33-5 dalak dokusunun küçük periferik bir parçasını göstermektedir. Küçük bir arterin dalak kapsülünden geçerek *dalak pulpasına* girdiğine ve küçük kapillerlerde sonlandığına dikkat ediniz. Kapillerler ileri derecede porludur; tüm kanın kapillerlerden *kırmızı pulpa kordonlarına* geçmesine izin verirler. Kan daha sonra bu kordonların trabekül ağından sıkışarak geçer ve sonuçta *venöz sinüslerin* endotel



Şekil 33-5 Dalağın işlevsel yapıları (Bloom ve Fawcett A Textbook of Histology. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1975'den değiştirilerek alınmıştır.)

duvarlarından geçerek sistemik dolaşıma döner. Kırmızı pulpanın trabeküllerinde çok sayıda makrofaj bulunur. Venöz sinüslerde de yine makrofaj boldur. Kanın, kırmızı pulpa kordonları arasındaki bu özgün geçişi, özellikle yaşlı ve anormal alyuvarlar dahil olmak üzere kandaki istenmeyen artıkların fagositozu için mükemmel bir olanak sağlar.

İnflamasyon: Nötrofil ve Makrofajların Rolü

İnflamasyon

Bakteri, travma, kimyasal maddeler, sıcaklık ve herhangi diğer bir olay nedeniyle, doku hasarı olduğunda, hasarlı dokudan çok sayıda madde serbestlenir ve çevredeki hasarlanmamış dokuda çarpıcı ikincil değişikliklere neden olur. Tüm bu doku değişiklikleri kompleksine *inflamasyon* denir.

İnflamasyonun özellikleri: (1) yerel kan damarlarında vazodilatasyona bağlı yerel kan akımı artışı, (2) kapiller geçirgenliğin artması ile büyük miktarda sıvının interstisyel aralığa sızması, (3) interstisyel aralıktaki sıvının kapillerlerden sızan fazla miktardaki fibrinojen ve diğer proteinler nedeniyle sıklıkla pıhtılaşması, (4) çok sayıda granülosit ve monositin dokuya göçü ve (5) doku hücrelerinin şişmesidir. Bu tepkimelere neden olan birçok doku ürünlerinden bazıları *histamin*, *bradikinin*, *serotonin*, *prostaglandinler*, *kompleman sisteminin çeşitli farklı reaksiyon ürünleri* (Bölüm 34'de tanımlanmıştır), *kan pıhtılaşma sisteminin reaksiyon ürünleri* ve duyarlı T hücreleri (Bölüm 34'de tartışıldığı gibi bağışıklık sisteminin bir kısmını oluşturur) tarafından salınan *lenfokin* diye adlandırılan çeşitli maddelerdir. Bu maddelerin çoğu, makrofaj sistemini kuvvetle aktive eder ve birkaç saat içinde, makrofajlar zarar görmüş dokuyu ortadan kaldırmaya başlar. Ancak, bazen makrofajlar halen canlı olan doku hücrelerine de zarar verirler.

İnflamasyonun "Duvar Örne" Etkisi. İnflamasyonun ilk sonuçlarından birisi, hasarlı alan ile diğer doku arasında "duvar örme"dir. İnflamasyonlu alandaki doku aralıkları ve lenfatikler fibrinojen pıhtısı ile engellenir ve bir süre sonra sıvı aralıklardan güçlükle akar. Bu duvar örme olayı bakteri veya toksik ürünlerin yayılımını geciktirir.

İnflamatuvar olayın şiddeti genellikle doku hasarının derecesi ile orantılıdır. Örneğin, *stafilokoklar* dokulara yayıldığında aşırı derecede öldürücü hücrel toksinler serbestlerler. Sonuçta inflamasyon hızlı, aslında stafilokokun kendisinin çoğalma ve yayılma hızından çok daha hızlı gelişir. Bu nedenle, yerel stafilokok enfeksiyonlarında duvar hızla örülür ve vücuda yayılımı engellenir. Buna karşılık, streptokoklar böyle şiddetli yerel doku hasarına neden olmazlar. Bu nedenle, duvar örme olayı saatleri

aşan sürelerde yavaş gelişirken, streptokoklar çoğalır ve yayılır. Sonuç olarak, stafilokoklar dokularda daha hasar verici oldukları halde streptokokların vücuda yayılımı ve ölüme yol açma eğilimleri çok daha fazladır.

İnflamasyon Sırasında Makrofaj ve Nötrofillerin Yanıtları

Enfeksiyona Karşı İlk Savunma Hattı Doku Makrofajıdır. İnflamasyon başladıktan sonra, dakikalar içinde dokuda var olan makrofajlar deri altı dokularındaki histiositler, akciğerdeki alveol makrofajları beyindeki mikrogliyal ve diğerleri hemen fagositik etkinliklerine başlarlar. İnflamasyon veya enfeksiyon ürünleri ile uyarıldıklarında ilk etki bu hücrelerin hızla genişlemeleridir. Daha sonra, önceden sabit olan makrofajların çoğu bağlarından ayrılarak hareketli hale gelirler ve ilk birkaç saat içinde enfeksiyona karşı ilk savunma hattını oluştururlar. Bu erken hareketlenen makrofajların sayıları genellikle çok fazla değildir, fakat yaşam kurtarıcıdır.

İnflamasyon Alanına Nötrofil Yayılımı İkinci Savunma Hattıdır. İnflamasyon başladıktan sonraki ilk saat içinde veya daha sonra çok sayıda nötrofil kandan inflamasyon alanına doğru yayılmaya başlar. Bu, inflamasyon dokusunda oluşan inflamatuvar sitokinler (örneğin TNE, IL-1) ve diğer biyokimyasal ürünlerin aşağıda sıralanan reaksiyonları tetiklemesi ile gerçekleşir:

1. Kapiller ve venüllerin endotel hücre yüzeyinde *selektinler* ve *hücrelerarası adezyon molekülü 1'in* (ICAM-1) ekspresyonunda artışa yol açarlar. Bu adezyon molekülleri nötrofil üzerindeki tamamlayıcı *integrin* molekülleri ile reaksiyona girerek nötrofillerin inflamasyon alanındaki kapiller ve venül duvarına yapışmasını sağlar. *Marjinasyon* adı verilen bu etki Şekil 33-2'de ve Şekil 33-6'da daha ayrıntılı olarak gösterilmiştir.
2. Kapillerlerin ve küçük venüllerin endotel hücrelerinin arasındaki hücrelerarası tutunmaları zayıflatarak nötrofillerin kandan doğrudan doku aralıklarına *diapedez* ile geçmesine yetecek büyüklükte açıklıklar oluştururlar.
3. Ardından daha önce açıklandığı gibi, nötrofillerin hasarlı bölgeye kemotaksisine neden olurlar.

Böylece doku hasarının başlamasından sonra birkaç saat içinde alan nötrofillerle dolar. Nötrofiller olgun hücreler oldukları için, derhal bakterileri öldürüp yabancı oluşumları uzaklaştırıcı temizlik işlevlerine başlamaya hazırdırlar.

Kandaki Nötrofil Sayısında Akut Artış-"Nötrofili". Akut, ciddi inflamasyon başladıktan sonra, birkaç saat içinde kandaki nötrofillerin sayısı da dört-beş misli artarak, normalde mikrolitrede 4000-5000 iken, 15.000-25.000'e çıkarlar. Bu duruma *nötrofili* denir ve kandaki

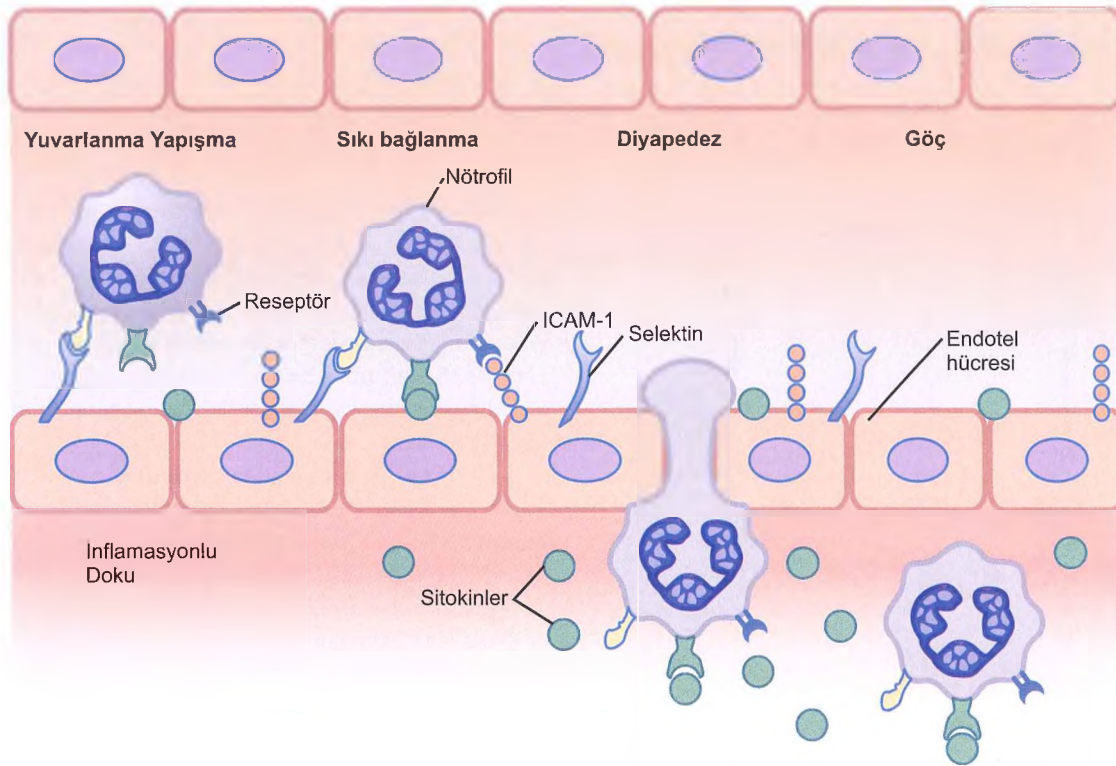
nötrofil sayısının artması anlamındadır. Nötrofili, kana geçen inflamasyon ürünlerinin kemik iliğine taşınması ve iliğin depo nötrofillerini etkileyerek, onları hareketli hale getirip dolaşan kana katılmasını sağlaması sonucu ortaya çıkar. Bu da inflamasyonlu doku bölgesinde daha çok sayıda nötrofil bulunmasına yol açar.

Üçüncü Savunma Hattı Olarak İnflamasyonlu Dokuya İkinci Makrofaj Yayılımı. Nötrofillerin yayılımı ile birlikte monositler de kandan inflamasyonlu dokuya göç eder ve genişleyerek makrofaj haline gelirler. Ancak, dolaşan kandaki monosit sayısı düşüktür, ayrıca kemik iliğindeki monositlerin depo havuzu, nötrofillerinkinden daha azdır. Bu yüzden inflamasyonlu doku bölgesinde makrofajların yerleşmesi, nötrofillerden biraz daha yavaştır, etkin olmaları için günler gerekir. Ayrıca inflamasyonlu dokuya yayıldıktan sonra bile monositler hala olgunlaşmamış hücrelerdir; daha büyük çapa ulaşincaya kadar şişmeleri ve sayısız miktarda lizozom geliştirmeleri için 8 saat veya daha uzun süre gereklidir. Ancak bundan sonra fagositoz için *doku makrofajlarının* tam yetkinli-

ğini kazanırlar. Daha sonra açıklanacağı gibi, kemik iliğinde yeni monosit üretimi çok artacağı için, günler veya haftalar sonra, doku makrofajları inflamasyonlu alandaki en baskın fagositik hücre haline gelirler.

Daha önce işaret edildiği gibi, makrofajlar nötrofillere oranla daha fazla bakteriyi (yaklaşık beş katı) ve daha büyük partikülleri, hatta nötrofillerin kendilerini bile ve büyük miktarda ölü dokuyu fagosit edebilirler. Ayrıca makrofajlar, Bölüm 34'de tartıştığımız gibi antikorların gelişiminin başlamasında önemli rol oynarlar.

Dördüncü Savunma Hattı Olarak Kemik İliğinde Granülosit ve Monosit Yapımının Artması. Dördüncü savunma hattı, kemik iliğinde hem granülositlerin, hem de monositlerin yapımının artmasıdır. Bu, iliğin granülositik ve monositik öncü hücrelerinin uyarılması ile olur. Ancak yeni oluşan granülosit ve monositlerin iliği terk edecek evreye gelmeleri 3-4 gün sürer. Eğer inflamasyonlu dokudaki uyarıcı devam ederse, kemik iliği bu hücreleri aylarca hatta yıllarca fazla miktarda, bazen normalin 20-50 katı oranında üretmeye devam edebilir.



Şekil 33-6 Nötrofillerin kandan inflamasyonlu dokuya göçü. Sitokinler ve dokunun diğer biyokimyasal ürünleri, endotel hücre yüzeyinde selektin ve hücrelerarası adezyon molekülü 1 (ICAM-1) ekspresyonunda artışa yol açarlar. Bu adezyon molekülleri nötrofil üzerindeki tamamlayıcı molekül/reseptöre bağlanarak nötrofilin kapiller veya venül duvarına yapışmasına neden olur. Daha sonra nötrofil diapedez ile damar duvarından dokunun hasarlı bölgesine göç eder.

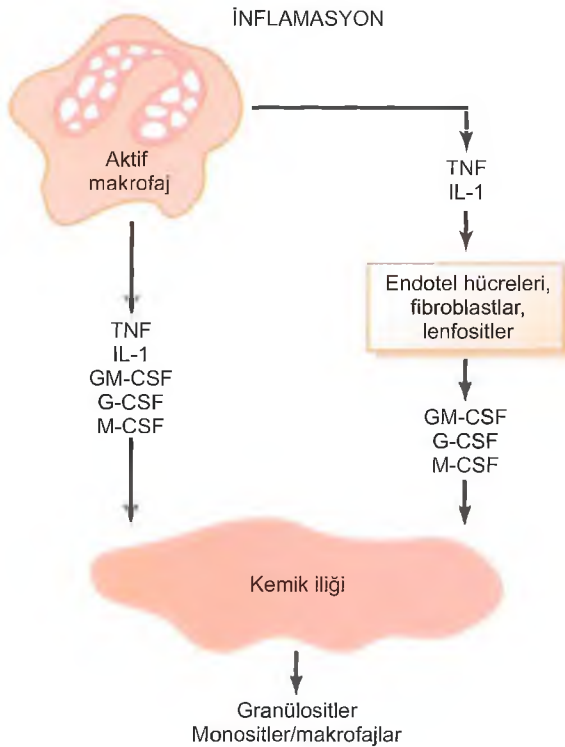
Makrofaj ve Nötrofil Yanıtının Geribildirim Kontrolü

İnflamasyona makrofaj yanıtının kontrolünde iki düzenden fazla faktör işe karışmakla birlikte bunlardan beş tanesinin baskın rol oynadığına inanılmaktadır. Şekil 33-7'de görüldüğü gibi bunlar: (1) *tümör-nekroz faktörü* (TNF), (2) *interlökin-1* (IL-1), (3) *granülosit-monosit koloni-uyarıcı faktör* (GM-CSF), (4) *granülosit koloni-uyarıcı faktör* (G-CSF) ve (5) *monosit koloni-uyarıcı faktör* (M-CSF)'dür. Bu faktörler inflamasyonlu dokudaki aktif makrofaj hücreleri tarafından ve daha az miktarda da inflamasyonlu dokudaki diğer hücreler tarafından oluşturulur.

Granülosit ve monositlerin kemik iliğinde üretiminin artmasının başlıca nedeni üç koloni-uyarıcı faktördür. Bunlardan biri olan GM-CSF, hem granülosit, hem de monosit üretimini uyarırken, diğer ikisi, G-CSF ve M-CSF sırasıyla granülosit ve monosit yapımını uyarır. TNF, IL-1 ve koloni-uyarıcı faktörlerin bu bileşimi, doku inflamasyonu ile başlayan ve çok sayıda koruyucu akyuvarların oluşumu ile devam eden ve inflamasyon nedenini uzaklaştırmaya yarayan güçlü bir geribildirim mekanizması sağlar.

İrin Oluşumu

Nötrofiller ve makrofajlar çok sayıda bakteri ve nekrotik dokuyu yuttuğunda, sonuçta, nötrofillerin tamamı



Şekil 33-7 İnflamasyonlu dokudaki aktif makrofajlardan serbestlenen çeşitli büyüme faktörlerine cevap olarak granülositler ve monosit-makrofajların kemik iliğinde üretiminin kontrolü. (TNF, tümör nekroz faktörü; IL-1, interlökin-1; GM-CSF, granülosit-monosit koloni uyarıcı faktör; G-CSF, granülosit koloni uyarıcı faktör; M-CSF, monosit koloni uyarıcı faktör).

ve bir kısım makrofaj ölür. Günler sonra, inflamasyonlu dokuda, içinde değişen miktarlarda nekrotik doku parçaları, ölü nötrofiller, ölü makrofajlar ve doku sıvısı bulunduran bir boşluk oluşur. Bu karışım genellikle *irin* olarak bilinir. Enfeksiyon baskılandıktan sonra, irindeki ölü hücreler ve nekrotik doku, günler içinde giderek otolize uğrar ve son ürünler genellikle doku hasarının belirtilerinin çoğu kayboluncaya kadar, çevredeki dokulara ve lenfe emilir.

Eozinofiller

Eozinofiller normalde kandaki tüm lökositlerin yüzde 2 kadarını oluşturur. Eozinofiller zayıf fagositlerdir ve kemotaksis gösterirler; fakat nötrofillerle kıyaslandığında eozinofillerin sık görülen enfeksiyon tiplerine karşı korunmada önemleri kuşkuludur.

Diğer yandan, eozinofiller paraziter enfeksiyonlu kişilerde sıklıkla çok miktarda üretilirler ve parazitli dokulara fazla sayılarda göçerler. Parazitlerin çoğu eozinofiller veya diğer fagositik hücreler tarafından fagosite edilemeyecek kadar büyük olmasına rağmen eozinofiller özel yüzey molekülleri yoluyla parazitlere tutunurlar ve birçoğunu öldüren maddeleri serbestlerler. Örneğin, dünyadaki en yaygın enfeksiyonlardan biri olan *şistozomiyazis*, Asya, Afrika ve Güney Amerika'nın gelişmekte olan bazı ülkelerinde nüfusun üçte birinde bulunan bir parazit enfeksiyonudur ve parazit vücudun herhangi bir bölgesine yayılabilir. Eozinofiller kendilerini parazitin genç şekillerine bağlarlar ve çoğunu öldürürler. Bunu çeşitli yollarla yaparlar: (1) modifiye lizozomlar olan granüllerinden hidrolitik enzimleri serbestleştirerek, (2) olasılıkla, özellikle parazitler için öldürücü olan oksijenin yüksek derecede reaktif şekillerini serbestleştirerek ve (3) granüllerinden, *ana temel protein* olarak adlandırılan yüksek derecede larvasidal bir polipeptidi serbestleştirerek.

Dünyada pek az alanda eozinofiliye neden olan bir diğer paraziter hastalık *trishinoz*dur ve pişmemiş enfekte domuz eti yenildikten sonra *Trishinella* paraziti ("domuz kurdu") nin kaslara yayılması ile olur.

Eozinofiller özellikle alerjik reaksiyonların olduğu dokularda, örneğin astımlı kişilerde akciğerlerin peribronşiyal dokularında ve alerjik cilt reaksiyonlarından sonra deride toplanma eğilimindedirler. Bunun nedeni, kısmen, bir sonraki paragrafta tartışacağımız gibi, çok sayıda mast hücresi ve bazofillerin alerjik reaksiyonlara katılmalarıdır. Mast hücreleri ve bazofiller, eozinofillerin inflamasyonlu alerjik dokuya göç etmesine neden olan *eozinofil kemotaktik faktörü* serbestlerler. Eozinofillerin, mast hücreleri ve bazofillerden serbestlenen inflamasyonu uyarıcı maddelerin bir kısmını detoksifiye ettiğine inanılır ve olasılıkla alerjen-antikor kompleksini yıkar, fagosite eder ve böylece yerel inflamatuvar sürecin yayılmasını önlerler.

Bazofiller

Dolaşan kandaki bazofiller, vücuttaki kapillerlerin çoğunun hemen dışında yerleşik büyük doku *mast hücrelerine* benzer. Hem bazofiller, hem de mast hücreleri kana pıhtılaşmayı önleyen *heparini* serbestlerler.

Mast hücreleri ve bazofillerden, *histamin* ve az miktarda *bradikinin* ve *serotonin* de serbestlenir. Aslında inflamasyon sırasında bu maddeleri serbestleyen başlıca hücreler inflamasyonlu dokudaki mast hücreleridir.

Mast hücreleri ve bazofiller alerjik reaksiyonların bazı tiplerinde çok önemli rol oynarlar. Çünkü alerjik reaksiyona sebep olan antikor tipi olan immünglobulin E (IgE) tipi (Bkz. Bölüm 34) mast hücreleri ve bazofillere özel tutunma eğilimindedir. Daha sonra, IgE antikoruna için özgül antijen, antikor ile tepkimeye girdiğinde, antijenin antikora bağlanması mast hücresi veya bazofilde yırtılmaya neden olur ve çok büyük miktarlarda *histamin*, *bradikinin*, *serotonin*, *heparin*, *anaflaksinin yavaş tepkiyen maddesi* ve birkaç *lizozomal enzim* serbestlenir. Bunlar yerel vasküler ve doku reaksiyonlarına yol açarak çoğuna olmasa da, pek çok alerjik belirtiyi neden olurlar. Bu reaksiyonlar ayrıntılarıyla Bölüm 34'de tartışılmıştır.

Lökopeni

Lökopeni olarak bilinen ve nadiren ortaya çıkan klinik durumda, kemik iliği çok az sayıda akyuvar üreterek, vücudu çeşitli bakterilere ve dokuları istila edebilen diğer etkenlere karşı korunmasız bırakır.

Normalde, insan vücudu birçok bakteri ile simbiyoz halinde yaşar; çünkü vücudun bütün muköz zarları sürekli olarak çok sayıda bakteri ile karşılaşır. Ağızda hemen daima, çeşitli spiroket, pnömokok ve streptokok türü bakteriler bulunur ve aynı bakteriler, daha az miktarda tüm solunum yollarında vardır. Sindirim kanalının son bölümü özellikle kolon basili ile doludur. Hatta gözlerin yüzeyinde, üretra ve vajinada daima bakteriler bulunabilir. Akyuvar sayısındaki herhangi bir azalma, zaten var olan bakterilerin derhal komşu dokulara yayılmasına yol açar.

Kemik iliği akyuvar yapımını durdurduktan iki gün sonra ağız ve kolonda ülserler görülebilir veya kişide ağır solunum enfeksiyonları gelişir. Ülserlerdeki bakteriler hızla çevre dokulara ve kana yayılırlar. Tedavi edilmezse, akut toplam lökopeninin başlamasından bir haftadan az bir süre sonra sıklıkla ölüm gerçekleşir.

Vücudun x-ışınları veya gama ışınları ile irradyasyonu, veya benzen veya antrasen çekirdekleri içeren kimyasal maddeler veya ilaçlarla karşılaşma, kemik iliği aplazisine neden olur. Aslında yaygın ilaçların bazıları örneğin kloramfenikol (bir antibiyotik), tiourasil (tirotoksikoz tedavisinde kullanılır) ve hatta çeşitli

barbitürat hipnotikler, çok ender durumlarda lökopeniye neden olurlar; sonuçta bu hastalığın tüm enfeksiyon aşamaları gelişir.

Kemik iliğinin ılımlı radyasyon hasarından sonra, bazı kök hücreler, miyeloblastlar ve hemositoblastlar genellikle ilikte zedelenmeden kalırlar ve yeterli zaman sağlandığında kemik iliğini yenileme yeteneğindedirler. Transfüzyona ilaveten enfeksiyonları engelleyen antibiyotikler ve diğer ilaçlarla uygun şekilde tedavi edilen hastada, genellikle birkaç hafta ile birkaç ay içinde kan hücreleri konsantrasyonu normale getirecek düzeyde kemik iliği gelişir.

Lösemiler

Akyuvarların kontrolsüz üretimi, bir miyeloid ya da lenfoid hücrenin kanseröz bir mutasyonu nedeniyle ortaya çıkabilir. Bu durum genellikle, dolaşan kanda anormal akyuvar sayısının çok artması ile karakterize *lösemiye* neden olur.

Lösemi Tipleri. Lösemiler iki genel tipe ayrılır: *Lenfositik lösemiler* ve *miyeloid lösemiler*. Lenfositik lösemiler, lenfoid hücrelerin kanseröz üretimi nedeniyle olur, genellikle bir lenf düğümü veya diğer lenfositik dokularda başlar ve sonra vücudun diğer bölgelerine yayılır. İkinci lösemi tipi olan miyeloid lösemi, kemik iliğindeki genç miyeloid hücrelerin kanseröz üretimi ile başlar ve sonra vücuda yayılır. Böylece akyuvarlar çeşitli medulla dışı organlarda özellikle de lenf düğümleri, dalak ve karaciğerde üretilir.

Miyeloid lösemide, kanseröz süreç ara sıra, kısmen farklılaşmış hücreler üretir ve bunlar *nötrofilik lösemi*, *eozinofilik lösemi*, *bazofilik lösemi* veya *monositik lösemi* diye adlandırılabilen durumlara yol açarlar. Ancak daha sıklıkla lösemi hücreleri şekilsiz, farklılaşmamış ve normal akyuvarların hiçbirine benzemeyen türdendir. Genellikle daha az farklılaşmış hücreler daha *akut* lösemiye neden olur ve eğer tedavi edilmezse genellikle birkaç ay içinde ölüme yol açar. Daha iyi farklılaşmış hücrelerde süreç oldukça *kronik* olabilir, bazen 10-20 yıla kadar yavaş yavaş gelişir. Lösemik hücreler, özellikle çok farklılaşmış hücreler, akyuvarların enfeksiyonlara karşı genel koruma sağlayıcı işlevinden yoksundurlar.

Lösemnin Vücuttaki Etkileri

Lösemnin ilk etkisi, lösemik hücrelerin vücudun anormal alanlarındaki metastatik büyümesidir. Kemik iliğindeki lösemik hücreler hızla çoğalarak çevredeki kemiğe hızla yayılırlar, ağrıya neden olurlar ve sonunda kemiklerin kolayca kırılmalarına neden olurlar.

Hemen hemen tüm lösemiler, lösemnin kemik iliği veya lenf düğümlerinden kaynaklanmasına bakmaksızın

sonunda dalak, lenf düğümleri, karaciğer ve diğer damar bölgelerine yayılırlar. Löseminin genel etkileri, enfeksiyon gelişimi, ağır anemi ve trombositopeni (trombositlerin eksikliği)'ye bağlı kanama eğilimidir. Bu etkiler, normal kemik iliği ve lenfoid hücrelerin işlevsiz lösemik hücreler ile yer değiştirmesi sonucudur.

Son olarak, löseminin vücuttaki belki de en önemli etkisi, büyüyen kanserli hücreler tarafından metabolik maddelerin aşırı kullanımıdır. Lösemik doku yeni hücreleri o kadar hızlı üretir ki, vücut depolarında besin maddelerine, özgül amino asitlere ve vitaminlere gereksinim çok artar. Buna bağlı olarak, hastanın enerjisi çok azalır ve amino asitlerin aşırı kullanımı, vücudun normal protein dokularının hızla azalmasına neden olur. Böylece lösemik doku büyürken, diğer dokular gerilemeye başlar. Metabolik açlık yeterince uzun sürdükten sonra, tek başına ölüm nedeni olmaya yeterlidir.

Kaynaklar

- Alexander JS, Granger DN: Lymphocyte trafficking mediated by vascular adhesion protein-1: implications for immune targeting and cardiovascular disease, *Circ Res* 86:1190, 2000.
- Blander JM, Medzhitov R: Regulation of phagosome maturation by signals from toll-like receptors, *Science* 304:1014, 2004.
- Bromley SK, Mempel TR, Luster AD: Orchestrating the orchestrators: chemokines in control of T cell traffic, *Nat Immunol* 9:970, 2008.
- Ferrajoli A, O'Brien SM: Treatment of chronic lymphocytic leukemia, *Semin Oncol* 31(Suppl 4):60, 2004.
- Huynh KK, Kay JG, Stow JL, et al: Fusion, fission, and secretion during phagocytosis, *Physiology (Bethesda)* 22:366, 2007.
- Johnson LA, Jackson DG: Cell traffic and the lymphatic endothelium, *Ann N Y Acad Sci* 1131:119, 2008.
- Kinchen JM, Ravichandran KS: Phagosome maturation: going through the acid test, *Nat Rev Mol Cell Biol* 9:781, 2008.
- Kunkel EJ, Butcher EC: Plasma-cell homing, *Nat Rev Immunol* 3:822, 2003.
- Kvietys PR, Sandig M: Neutrophil diapedesis: paracellular or transcellular? *News Physiol Sci* 16:15, 2001.
- Medzhitov R: Origin and physiological roles of inflammation, *Nature* 24:454, 428, 2008.
- Ossoskaya VS, Bunnett NW: Protease-activated receptors: contribution to physiology and disease, *Physiol Rev* 84:579, 2004.
- Pui CH, Relling MV, Downing JR: Acute lymphoblastic leukemia, *N Engl J Med* 350:1535, 2004.
- Ricardo SD, van Goor H, Eddy AA: Macrophage diversity in renal injury and repair, *J Clin Invest* 118:3522, 2008.
- Sigmundsdottir H, Butcher EC: Environmental cues, dendritic cells and the programming of tissue-selective lymphocyte trafficking, *Nat Immunol* 9:981, 2008.
- Smith KA, Griffin JD: Following the cytokine signaling pathway to leukemogenesis: a chronology, *J Clin Invest* 118:3564, 2008.
- Viola A, Luster AD: Chemokines and their receptors: drug targets in immunity and inflammation, *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 48:171, 2008.
- Werner S, Grose R: Regulation of wound healing by growth factors and cytokines, *Physiol Rev* 83:835, 2003.
- Zullig S, Hengartner MO: Cell biology: tickling macrophages, a serious business, *Science* 304:1123, 2004.

Vücudun Enfeksiyona Direnci: II. Bağışıklık, Doğal Bağışıklık ve Alerji



İnsan vücudu doku ve organlarına zarar verebilecek hemen her türde organizma ve toksine karşı direnç gösterme yeteneğine sahiptir. Bu özellik *bağışıklık* (*immünite*) adını alır. Bağışıklığın

büyük bölümü vücudun ancak bir bakteri, virüs ya da toksinle karşılaşmasından sonra çoğunlukla haftalar ya da aylar içinde geliştirdiği *edinsel bağışıklıktır*. Diğer bir bölüm bağışıklık ise, hastalık oluşturan organizmalara yönelik özgül bir süreçten çok genel özelliklerin sonucudur. Bu tip bağışıklık *doğal bağışıklık* adını alır ve aşağıdaki süreçleri kapsar:

1. Bakteri ve diğer saldırganların kan akyuvarları ve doku makrofaj sistemi hücreleri tarafından fagosite edilmesi (Bölüm 33'de açıklanmıştır).
2. Ağız yoluyla alınan organizmaların mide asit salgısı ve sindirim enzimleri ile haraplanması.
3. Derinin saldırgan organizmaların istilasına karşı direnci.
4. Kanda yabancı organizma ve toksinlere bağlanıp zarar veren kimyasal araçların bulunması. Bu araçların bazıları (1) bakterilere saldırıp onların parçalanmalarına neden olan mukolitik polisakkarit yapıdaki *lizozim*; (2) bazı gram-pozitif bakterilerle etkileşen ya da onları inaktif hale getiren *bazik polipeptitler*; (3) daha sonra anlatılacak olan ve bakterileri haraplamak üzere çeşitli yollarla aktiflenebilen 20 kadar proteinin oluşturduğu *kompleman kompleksi* ve (4) yabancı hücre, tümör hücresi ve hatta bazı enfekte olmuş hücreleri tanıyıp öldürme yeteneği olan *doğal öldürücü lenfositlerdir*.

Bu doğal bağışıklık insan vücudunu hayvanların bazı paratitik viral enfeksiyonlarına, domuz kolerası, sığır ve bası ve enfekte köpeklerin çoğunu öldüren gençlik hastalığı gibi hastalıklara karşı dirençli kılar. Diğer yandan, daha aşağı gelişme aşamasındaki birçok hayvan ise insan için hasar verici ve hatta öldürücü olabilen poliyomiyelit, kabakulak, insan kolerası, kızamık ve sifiliz gibi hastalıklara karşı dirençli hatta bağışıklırlar.

Edinsel (Kazanılmış) Bağışıklık

Doğal bağışıklık yanında, insan vücudu öldürücü bakteriler, virüsler, toksinler ve hatta diğer hayvanların yabancı dokularına karşı çok güçlü özgül bağışıklık geliştirme yeteneğine sahiptir. Buna *edinsel* veya *kazanılmış bağışıklık* denir. Edinsel bağışıklık özgül organizmalara ve toksinlere saldırıp yok eden antikorları ve/veya aktif lenfositleri üreten özel bir bağışıklık sistemi tarafından sağlanır. Bu bölümde bu kazanılan bağışıklık mekanizmaları ve bunlarla ilişkili reaksiyonlar (özellikle alerjik reaksiyonlar) ele alınacaktır.

Edinsel bağışıklık sıklıkla çok güçlü korunma sağlar. Örneğin, botulinumun paratitik toksini veya tetanusun tetaniye sokucu toksini gibi bazı toksinlerin öldürücü miktarının 100.000 katına karşı korunmak bağışıklık ile olanaklı olmaktadır. Bu bölümde ele alınacağı gibi, aşılama olarak bilinen *bağışıklama* işleminin insanların hastalık ve toksinlere karşı korunmasındaki önemi de bu nedenledir.

Edinsel Bağışıklığın Temel Tipleri-Hümmoral ve Hücre-Aracılı

Vücutta birbiriyle yakından ilişkili iki tür edinsel bağışıklık gelişir. Bunlardan birinde, vücut saldırganı karşı globulin yapısında, plazmada dolaşan antikorlar geliştirir. Bu tip bağışıklık *hümmoral bağışıklık* ya da *B-hücre bağışıklığı* (antikorları B lenfositleri ürettikleri için) adını alır. İkinci tip edinsel bağışıklık ise, çok sayıda *aktif T lenfositinin* oluşumu ile geliştirilir. Bu özgül lenfositler özellikle yabancı saldırganı lenf düğümünde yok etmeye yönelik olarak güçlüdür. Bu tip bağışıklık *hücrel bağışıklık* ya da *T hücre bağışıklığı* (aktif lenfositler T lenfositleri olduğu için) adını alır. Hemen ileride göreceğimiz gibi, antikorlar ve aktif lenfositler vücutta lenfoid dokuda üretilir. Önce *antijen* ile uyarılan bağışıklık yanıtı sürecinin başlangıcı ele alınacaktır.

Edinsel Bağışıklığın Her İki Türü de Antijenler Tarafından Başlatılır

Edinsel bağışıklık yabancı organizma ya da toksinle karşılaşmadan önce gelişmediğine göre vücudun ilk saldırıyı algılayabilen mekanizmaları bulunmalıdır. Her toksin ya da her organizma kendisine özgül en az bir ya da daha çok kimyasal bileşik taşır. Genel olarak bu bileşikler protein ya da büyük polisakkarit yapısındadır ve edinsel bağışıklığı bu yapı taşları başlatır. Bu maddeler *antijen* adını alır (*antikor jeneratörü*).

Bir maddenin antijenik olabilmesi için genellikle yüksek molekül ağırlıklı, 8000 veya daha fazla ağırlıklı olması gerekir. Ayrıca antijenik olma özelliği büyük bir molekülün yüzeyinde düzenli olarak tekrarlanan ve *epitop* adı verilen molekül gruplarının bulunmasına bağlıdır. Protein ve büyük polisakkaritlerin kimyasal özellikleri bu tip grupların varlığını göstermekte ve bu stereokimyasal özellik her iki grubun kuvvetli antijenik özelliğini açıklamaktadır.

Lenfositler Edinsel Bağışıklıktan Sorumludur

Edinsel bağışıklık vücut lenfositlerinin ürünüdür. Lenfositlerin genetik nedenlere bağlı eksikliğinde, radyasyon ya da kimyasallarla haraplanmasında edinsel bağışıklık gelişmez. Bu tür bir bozukluğu olan bir bebek yoğun tedavi almazsa doğumu izleyen günlerde ağır bakteriyel enfeksiyonlarla kaybedilir. Dolayısıyla, lenfositler insanın hayatta kalması için mutlaka gereklidir.

Lenfositlerin çok büyük bir miktarı lenf düğümlerinde yer alır; ancak bir kısmı da dalak, gastrointestinal kanalın submukoza tabakası, timus ve kemik iliği gibi özelleşmiş lenfoid dokularda bulunur. Lenfoid doku vücutta, saldırgan organizma ya da toksinin henüz daha fazla yayılmadan yakalanmasını sağlayacak şekilde dağılmıştır.

Çoğu durumda, saldırgan ajan önce doku sıvılarına geçer; sonra lenfatik damarlar aracılığıyla lenf düğümlerine ve diğer lenfoid dokulara taşınır. Örneğin, gastrointestinal duvarın lenfoid dokusu bağırsak yoluyla giren antijenleri karşılar. Boğaz ve farinks bölgesi lenfoid dokusu (bademcikler ve adenoidler) üst solunum yolu ile giren antijenleri yakalayabilecek şekilde yer alır. Lenf düğümlerindeki lenfoid doku vücudun perifer dokularından giren antijenleri karşılar. Son olarak dalak, timus ve kemik iliği ise dolaşan kana ulaşan antijenik ajanların yakalanmasında önemli rol almaktadır.

“Hücre-Aracılı” Bağışıklık ve “Hümorale Bağışıklık” İki Tip Lenfosit, T ve B Lenfositleri ile Geliştirilir. Normal lenfoid dokunun lenfositleri mikroskopta incelendiğinde birbirine benzer görünse de aslında bu hücreler iki ana gruba ayrılmıştır. Bu gruplardan biri olan T lenfositleri “hücre-aracılı bağışıklığı” sağlayacak olan aktif len-

fositlerin oluşumundan sorumlu iken, diğer grup olan B lenfositleri ise “hümorale” bağışıklığı sağlayan antikorların yapımından sorumludur.

Her iki tip lenfosit embriyoda *pluripotent hematopoietik kök hücre*den kaynaklanarak farklılaşır ve önce en önemli ürünü olarak *ortak lenfoid öncül hücre*yi oluşturur. Bu şekilde oluşan olgun lenfositlerin büyük çoğunluğu sonuç olarak lenfoid dokuya yerleşir. Ancak bu aşamadan önce farklılaşmalarını tamamlamak ya da “ön işlenmeden” geçmek üzere farklı yollar izlerler.

Lenfoid öncül hücrelerden aktif T lenfositlerini oluşturacak olanlar önce timus bezine göç eder ve bu organda işlenirler. Bu nedenle, T lenfositleri adını alan bu lenfositler hücre (hücre-aracılı) bağışıklıktan sorumludur.

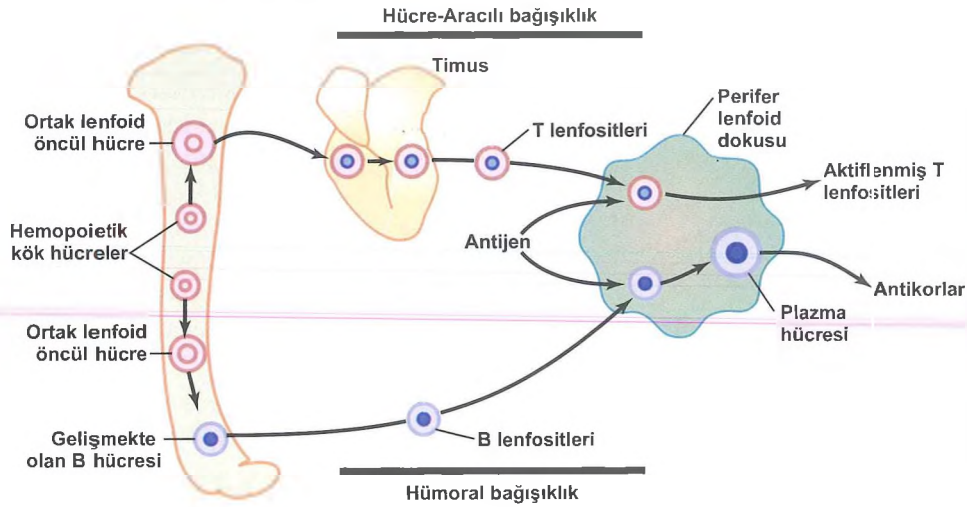
Lenfositlerin antikor yapımını üstlenen B lenfositleri grubu ise, fetal yaşamın orta döneminde karaciğerde, geç fetal dönem ve doğum sonrasında ise kemik iliğinde işlenir. Bu hücre grubu önce kuşlarda keşfedilmiş ve kuşların özel bir ön-işleme organı olan *bursa Fabricius* adlı yapıda işlendiği gösterilmiştir. Bu nedenle, bu hücre grubu “B” lenfositleri olarak adlandırılır ve hümorale bağışıklıktan sorumludur. Şekil 34-1, her iki lenfosit sisteminde sırasıyla, (1) aktif T lenfosit ve (2) antikor oluşumunu göstermektedir.

T ve B Lenfositlerin Ön-İşlenmesi

Vücuttaki lenfositlerin tümü *lenfositik-yönlendirilmiş kök hücre*den gelişirse de, bu kök hücreleri kendi başlarına aktif T lenfositleri veya antikorları oluşturma yeteneğine sahip değildir. Bu yeteneği kazanabilmeleri için, aşağıda anlatılacağı gibi, uygun işlenme alanlarında farklılaşmalarını sürdürmeleri gerekmektedir.

Timus Bezi T Lenfositlerinde Ön-İşlem Uygular. T lenfositleri kemik iliğinde geliştikten sonra önce timus bezine göçer. Burada çok hızlı bölünerek çoğalır ve çok sayıda farklı antijene karşı yanıt geliştirebilecek şekilde çeşitlendirilirler. Bu gelişim, bir timus lenfositinin bir antijene karşı özgül yanıt verecek şekilde gelişmesi ile olur. Bir sonraki lenfosit başka bir antijene özgüllük geliştirir. Bu süreç milyonlarca farklı antijenin her birini tanıyan başka bir timus lenfositine gelişinceye dek sürer. Bu şekilde işlenmiş çok sayıda farklı T lenfosit timusu terkeder ve vücut lenfoid dokularında konaklamak üzere dağılır.

Timus aynı zamanda timusu terkeden T lenfositlerin vücudun kendi dokularında bulunan protein ve diğer antijenlere karşı yanıt vermemesini de sağlar; yoksa bu T lenfositleri yalnızca birkaç günde organizmayı öldürebilir. Timus, olgunlaşan ve timustan serbestlenecek olan T lenfositlerinin seçiminde önce lenfositleri organizma-



Şekil 34-1 Bir lenf düğümünde antijene yanıt olarak antikor ve duyarlılaşmış lenfositlerin oluşumu. Bu şekil aynı zamanda lenf düğümünde hücrel ve humoral immün süreçlerden sorumlu timus kaynaklı (T) ve bursa kaynaklı (B) lenfositlerin kökenini göstermektedir.

nın tüm özgül "öz-antijen"leri ile karşılaştırır. Bu karşılaşmada bu antijenlere yanıt veren T lenfositleri yok edilir ve timustan serbestlenmek yerine fagosite edilirler. Bu timusta olgunlaşan lenfositlerin yüzde 90'ının başına gelir. Böylece, geriye kalıp timustan serbestlenenler vücudun kendi antijenlerine yanıt vermez; bakteri, toksin veya başka birinden aktarılan doku gibi sadece yabancı kaynaklı antijenlere yanıt verirler.

Timusta T lenfositlerinin ön-işlenmesi büyük oranda doğumdan hemen önce ya da doğumu izleyen birkaç ayda gerçekleşir. Bu dönemden sonra timus bezinin uzaklaştırılması bağışıklık sisteminin T lenfosit işlevlerini zayıflatır, ancak ortadan kaldırmaz. Oysa, timus bezinin doğumdan aylar önce uzaklaştırılması tüm hücrel bağışıklığın gelişimini engeller. Hücrel bağışıklık ise kalp ve böbrek gibi organ nakillerinde doku reddinden sorumlu olduğu için, doğumdan belirli bir süre önce timusu uzaklaştırılmış hayvanlara yapılan organ naklinde doku reddi söz konusu olmaz.

Karaciğer ve Kemik İliği B Lenfositlerinde Ön-işlem Uygular. B lenfositlerin gelişimi ve olgunlaşması ile ilgili bilgiler T lenfositlerine göre çok daha azdır. İnsanda B lenfositlerinin ön işlenmesinin fetal dönemin ortasında karaciğerde, geç fetal dönemde ve doğumdan sonra ise kemik iliğinde gerçekleştiği bilinmektedir.

B lenfositleri iki açıdan T lenfositlerinden farklıdır: İlk olarak antijene yanıtı, T hücrelerinde olduğu gibi hücrenin kendisi değil, B lenfositlerinin aktif olarak salgıladığı *antikor* oluşturmaktadır. Antikorlar antijenik maddeleri bağlama ve yok etme özelliğine sahip büyük protein molekülleridir. Bu mekanizmalar bu bölüm ve Bölüm 33'de açıklanmaktadır. İkinci farkları ise, B lenfositlerinin T lenfositlerinden de daha fazla çeşitlilik göstermesi, B lenfositlerinin milyonlar düzeyinde farklı antijeni öz-

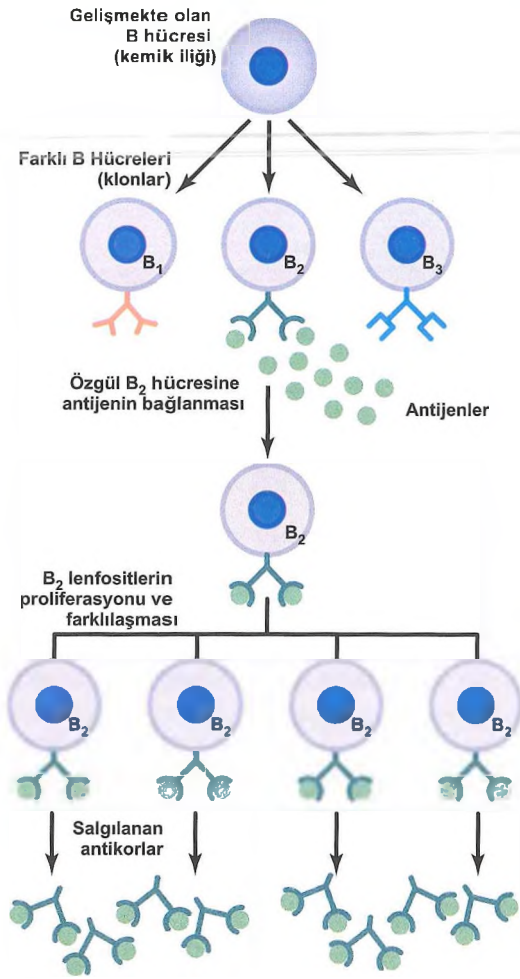
gül olarak tanıyan antikor üretebilmeleridir. B lenfositleri de, T lenfositleri gibi, ön işlenmeden sonra vücutta bulunan lenfoid dokuya göç eder ve bu dokuda T lenfositlere yakın, fakat farklı bölgelerde konaklarlar.

T Lenfositleri ve B Lenfosit Antikorları Özgül Antijenlere Çok Özgül Olarak Yanıt Verir-Lenfosit Klonlarının Rolü

Özgül bir antijen lenfoid dokuda T ve B lenfositleri ile karşılaşır, aktif T hücreleri oluşturmak üzere belirli T lenfositleri ve antikor oluşturmak üzere belirli B lenfositleri uyarılır. Aktif T hücreleri ve antikorlar yine özgül olarak yalnızca gelişimlerini uyararak antijene yanıt verir. Bu özgüllüğün mekanizması aşağıdaki şekilde gelişir.

Lenfoid Dokuda Milyonlarca Özgül Lenfosit Depolanır. Milyonlarca farklı özgül T hücresi ya da özgül antikor oluşturacak B lenfositleri önceden hazırlanmış olarak lenfoid dokuda depolanmaktadır. Bu hazır lenfositlerin her biri tek bir antijeni tanıyan tek bir T hücresi ya da tek bir tip antikor oluşturabilme yeteneğine sahiptir. Ve yalnızca kendi özgül antijeni bu hücreyi uyarabilmektedir. Özgül uyarı gerçekleştiğinde uyarılan lenfosit olağanüstü sayıda artar ve bölünerek kendisinin aynısından çok sayıda lenfosit üretir (Şekil 34-2). Eğer bu hücre bir B lenfositisi ise, bundan gelişen hücreler antikor salgılayacak ve bu antikorlar vücutta yayılarak dolaşacaktır. Eğer uyarılan hücre bir T lenfositisi ise, bundan gelişen hücreler duyarlılaştırılmış T hücreleri olacak; bunlar lenf sıvısına salınacak; buradan kana ve doku sıvılarına taşınacak ve lenf sıvısına geri dönecek; bu dolaşımı aylar hatta yıllarca sürdürebileceklerdir.

Tek bir tip antikor üretimi ya da T hücre gelişimine kaynaklık edebilen farklı lenfositlerin her biri bir *lenfosit*



Şekil 34-2 Bir antijen sadece o antijeni özgül olarak tanıyan ve uyumlu hücre yüzey reseptörü olan lenfositleri aktifler. Milyonlarca değişik lenfosit klonu vardır (*B1, B2, B3* gibi). Eğer bir klon antijeni tarafından aktiflenirse (örnekteki *B2* gibi) o klon kendisinin aynı olan çok sayıda lenfosit üretir ve bu hücreler antikor salgılar.

klonu adını almaktadır. Her klonun tüm lenfositleri birbirine benzer ve temel olarak tek bir veya birkaç özgül lenfositten kaynaklanmaktadır.

Çok Sayıda Lenfosit Klonunun Kökeni

Yalnızca birkaç yüz ya da bin kadar gen tüm farklı antikor ve T lenfositlerini kodlamaktadır. Başlangıçta, özellikle her farklı proteinin yapımı için bir genin gerektiği göz önüne alındığında, böyle az sayıda genle lenfoid dokuda milyonlarca farklı antikor molekülü ya da T hücresinin nasıl geliştiği bir sırdır. Bu sır artık çözülmüştür.

T ve B hücre tiplerinin oluşumu için gerekli genler tam olarak bağışıklık sisteminin hücrelerini oluşturan ana kök hücrede bulunmamaktadır. Tam gen yerine çok sayıda "gen bölümü" (bu bölümlerden yüzlerce) bulunmaktadır. T ve B lenfositlerinin gelişim aşamalarında bu

gen bölümleri rastgele birbiriyle birleşir ve tam genleri oluşturur.

Her hücrede yüzlerce farklı gen bölümü bulunması ve bunların her hücrede birleşme sıralamalarında rastgele oluşabilecek çeşitlilik göz önüne alındığında, milyonlarca farklı hücreye kaynaklık eden gen çeşitliliğinin oluşması anlaşılabilir. Sonuç olarak, her işlevsel T ve B lenfositinde oluşan gen yapısı sadece tek bir antijene özgül kodlamayı sağlar. Bu olgun hücreler özgül T ve B hücreleri olarak lenfoid dokuya dağılan ve yerleşen hücreleri oluşturmaktadır.

Bir Lenfosit Klonunu Uyarma Mekanizması

Her lenfosit klonu yalnızca tek bir tip antijene (veya aynı stereokimyasal özelliklere sahip çok benzer antijenlere) yanıt verir. Bunun nedeni şudur: B lenfositlerinde, her hücrenin zar yüzeyinde, yalnızca tek tip özgül antijen ile özgül olarak bağlanabilecek 100.000 antikor molekülü yer alır. Bu yüzden uygun antijen ortaya çıkarsa hızla hücre zarındaki antikora yapışacak; bu bağlanma aşağıda ayrıntısıyla anlatılacak olan uyarma sürecini başlatacaktır. T lenfositlerinde ise, antikorlara benzeyen ve *yüzey reseptör proteinleri* (veya *T hücre işaretleri*) adını alan moleküller hücre zar yüzeyinde yer alır ve bunlar da bu hücreleri uyaran özgül antijene özgü yapılardır.

Dolayısıyla, bir antijen sadece o antijene uygun reseptörü olan ve o antijene yanıt vermek üzere hazırlıklı bulunan yönlendirilmiş hücreleri uyandır.

Uyarma Sürecinde Makrofajların Rolü. Lenfoid dokuda lenfositlerin yanında milyonlarca makrofaj da bulunmaktadır. Bunlar lenf düğümünde, dalakta ve diğer lenfoid dokularda sinüzoidleri döşer ve lenf düğümü lenfositlerinin karşısında yer alır. Vücuda giren saldırganların büyük bir kısmı önce makrofajlarca fagosite edilir ve kısmen sindirime uğrar; saldırgandan kaynaklanan antijenik yapılar makrofajın sitozolünde açığa çıkar. Makrofajlar bu antijenleri hücreden hücreye doğrudan temas ile lenfositlere geçirir ve özgül lenfosit klonunun uyarılmasına yol açar. Ayrıca makrofajlar özgül lenfositlerin büyüme ve çoğalmasını kolaylaştıran özel bir aktivatör madde salgırlar. Bu madde *interlökin-1* adını alır.

B Lenfositlerinin Uyarılmasında T Hücrelerinin Rolü. Antijenlerin büyük çoğunluğu T lenfositleri ve B lenfositlerini aynı zamanda uyandır. Oluşan T hücrelerinin *yardımcı hücre* adını alan bir grubu genel olarak *lenfokinler* adı verilen ve özgül B lenfositlerini uyaran özgül maddeler salgırlar. Gerçekten de, bu yardımcı T hücrelerinin yardımı olmadan B hücrelerinin oluşturduğu antikor miktarı genellikle çok düşük kalır. Yardımcı hücreler ve B hücreleri arasındaki bu özgül etkileşimi T hücre bağışıklık mekanizmalarını anlattıktan sonra tekrar tartışacağız.

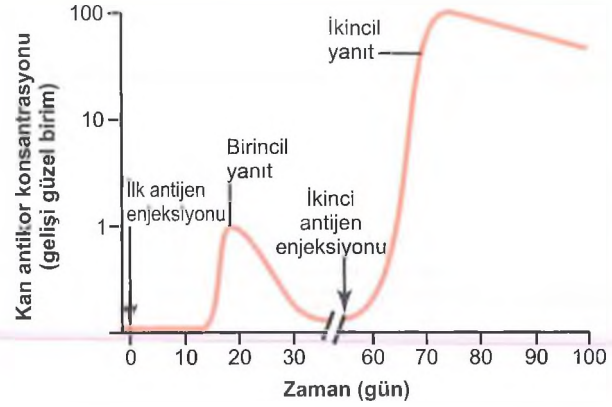
B Lenfosit Sisteminin Özgül Nitelikleri- Hüморal Bağışıklık ve Antikorlar

Plazma Hücreleri Tarafından Antikor Yapımı. Özgül antijenle karşılaşmadan önce B lenfosit klonları lenfoid dokuda sessiz kalır. Yabancı antijenin girişiyle lenfoid dokudaki makrofajlar antijeni fagosite eder ve sonra onu komşu B lenfositlerine sunar. Ayrıca antijen aynı zamanda T hücrelerine de sunulmaktadır ve bu şekilde aktif yardımcı T hücreleri oluşur. Aşağıda daha geniş anlatacağımız gibi, bu yardımcı T hücreleri B lenfositlerinin uyarılmasına katkıda bulunur.

Antijene özgül bu B lenfositleri hemen büyür ve *lenfoblast* görünümü kazanır. Lenfoblastların bir kısmı daha da farklılaşarak plazma hücrelerinin öncülleri olan *plazmablastlara* dönüşür. Bu hücrelerde sitoplazma genişler ve kaba endoplazmik retikulum aşırı şekilde çoğalır. Bunlar daha sonra her 10 saatte bir kez bölünerek toplam 4 günde, yaklaşık dokuz bölünme ile her biri 500 kadar plazmablasttan oluşan topluluklar oluşturur. Olgun plazma hücresi bundan sonra inanılmayacak bir hızla gama globulin yapısındaki antikorları üretir. Her plazma hücresinde saniyede 2000 molekül üretilir. Antikorlar da lenf sıvısına salgılanır ve bu yolla kan dolaşımına taşınır. Bu süreç plazma hücresinin tükenip ölmesine dek günler ya da haftalarca sürer.

“Bellek” Hücrelerinin Gelişimi-Birincil ve İkincil Yanıtların Farkı. Uyarılan bir B lenfosit klonunun gelişen lenfoblastların bazıları plazma hücresine dönüşmeyip, daha az sayıda ve ana klonun benzeri yeni B lenfositlerine dönüşür. Başka bir deyişle, başlangıçta özgül olarak uyarılmış olan B hücre topluluğu belirgin olarak büyür ve yeni B lenfositleri ana lenfosit klonuna eklenir. Onlar da lenfoid dokuda konaklamak üzere dolaşıma katılır; ancak bunlar tekrar aynı antijenle uyarılınca dek bağışıklık sistemi açısından sessiz kalır. Bu lenfositler *bellek hücreleri* olarak adlandırılır. Aynı antijenle sonraki karşılaşma çok daha hızlı ve çok daha güçlü bir antikor yanıtı oluşturacaktır; çünkü başlangıçtaki özgül klonun ana B lenfositlerinden daha çok sayıda bellek hücresi bulunmaktadır.

Şekil 34-3 özgül antijenle ilk karşılaşmada ortaya çıkan birincil yanıtta ve aynı antijenle ikinci karşılaşmada oluşan ikincil yanıtta antikor üretimi farkını göstermektedir. Birincil yanıtın gelişimindeki bir haftalık gecikmeye, şiddetinin zayıflığına ve süresinin kısalığına dikkat ediniz. Buna karşılık, ikincil yanıt antijenle karşılaşmayı izleyerek hemen (sıklıkla saatler içinde) başlar; çok daha şiddetlidir ve antikor yapımı birkaç hafta değil aylarca sürer. İkincil yanıtın şiddetinde ve süresinde artış aşılama uygulamalarında antijenin çok sayıda, birkaç hafta ya da ay aralıklarla uygulanmasını da açıklamaktadır.

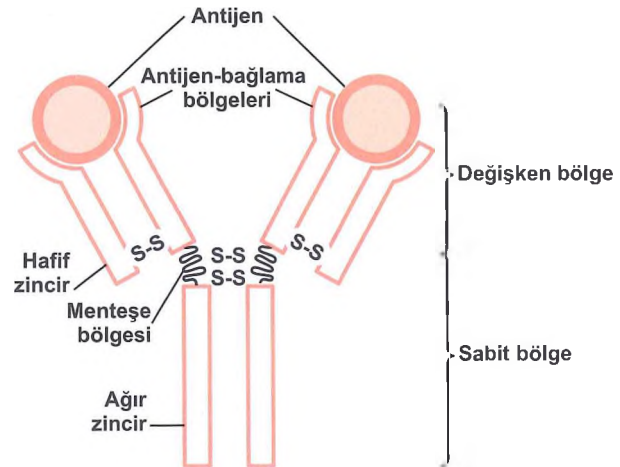


Şekil 34-3 Dolaşan kanda birincil antijen uyarısına ve aylar sonra yapılan ikincil antijen uyarısına karşı gelişen antikor yanıtının zamanına göre değişimi.

Antikorların Doğası

Antikorlar *immünglobulin* (Ig olarak kısaltılır) denilen gama globulinlerdir ve molekül ağırlıkları 160.000 ile 970.000 arasındadır. Genellikle tüm plazma proteinlerinin yüzde 20'sini oluştururlar.

Tüm immünglobulinler *hafif ve ağır polipeptit zincirlerinin* birleşmesinden oluşur. Çoğunluğu Şekil 34-4'de görüldüğü gibi 2 ağır ve 2 hafif zincirin bir birleşimidir. Ancak bazı immünglobulinler 10 ağır ve 10 hafif zincirin birleşimi ile olur ve ağır-molekül-ağırlıklı immünglobulinleri oluşturur. Yine de bütün immünglobulinlerde her ağır zincirin bir ucu bir hafif zincir ile paralel bulunur ve bir hafif-ağır zincir çiftini oluşturur. Her immünglobulinde en az 2 olmak üzere 10 kadar bu şekilde zincir çifti bulunur.



Şekil 34-4 Tipik bir IgG antikorunun yapısı, iki hafif ve iki ağır polipeptit zincirinin birleşmesinden oluştuğunu göstermektedir. Antijen, zincirlerin değişken bölgelerinde iki ayrı bölgeye bağlanmaktadır.

Şekil 34-4'de her hafif ve ağır zincirin *değişken bölge* olarak adlandırılan kısımlarını; geri kalan kısım ise *sabit bölge* denilen kısımlarını göstermektedir. Değişken bölge her özgül antikor için farklıdır ve belirli bir antijene özgül olarak bağlanan bölge burasıdır. Sabit bölge antikorun dokulara yayılma, dokularda özgül yapılara yapışma, kompleman kompleksine eklenme, zarlardan geçme ve diğer biyolojik özelliklerini belirler. Ağır ve hafif zincirleri kovalan (disülfid) ve kovalan olmayan bağlar birlikte tutar.

Antikorların Özgüllüğü. Her antikor bir tek belirli antijene özgüldür; bunu sağlayan, ağır ve hafif zincirin değişken bölgelerinde yer alan amino asitlerin her antikor için özel olan yapısal düzenidir. Bu amino asit düzeni her özgül antijen için farklı bir sterik şekil gösterir. Böylece antijen bu yapı ile karşılaştığında antijenin çok sayıdaki prostetik grubu, kendisinin ayna görüntüsü olup antikor üzerinde yer alan bölgelere uyar ve bu etkileşimle antijen ile antikor hızlı ve sıkı bir bağlanma oluşturur. Antikor yeterince özgül ise, antijen-antikor arasında oluşan çok sayıda 1) hidrofobik bağ, 2) hidrojen bağları, 3) iyonik çekicilikler ve 4) van der Waals kuvvetleri sayesinde bu çift çok güçlü bir birleşme gerçekleştirir. Bu etkileşim termodinamik kütle olayı yasasına da uyar:

$$K_a = \frac{\text{Antijen-antikor bileşiminin konsantrasyonu}}{\text{Antikorum konsantrasyonu} \times \text{Antijenin konsantrasyonu}}$$

K_a *afinite sabiti* olarak adlandırılır ve antikorum antijeni ne kadar güçlü bağladığının ölçüsüdür.

Şekil 34-4'de gösterilen antikor yapısında antijenin bağlanabileceği iki değişken bölge yapısı bulunduğu, buna bağlı olarak bu antikorum iki değerlikli bir antikor olduğuna dikkat ediniz. Antikorların 10 hafif ve 10 ağır zincirin birleşmesiyle oluşan küçük bir grubunda 10 tane bağlama bölgesi bulunmaktadır.

Antikorların Sınıflandırılması. Antikorların *IgM*, *IgG*, *IgA*, *IgD* ve *IgE* olarak tanımlanan beş ana grubu bulunur. *Ig* immünoglobulin sözcüğünün kısaltılmasıdır, diğer harfler ise grupları belirler.

Bu bölümde ele alınan sınırlı konu ile ilgili olarak iki antikor grubu önemlidir: *IgG* grubu bivalan antikorlardır ve normal insanda tüm antikorların yüzde 75'ini oluşturur. *IgE* grubu ise antikorların çok küçük bir bölümünü oluşturur, ancak özellikle alerji gelişiminde çok önemlidir. *IgM* grubu da önemlidir, çünkü birincil yanıtta oluşan antikorların büyük bir bölümü bu gruptandır. Bu antikorların 10 tane bağlama bölgesi vardır ve yapıları onları saldırganlara karşı korunmada, çok bulunmama-larına rağmen, çok etkili hale getirir.

Antikorların Etki Mekanizmaları

Antikorlar vücuda giren saldırganlara karşı koruyucu etkilerini iki yolla gösterir: (1) saldırganla doğrudan saldırı ile ve (2) kompleman sistemini uyarak, onun saldırganları yok etmeye yönelik çok sayıdaki etki mekanizmasını başlatarak.

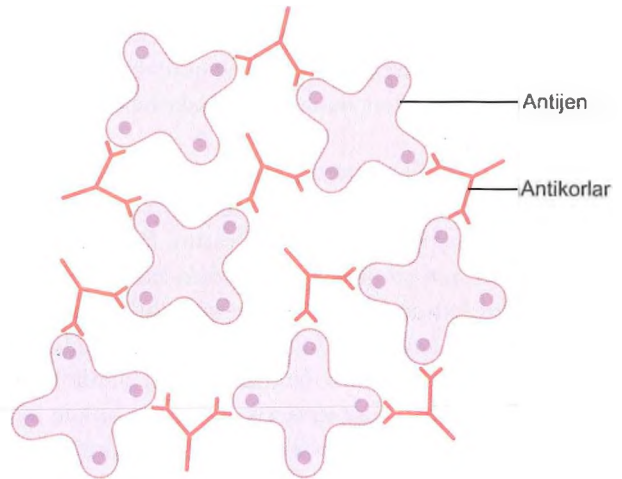
Antikorların İstilacılara Doğrudan Etkisi. Şekil 34-5 antijenlere (gölgeli cisimler halinde) yanıt veren antikorları (Y harfi şeklinde çubuklar) göstermektedir. Antikorların iki değerlikli olma özelliği ve çoğu istilacının üzerinde birden çok antijenik bölgenin bulunması sayesinde, antikorlar istilacıyı aşağıda anlatılan yollardan biriyle zararsızlaştırabilmektedir:

1. *Aglütinasyon* ile, bakteri ya da eritrositler gibi üzerinde antijen taşıyan çok sayıda büyük kütleli parçacık topak oluşturacak şekilde birbirine bağlanır.
2. *Presipitasyon* ile, çözünebilir antijenle (tetanus toksini gibi) antikorum oluşturduğu kompleks büyüyerek çözünürlüğünü kaybeder ve çöker.
3. *Nötralizasyon* ile, antijenik ajanın toksik kısımları antikorlarla örtülür.
4. *Lizis* ile, bazı güçlü antikorlar hücre saldırgan ajanın zarına doğrudan saldırıp hücrenin parçalanmasına neden olabilir.

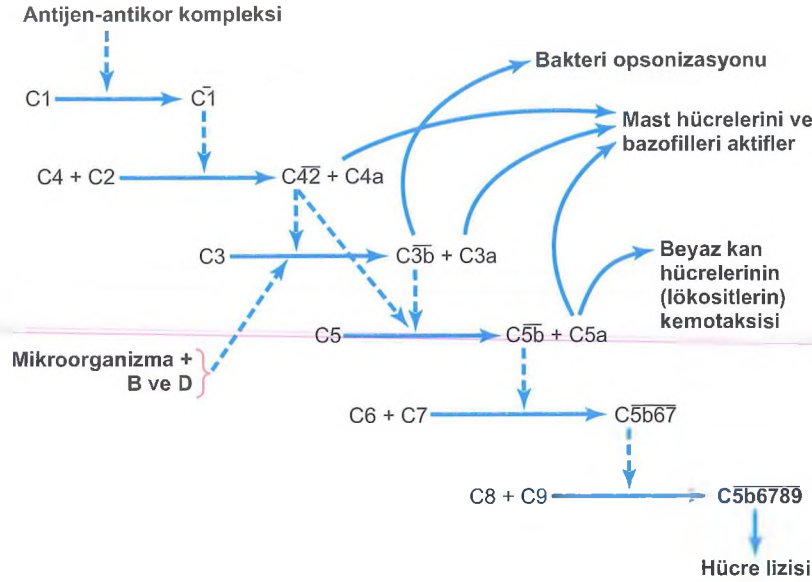
Antikorların saldırganlara yönelik bu doğrudan etkileri normal koşullarda vücudu saldırganlara karşı korumada yeterince güçlü değildir. Korumanın büyük bir kısmı aşağıda anlatılacak olan kompleman sisteminin yükseltici etkisinden kaynaklanır.

Antikorum Etkisi İçin Kompleman Sistemi

"Kompleman", çoğunluğu enzim öncülü olan toplam 20 kadar proteini kapsayan genel bir tanımdır. Bu sistemde temel aktörler Şekil 34-6'de gösterilen C1-C9, B ve D isimleri verilen toplam 11 proteindir. Normalde bu proteinlerin tümü plazma proteinleridir ve kapillerlerden dokuya sızan plazmada da bulunur. Enzim öncülleri normalde inaktiftir, ancak temel olarak *klasik yol* ile uyarılabilirler.



Şekil 34-5 Antijen moleküllerinin iki değerlikli antikorlarla birbirine bağlanması.



Şekil 34-6 Komplemanın klasik yolla uyarılması ile gerçekleşen reaksiyon zinciri. (Alexander ve Good. Fundamentals of Clinical Immunology. Philadelphia: WB Saunders, 1977'den değiştirilerek alınmıştır.)

Klasik Yol. Klasik yol antijen-antikor reaksiyonu ile uyarılır. Antijen antikor ile bağlanınca antikor yapısında, "sabit" bölgede bulunan özgül bir bağlanma bölgesi açığa çıkar ya da "aktiflenir" ve bu bölge kompleman sisteminin C1 proteinini bağlayarak Şekil 34-6'da gösterilen ve C1 proenziminin aktivasyonu ile başlayan ardışık reaksiyonlar "zincirini" tetikler. Aktiflenen C1 enzimi zincirin izleyen aşamalarında artan miktarlarda enzimleri aktifler ve küçük ölçekle başlayan aktivasyon çok fazla "büyütülmüş" bir reaksiyona dönüşür. Şekilde gösterildiği gibi birçok son ürün oluşur ve bunların çoğu saldırgan organizmanın ya da toksinin zararlı etkilerini engelleyici etkiler gösterir. İçlerinde daha önemli olan etkiler aşağıda belirtilmiştir:

1. **Opsonizasyon ve fagositoz.** Kompleman reaksiyon zincirinin bir ürünü olan C3b nötrofil ve makrofajların fagositozunu uyarır ve onların antijen-antikor kompleksini bağlamış olan bakteriyi içlerine almalarını sağlar. Bu işlem *opsonizasyon* adını alır. Bu sıklıkla yok edilen bakteri sayısını yüzlerce kat artırabilir.
2. **Lizis.** Kompleman reaksiyon zincirinin en önemli ürünlerinden biri litik kompleks adını alan, kompleman faktörlerinden birçoğunun oluşturduğu ve C5b6789 olarak gösterilen molekül kompleksidir. Bu kompleksin bakteri ya da diğer saldırgan organizmaların zarlarını doğrudan yırtma etkisi vardır.
3. **Aglütinasyon.** Kompleman ürünlerinin saldırgan organizmanın yüzeyini değiştirerek birbirlerine yapışmalarını ve aglütinasyonunu kolaylaştırıcı etkileri vardır.
4. **Virüslerin nötralizasyonu.** Kompleman enzimleri ve diğer kompleman ürünlerinin bazı virüslerin yapısına saldırarak onları avirül hale getirme özellikleri vardır.

5. **Kemotaksis.** C5a fragmanı nötrofil ve makrofajların kemotaksisini ve böylece çok sayıda fagositin antijenik ajanın bulunduğu bölgeye göç etmesini sağlar.
6. **Mast hücrelerinin ve bazofillerin uyarılması.** C3a, C4a ve C5a fragmanları mast hücrelerini ve bazofilleri uyararak bunların yerel sıvılara histamin, heparin ve diğer maddeleri serbestlemelerini sağlar. Bu maddeler de yanıt olarak bölgesel kan akımını, dokulara sıvı ve plazma proteinlerinin sızmasını artırır ve antijenik ajanın hareketsizleştirilmesini ve inaktivasyonunu sağlar. Bu maddeler aynı zamanda Bölüm 33'de ele alınan inflamasyonda ve bu bölümde tartışılacak olan alerjide önemli rol oynar.
7. **Inflamatuvar etkiler.** Mast hücreleri ve bazofilleri uyararak oluşturdukları inflamatuvar etkileri yanında, diğer birçok kompleman ürününün de yerel inflamatuvar etkisi vardır. Bunlar, artmış olan kan akımını ve kapillerlerden dokuya protein sızmasını daha da artırarak ve proteinlerin doku aralıklarında pıhtılaşmasını sağlayarak saldırgan organizmaların dokular arasından hareketini ve yayılmasını engellerler.

T Lenfosit Sisteminin Özgül Nitelikleri- Aktif T Hücreleri ve Hücre-Aracılı Bağışıklık

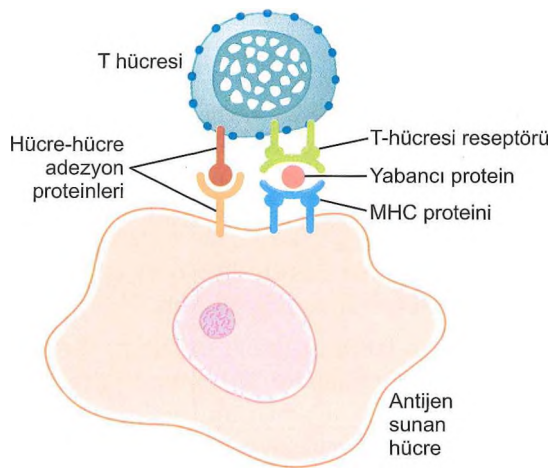
Aktif T Hücrelerinin Lenfoid Dokudan Serbestlenmesi ve Bellek Hücrelerinin Oluşumu. Uygun antijenin komşu makrofajlarca sunulmasını izleyerek lenfoid dokuda antijene özgül T lenfosit klonunun hücreleri çoğalır ve aktif B hücrelerinin antikor serbestlenmesine paralel olarak, çok sayıda aktif T hücresi açığa çıkar. Temel fark antikorların serbestlenmesi yerine, oluşan aktif T hücrelerinin lenf sıvısına serbestlenmesidir. Bunlar sonra dolaşıma geçer ve kapiller duvarından doku aralıklarına,

oradan tekrar lenf sıvısına ve dolaşıma geçerek tüm vücutta dağılır. Bu dolaşım defalarca tekrarlanarak aylar hatta yıllarca sürebilir.

Antikor sisteminde B bellek hücrelerinin oluşumu gibi *T lenfosit bellek hücreleri* de oluşturulur. Yani, bir T lenfosit klonu bir antijenle uyarıldığında oluşan yeni lenfositlerin çoğu aynı lenfosit klonunun devamını oluşturmak üzere o lenfoid dokuda kalır; hatta aslında bu bellek hücreleri tüm vücuttaki lenfoid dokuya dağılır. Bu nedenle, aynı antijenle bir sonraki karşılaşmada aktif T hücrelerinin serbestlenmesi birinci karşılaşmaya göre, çok daha hızlı ve çok daha güçlü olarak gelişir.

Antijen Sunan Hücreler, MHC Proteinleri ve T Lenfositleri Üzerindeki Antijen Reseptörleri. T hücresi yanıtları, B hücrelerinin antikor yanıtı gibi antijene özgülüdür ve enfeksiyona karşı korunmada en az antikorlar kadar önemlidir. Gerçekte edinsel bağışıklık yanıtının başlaması T hücresinin yardımını gerektirir ve T hücreleri istilacı patojenlerin yok edilmesinde ana rolü oynarlar.

B hücreleri antijeni olduğu gibi tanıyabilirken, T hücreleri antijenler ancak lenfoid dokuda bulunan *antijen sunucu hücre*nin yüzeyindeki *MHC proteinlerine* bağlandığı zaman yanıt verir (Şekil 34-7). Antijen sunucu hücrelerin üç ana tipi *makrofajlar*, *B lenfositleri* ve *dendritik hücreler*dir. En güçlü antijen sunucu hücreler olan dendritik hücreler vücutta dağılmış olarak bulunur ve bilinen tek işlevleri T hücrelerine antijen sunmaktır. T hücrelerinin aktifleşebileceği kadar uzun süre antijen sunucu hücrelere bağlı kalmasında hücre adezyon proteinlerinin etkileşiminin de önemi vardır.



Şekil 34-7 T hücrelerinin uyarılması majör histokompatibilite kompleksi (MHC) ile antijeni sunan hücrenin yüzeyine taşınan bir antijen (yabancı protein) ile T hücresi reseptörlerinin etkileşimini gerektirir. Hücre-hücre yapışma proteinleri T hücresinin aktifleşmeye kadar antijen sunan hücreye bağlı kalmasını sağlarlar.

MHC proteinleri *majör histokompatibilite kompleksi* (MHC) denilen çok sayıda genin oluşturduğu bir grupta kodlanır. MHC proteinleri antijen sunucu hücrede parçalanmış antijenik proteinlerin peptitlerini bağlar ve bunları hücre yüzeyine taşır. İki tip MHC proteini vardır: (1) *sitotoksik T hücrelerine* antijen sunan *MHC I proteinleri* ve (2) *yardımcı T hücrelerine* antijen sunan *MHC II proteinleri*. Sitotoksik ve yardımcı T lenfositlerinin işlevleri daha sonra tartışılacaktır.

Antijen sunucu hücrelerin yüzeyindeki antijenler, T hücrelerinin yüzeyindeki reseptör moleküllerine, plazma protein antikorlarını bağladıkları gibi bağlar. Bu reseptör moleküllerinin antikorun değişken bölgesi gibi bir değişken birimi vardır, ancak bu molekülün kök bölümü sıkıca T lenfosit zarına bağlıdır. Tek bir T hücresinde 100.000 kadar birbirinin aynı reseptör bölgesi bulunmaktadır.

T Hücresi Tipleri ve Bunların Farklı İşlevleri

T hücrelerinin farklı tiplerinin bulunduğu açıklık kazanmıştır. T hücreleri üç ana gruba ayrılır: (1) *yardımcı T hücresi*, (2) *sitotoksik T hücresi* ve (3) *baskılayıcı T hücresi*. Bu grupların her birinin işlevi oldukça farklıdır.

Yardımcı T Hücreleri- Bağışıklığın Düzenlenmesindeki Genel Roller

Yardımcı T hücreleri T hücrelerinin en büyük grubunu oluşturur. Tüm T hücrelerinin dörtte üçü yardımcı T hücreleridir. İsimlerinden de anlaşıldığı gibi bağışıklık sistemi işlevlerine çok yönlü olarak yardımcı olurlar. Aslında Şekil 34-8'de gösterildiği gibi, tüm bağışıklık sistemi işlevlerinde ana düzenleyici görevi üstlenirler. Bu işlevi salgıladıkları bir dizi *lenfokin* adı verilen ve bağışıklık sistemi ve kemik iliği hücreleri üzerine etkili protein yapısında aracı moleküller ile yaparlar. Yardımcı T hücrelerinin salgıladığı lenfokinler arasında aşağıdakiler önemlidir:

İnterlökin-2

İnterlökin-3

İnterlökin-4

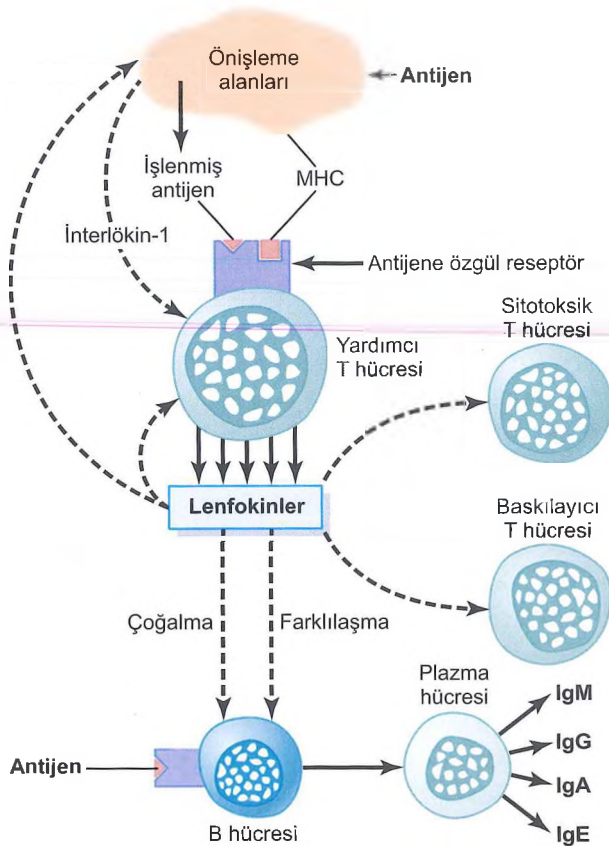
İnterlökin-5

İnterlökin-6

Granülosit-monosit koloni uyarıcı faktör

İnterferon- γ

Lenfokinlerin Özgül Düzenleyici İşlevleri. Yardımcı T hücre lenfokinleri olmadan bağışıklık sisteminin geri kalanı felç olmuş gibidir. Aslında *edinsel bağışıklık yetersizliği sendromu* (AIDS) virüsü de yardımcı T hücrelerini inaktifleştirerek veya yok ederek vücutu enfeksiyöz ajanlara karşı tümüyle korumasız bırakmakta ve artık iyi bilinen AIDS'in hızla öldürücü etkilerini göstermektedir. Özgül düzenleyici işlevlerin bazıları şunlardır:



Şekil 34-8 Bağışıklık sisteminin düzenlenmesi. Yardımcı T hücrelerinin belirleyici rolü vurgulanmaktadır. MHC, majör histokompatibite kompleksi.

Sitotoksik T Hücreleri ve Baskılayıcı T Hücrelerinin Büyüme ve Çoğalmalarını Uyarma. Antijenlerin çoğu yardımcı T hücrelerinin yokluğunda, sitotoksik ve baskılayıcı T hücrelerine kaynaklık eden klonları ancak çok zayıf uyarır. İnterlökin-2 lenfokini özellikle sitotoksik ve baskılayıcı T hücrelerinin büyüme ve çoğalmasına kuvvetle uyarıcı etki yapar. Ayrıca diğer lenfokinlerin de daha zayıf benzer etkileri vardır.

B Hücrelerinin Büyümesini ve Farklılaşarak Plazma Hücrelerini ve Antikorları Oluşturmalarını Uyarma. Antijenin B hücre gelişimi, çoğalması, plazma hücrelerini oluşturması ve antikor salgılaması üzerine doğrudan etkisi de, yardımcı T hücrelerinin “yardımı” olmadan oldukça zayıftır. Neredeyse tüm interlökinler, ama özellikle interlökin 4, 5 ve 6, B hücre yanıtında rol alır. Aslında bu üç interlökinin B hücreleri üzerine öyle güçlü etkileri vardır ki, bunlar B hücre uyarıcı faktörler ya da B hücre büyüme faktörleri olarak adlandırılmıştır.

Makrofaj Sisteminin Uyarılması. Lenfokinler makrofajları da etkiler. İlk olarak, kemotaksis ile inflamasyonlu dokuya göçen makrofajları yavaşlatarak veya durdurarak inflamasyonlu dokuda birikmelerini sağlarlar. İkinci olarak, makrofajları aktifleyerek fagositozu güçlendirir ve çok sayıda saldırgan organizmaya saldırıp yok etmelerini kolaylaştırırlar.

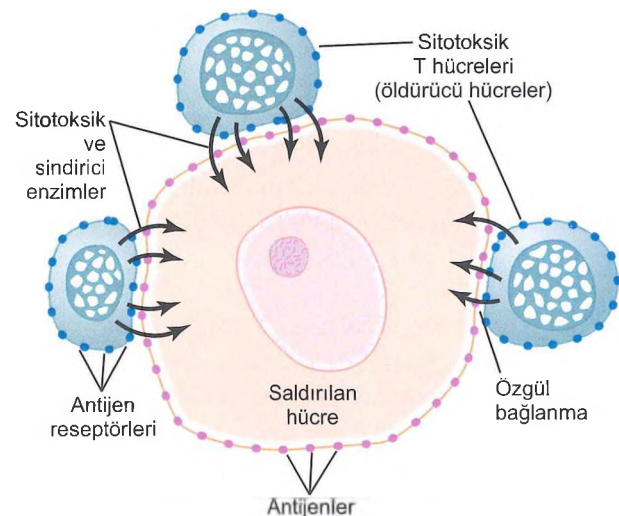
Geribildirimi ile Yardımcı Hücrelerin Kendilerini Uyarıcı Etkisi. Lenfokinlerden bazılarının, özellikle interlökin-2'nin pozitif geribildirim ile yardımcı T hücrelerinin uyarılmasını uyarıcı etkisi vardır. Bu etki hem yardımcı hücre yanıtını, hem de genel olarak istilacı antijene karşı gelişen tüm bağışıklık yanıtını artırır.

Sitotoksik T Hücreleri

Sitotoksik T hücresi mikroorganizmaları ve bazen de vücudun kendi hücrelerini öldürebilen doğrudan saldırı hücresidir. Bu nedenle, bu hücrelere *öldürücü hücreler* denir. Sitotoksik hücreler üzerinde bulunan reseptör proteinleri onların özgül bağlandıkları antijeni taşıyan organizmaya ya da hücreye bağlanmalarını sağlar. Sonra bu hücreler bağlandıkları hücreyi Şekil 34-9'de görüldüğü gibi öldürür. Bağlanmadan sonra sitotoksik T hücreleri *perforin* adı verilen, saldırılan hücrelerin zarında büyük yuvarlak delikler oluşturan delik açıcı proteinler salgılar. Bunun üzerine hücrelerarası sıvı hızla hücre içine dolar. Ayrıca sitotoksik T hücresi saldırdığı hücre içine sitotoksik maddeler de serbestler. Hemen ardından saldırılan hücre şişer ve çoğunlukla bunun ardından hızla erir.

Sitotoksik öldürücü hücrelerin kurbanlarına delik açıp toksik maddeleri verdikten sonra kendilerini uzaklaştırıp başka birçok hücreyi öldürebilme yeteneğine sahip olmaları özellikle önemlidir. Gerçekten de, bu hücrelerin bazıları dokularda varlığını aylarca sürdürmektedir.

Bazı sitotoksik T hücreleri virüslerle enfekte olmuş doku hücrelerine özellikle zararlıdır, çünkü birçok virüs parçacığı bu hücrelerin zarlarında tutulup kalır ve viral antijenlere karşı T hücre yanıtını uyarır. Sitotoksik hücreler, kanserli hücrelerin, kalp nakli ile aktarılan hücrelerin ve vücuda yabancı olan tüm hücrelerin yok edilmesinde de önemli rol oynar.



Şekil 34-9 Saldırgan bir hücrenin duyarlılaşmış lenfositlerce (sitotoksik T hücreleri) doğrudan haraplanması.

Baskılayıcı T Hücreleri

Baskılayıcı T hücreleri ile ilgili bilinenler diğer gruplara göre çok daha azdır, ancak bu hücreler hem sitotoksik hem de yardımcı T hücrelerini baskılayabilmektedir. Baskılayıcı işlevlerin diğer hücrelerin etkinliklerini düzenleme, bağışıklık yanıtının vücuda zarar verebilecek aşırı reaksiyonlar oluşturmalarını engelleme amacına yönelik olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, baskılayıcı hücreler yardımcı T hücreleri ile birlikte *düzenleyici T hücreleri* olarak sınıflandırılmaktadır. Baskılayıcı T hücrelerinin bağışıklık sisteminin kişinin kendi dokularına saldırma yeteneğini sınırlayan, aşağıda tartışacağımız, *immün toleransı* sağlıyor olması olasıdır.

Edinsel Bağışıklık Sisteminin Kişinin Kendi Dokularına Karşı Toleransı- Timusta ve Kemik İliğindeki Ön İşlemenin Rolü

Eğer kişi kendi dokularına karşı bağışıklık kazansaydı, edinsel bağışıklık kişinin kendi vücudunu yok ederdi. Bağışıklık mekanizmaları kişinin vücudunu, normalde, bakteri ve virüslerden farklı olarak “tanır” ve kişinin bağışıklık sistemi kendi antijenlerine karşı çok az antikor veya aktif T hücresi oluşturur.

Toleransın Çoğu Ön İşleme Sırasında Gerçekleşen Klon Seçiminin Sonucudur. Toleransın büyük oranda T lenfositlerinin timusta ve B lenfositlerinin insanda kemik iliğinde gerçekleşen ön işlenmesi sırasında geliştiğine inanılmaktadır. Bu inancın nedeni, lenfositlerin bu iki organda gelişimi sırasında fetusa kuvvetli bir antijenin enjekte edilmesinin, lenfoid dokuda bu antijene özgül lenfosit klonlarının gelişimini engellemesidir. Deneyler timusta henüz olgunlaşmamış olan özgül lenfositler kuvvetli bir antijenle karşılaştırıldığında lenfoblastik gelişim gösterdiklerini, belirgin olarak çoğaldıklarını ve sonra uyarıcı antijenle birleştiklerini göstermiştir. Bu etkinin hücrelerin timusu terk edip lenfoid dokuya yerleşmesini engellemek amacıyla timusun epitel hücrelerince yok edilmesiyle gerçekleştiğine inanılmaktadır.

Bu yüzden lenfositlerin timusta ve kemik iliğinde işlenmesi sırasında vücudun kendi dokularına özgü olanlarının, vücut antijenleri ile sürekli karşılaştırılarak kendi kendilerini yok ettikleri düşünülmektedir.

Tolerans Mekanizmalarının Yetersizliği Otoimmün Hastalıklara Yol Açar. Bazen insanlar kendi dokularına karşı immün toleranslarını kaybederler. Bu durum artan yaşla birlikte daha sık görülür. Çoğunlukla vücut dokularının harabiyetinden sonra “kendi-antijenlerinin” büyük miktarlarda dolaşıma katılması ve olasılıkla bunlara karşı T hücre ya da antikor yanıtı şeklinde edinsel bir bağışıklığın gelişimi ile ortaya çıkar.

Otoimmünite ile gelişen özgül hastalıklar arasında (1) *romatizmal ateşte* vücut, streptokokların özgül bir toksini ile karşılaşmayı izleyerek bu molekülün, vücudun kendi antijenlerine benzeyen bir epitopuna karşı geliştirdiği yanıtla eklem ve kalp, özellikle kalp kapakçıklarına karşı immün yanıt verir, (2) bir tip *glomerülonefritte* kişi, glomerüllerin bazal zarına karşı bağışık yanıt geliştirir, (3) *miyastenia gravis*'te kas-sinir kavşağında bulunan asetilkolin reseptör proteinlerine karşı gelişen bağışık yanıt kas felcine yol açar ve (4) *lupus eritematosus*'da kişi birçok vücut dokusuna aynı zamanda bağışık yanıt geliştirir ve hastalık yaygın hasara ve çoğunlukla hızla ölüme yol açar.

Antijenlerin Enjeksiyonu ile Aşılama

Aşılama çok uzun yıllardır özgül hastalıklara karşı edinsel bağışıklık geliştirmek amacıyla kullanılmaktadır. Kişi, hastalık oluşturmaya mümkün olmayan, ancak kimyasal olarak antijenlerini taşıyan ölü organizmalarla aşılanabilir. Bu tip aşılama tifoid ateş, boğmaca, difteri ve birçok başka bakteri kaynaklı hastalığa karşı korunmak amacıyla kullanılmaktadır.

Aynı şekilde kimyasallarla işlem görmüş ve toksik özelliğini kaybetmiş, ancak bağışıklığı uyaracak antijenik özelliğini kaybetmemiş toksinlere karşı da bağışıklık sağlanabilir. Bu işlem tetanus, botulizm ve diğer benzer toksik hastalıklara karşı korunmada kullanılmaktadır.

Son olarak kişi “zayıflatılmış” canlı organizmalarla enfekte edilerek de aşılanabilir. Bu organizmalar ya özel kültür koşullarında yaşatılarak ya da hastalık oluşturmaya kadar çok mutasyon geçirip, ama özgül antijenlerini hala taşıyacağı şekilde bir dizi hayvanda çoğaltılarak hazırlanır. Bu işlem çocuk felci, kızamık, su çiçeği ve diğer birçok viral hastalığa karşı korunmada uygulanmaktadır.

Pasif Bağışıklık

Şimdiye dek tartışılan edinsel bağışıklık tiplerinin tümü *aktif bağışıklık* durumlarıdır. Yani kişinin kendi vücudu yabancı bir saldırgana karşı yanıt olarak antikor veya aktif T hücresi geliştirmektedir. Ancak kişiye antijen enjeksiyonu yapmadan da geçici bağışıklık oluşturulabilir. Bu, antijene karşı aktif olarak bağışıklanmış bir başka kişinin kanından ya da hayvandan elde edilen antikorların, aktif T hücrelerinin veya ikisinin bir arada verilmesi ile sağlanır.

Antikorlar 2-3 hafta kadar vücutta kalır ve bu sürede kişi hastalığa karşı korunmuş olur. Aktif T hücreleri bir başka insandan aktarılmışsa birkaç hafta, bir hayvandan aktarılmışsa birkaç saat veya birkaç gün kadar etkili olur. Bu şekilde antikorların transfüzyonu veya T lenfositlerle sağlanan bağışıklığa *pasif bağışıklık* denilmektedir.

Alerji ve Aşırı Duyarlılık

Bağışıklığın istenmeyen önemli bir yan etkisi bazı durumlarda gelişen alerji ya da diğer immün aşırı duyarlılık tipleridir. Alerji ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarının, bazıları yalnızca alerjiye eğilimi olan kişilerde gelişen, farklı tipleri vardır.

Aktif T Hücrelerinin Yol Açtığı Alerji: Gecikmiş Tip Aşırı Duyarlılık Reaksiyonu

Gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonuna antikorlar değil, aktif T hücreleri yol açar. Zehirli sarmaşıktaki olduğu gibi, sarmaşık toksini kendi başına dokuya fazla zarar vermez. Ancak tekrarlanan karşılaşmalarla toksin aktif yardımcı ve sitotoksik T hücrelerinin oluşumuna yol açar. Sonra sarmaşık toksini ile yeniden karşılaşmayı izleyerek bir gün içinde aktif T hücreleri toksine karşı bir hücresele bağışıklık yanıtı oluşturmak üzere dolaşımdan deriye geçer. Aynı zamanda bu T hücreleri hücre-aracılı bir immün yanıt oluşturur. Bu tip bağışıklığın, aktif T hücrelerinden birçok toksik madde serbestlenmesine ve aynı zamanda dokularda makrofajların birikmesine ve bu birikimin sonuçlarına yol açtığı hatırlanırsa, bazı gecikmiş tip alerji reaksiyonlarının ciddi doku hasarına neden olabileceği anlaşılabilir. Hasar normal koşullarda, sebep olan antijenin bulunduğu dokuda meydana gelir. Zehirli sarmaşıktaki deride hasar olur ya da hava yoluyla giren antijenlerde olduğu gibi akciğerlerde akciğer ödemi ve astım atakları oluşur.

IgE Antikorları Fazla Olan "Alerjik" Kişilerdeki Alerjiler

Bazı kişilerin alerjiye eğilimi vardır. Bu alerjiler *atopik alerji* olarak adlandırılır; çünkü bunlar sıradan bağışık yanıtlar değildir. Alerjiye eğilim ebeveyninden çocuğa genetik olarak geçer ve kanda çok miktarda IgE antikorunun bulunması ile belirlenir. Bu antikorlara, daha sık bulunan IgG antikorlarından ayırmak amacıyla, *reajin* ya da *duyarılaştırıcı antikor* adı verilir. Eğer bir *alerjen* (IgE tipinde reajin antikor yanıtı oluşturan özgül antijenler) vücuda girerse, bir alerjen-reajin reaksiyonu ve izleyen alerjik reaksiyon gelişir.

IgE antikorlarının (reajin) karakteristik bir özelliği mast hücreleri ve bazofillere karşı olan kuvvetli tutunma eğilimleridir. Gerçekten de tek bir mast hücresi ya da bazofil yarım milyon kadar IgE antikor molekülüne bağlayabilir. Daha sonra, eğer çok sayıda bağlanma bölgesi bulunan bir antijen (bir alerjen) bir mast hücresi veya bazofile tutunmuş olan birçok IgE antikor molekülüne bağlanırsa, bu durum, belki de sadece antijenin bağlanan antikor moleküllerini fiziksel olarak basitçe birbirine çekmesi ile, hücre zarında ani bir değişikliğe neden olmaktadır.

Bu şekilde bazofil ve mast hücrelerinin çoğu yırtılır; diğerleri ise hemen veya kısa bir süre sonra *histamin*, *proteaz*, *yavaş etkili anafilaksi maddesi* (toksik lökotrienlerin bir karışımıdır), *eozinofil kemotaktik maddesi*, *nötrofil kemotaktik maddesi*, *heparin* ve *trombosit aktifleştirici faktörler* serbestlerler. Bu maddeler yerel kan damarlarının dilatasyonu, eozinofil ve nötrofillerin bölgeye çağırılması, kapiller geçirgenliğinde artış ve dokulara sıvı kaybı ve yerel düz kas hücrelerinin kasılması gibi etkilere yol açar. Böylece alerjen-reajin reaksiyonunun geliştiği dokuya göre, bir dizi değişik tipte normal dışı doku yanıtı oluşabilir. Bu şekilde oluşan değişik tip alerjik reaksiyonlar aşağıdaki gibidir.

Anafilaksi. Özgül bir alerjen doğrudan damara verilirse, vücutta geniş alanlarda kandaki bazofil ve küçük damarların hemen dışındaki mast hücreleri ile, eğer bu hücreler daha önce IgE reajinlerin bağlanması ile duyarlılaşmışsa, reaksiyon verebilir. Böylece damar sistemi ve ilişkili dokularda geniş bir alerjik reaksiyon görülür. Buna *anafilaksi* denir. Dolaşıma katılmak üzere serbestlenen histamin tüm vücutta vazodilatasyon ile dolaşımdan belirgin plazma kaybına yol açan kapiller geçirgenlik artışına neden olur. Bu reaksiyonun geliştiği kişilerin çoğu histaminin etkisini yok eden epinefrin uygulanmadığı takdirde dakikalar içinde dolaşım şoku ile kaybedilirler.

Aktif bazofil ve mast hücrelerinden aynı zamanda *yavaş-reaksiyon gösteren anafilaksi maddesi* adını alan lökotrienlerin bir karışımı da serbestlenir. Bu lökotrienler bronşiyol düz kaslarında spazma yol açarak astım benzeri ataklara ve bazen boğulma ile ölüme neden olabilir.

Ürtiker. Ürtiker antijenin özgül deri bölgelerine girip bölgesel anafilaksi benzeri reaksiyon geliştirmesinin sonucudur. Yerel olarak serbestlenen histamin (1) vazodilatasyon yoluyla hemen gelişen bir kızarıklık ve (2) kapillerlerde bölgesel geçirgenlik artışı ile dakikalar içinde deride sınırlı alanlarda şişmeye neden olur. Şişme bölgelerine genel olarak *ürtiker* denir. Antijenle karşılaşmadan önce uygulanacak antihistaminik ilaç ürtiker gelişimini engeller.

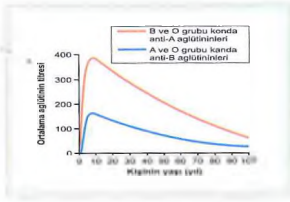
Saman Nezlesi. Saman nezlesinde alerjen-reajin reaksiyonu burunda meydana gelir. Reaksiyon ile açığa çıkan histamin intranasal bölgesel damar genişlemesi ile kapiller basınç artışı ve kapiller geçirgenlik artışına neden olur. Her iki etki hızla burun dokusuna sıvı sızmasını ve burun mukozasının şişmesini ve salgı yapmasını sağlar. Burada da antihistaminik ilaçların kullanımı şişmeyi engeller. Ancak alerjen-reajin reaksiyonunun diğer ürünleri, burunda iritasyon ile ilaç tedavisine rağmen tipik hapşırma sendromuna yol açmaya devam eder.

Astım. Astım çoğunlukla “alerjik” tipteki kişilerde ortaya çıkar. Bu durumda alerjen-reajin reaksiyonu akciğer bronşiyollerinde gerçekleşir. Bu süreçte mast hücrelerinden serbestlenen en önemli ürünün bronşiyol düz kaslarında kasılmaya yol açan *yavaş-reaksiyon gösteren anafilaksi maddesi* olduğu düşünülmektedir. Sonuç olarak, kişinin solunum sorunu olur ve alerjik reaksiyonun ürünleri ortamdan uzaklaştırılınca dek sürer. Antihistaminiklerin verilmesi astımın gelişimine az etkili olur, çünkü histaminin astım reaksiyonlarının gelişiminde önemli bir rolü yoktur.

Kaynaklar

- Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: Molecular Biology of the Cell, ed 5, New York, 2008, Garland Science.
- Anderson GP: Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease, *Lancet* 372:1107, 2008.
- Barton GM: A calculated response: control of inflammation by the innate immune system, *J Clin Invest* 118:413, 2008.
- Cossart P, Sansonetti PJ: Bacterial invasion: the paradigms of enteroinvasive pathogens, *Science* 304:242, 2004.
- Dorshkind K, Montecino-Rodriguez E, Signer RA: The ageing immune system: is it ever too old to become young again? *Nat Rev Immunol* 9:57, 2009.
- Eisenbarth GS, Gottlieb PA: Autoimmune polyendocrine syndromes, *N Engl J Med* 350:2068, 2004.
- Fanta CH: Asthma, *N Engl J Med* 360:1002, 2009.
- Figdor CG, de Vries IJ, Lesterhuis WJ, et al: Dendritic cell immunotherapy: mapping the way, *Nat Med* 10:475, 2004.
- Grossman Z, Min B, Meier-Schellersheim M, et al: Concomitant regulation of T-cell activation and homeostasis, *Nat Rev Immunol* 4:387, 2004.
- Kupper TS, Fuhlbrigge RC: Immune surveillance in the skin: mechanisms and clinical consequences, *Nat Rev Immunol* 4:211, 2004.
- Linton PJ, Dorshkind K: Age-related changes in lymphocyte development and function, *Nat Immunol* 5:133, 2004.
- Mackay IR: Autoimmunity since the 1957 clonal selection theory: a little acorn to a large oak, *Immunol Cell Biol* 86:67, 2008.
- Medzhitov R: Recognition of microorganisms and activation of the immune response, *Nature* 449:819, 2007.
- Mizushima N, Levine B, Cuervo AM, et al: Autophagy fights disease through cellular self-digestion, *Nature* 45:1069, 2008.
- Petrie HT: Cell migration and the control of post-natal T-cell lymphopoiesis in the thymus, *Nat Rev Immunol* 3:859, 2003.
- Rahman A, Isenberg DA: Systemic lupus erythematosus, *N Engl J Med* 358:929, 2008.
- Vivier E, Anfosso N: Inhibitory NK-cell receptors on T cells: witness of the past, actors of the future, *Nat Rev Immunol* 4:190, 2004.
- Weiner RS, Pelayo R, Kincade PW: Evolving views on the genealogy of B cells, *Nat Rev Immunol* 8:95, 2008.

Kan Grupları; Transfüzyon; Doku ve Organ Transplantasyonu



Antijen Özelliği Kanda İmmün Reaksiyonlara Yol Açar

Bir kişiden diğerine kan transfüzyonu ilk kez denildiğinde sıklıkla eritrositlerin hemen ya da gecikmiş aglütinasyona ve hemolize uğraması sonucunda sıklıkla ölüme yol açan tipik transfüzyon reaksiyonları ortaya çıkmıştır. Daha sonra, farklı kişilerin kanlarının farklı antijen ve immün özelliklere sahip olduğu ve bu nedenle bir kanın plazmasındaki antikorların diğer bir kanın eritrositlerinin yüzey antijenleri ile reaksiyona girebileceği keşfedilmiştir. Uygun önlemlerin sağlanması halinde, alıcı ve verici kanlarında transfüzyon reaksiyonuna yol açacak antijen ve antikorların olup olmadığı önceden belirlenebilmektedir.

Kan Hücrelerinde Antijenlerin Çeşitliliği. İnsan kan hücrelerinin hücre zarı yüzeylerinde, her biri antijen-antikor reaksiyonlarına yol açabilen en az 30 adet sık görülen antijen ve daha nadir olarak gözlenen yüzlerce farklı antijen bulunmuştur. Bu antijenlerin çoğu zayıftır ve bu nedenle de başlıca akrabalık tayininde kullanılan genlerin kalıtımı ile ilgili araştırmalar için önem taşırlar.

İki grup antijen diğerlerine göre daha sık kan transfüzyonu reaksiyonlarına neden olurlar. Bunlar *O-A-B* antijen sistemi ve *Rh* sistemidir.

O-A-B Kan Grupları

A ve B Antijenleri-Aglütinojenleri

A ve B tipi antijenler insan nüfusunun büyük bir çoğunluğunda kırmızı kan hücrelerinin zarında bulunurlar. Bunlar (kan hücrelerinin aglütinasyonuna neden oldukları için *aglütinojen* de denilir) kan transfüzyonu reaksiyonlarına en fazla yol açan antijenlerdir. Antijenlerin kalıtılma şekli nedeniyle, insan kan hücrelerinde bu antijenlerin sadece biri ya da ikisi bulunabilir veya hiçbiri bulunmayabilir.

Başlıca O-A-B Kan Grupları. Bir insandan diğerine kan transfüzyonu sırasında, alıcının ve vericinin kanları Tablo 35-1'de gösterildiği gibi iki aglütinojenin bulunup bulunmamasına göre dört ana O-A-B kan grubuna ayrılır. A veya B aglütinojeninin ikisinin de bulunmaması durumunda kan grubu *O grubudur*. Sadece A aglütinojeni varsa *A grubu*, sadece B aglütinojeni varsa *B grubu*, A ve B aglütinojeni birlikte varsa *AB grubudur*.

Aglütinojenlerin Genetik Olarak Belirlenmesi. Herbiri iki çift kromozomun üzerinde yer alan iki gen O-A-B kan gruplarının tipini belirler. Bu genler üç tipten herhangi biri olabilir, ancak her kromozomda yalnızca tek bir tip bulunabilir: Tip O, Tip A veya Tip B. Tip O geni büyük oranda işlevsizdir ve hücreler üzerinde anlamlı bir Tip O aglütinojeni oluşturmaz. Buna karşılık, Tip A ve Tip B genleri hücrelerde güçlü A ve B aglütinojenlerinin oluşumuna yol açarlar.

Tablo 35-1'de gösterildiği gibi, 6 olası gen kombinasyonu söz konusudur. Bunlar: OO, OA, OB, AA, BB ve AB'dir. Bu gen kombinasyonlarının herbiri *genotip* olarak adlandırılır ve her kişide sadece biri bulunur.

Yine Tablo 35-1'de görüleceği gibi, genotipi OO olan bir kişide aglütinojen bulunmaz ve bu nedenle kan grubu O'dur. Genotipi OA veya AA olan bir kişi A tipi aglütinojen üretmektedir ve kan grubu A'dır. Genotipi OB veya BB olanın kan grubu B, genotipi AB olanın kan grubu ise AB'dir.

Farklı Kan Gruplarının Görece Sıklıkları. Farklı kan gruplarının sıklığı yaklaşık aşağıdaki gibidir:

O	%47
A	%41
B	%9
AB	%3

Bu oranların gösterdiği gibi O ve A genleri sık, B geni seyrek bulunmaktadır.

Tablo 35-1 Kan Gruplarının Genotipleri, Yapısal Aglütinojenleri ve Aglütininleri

Genotipler	Kan grupları	Aglütinojenler	Aglütininler
OO	O	–	Anti-A ve Anti-B
OA veya AA	A	A	Anti-B
OB veya BB	B	B	Anti-A
AB	AB	A ve B	–

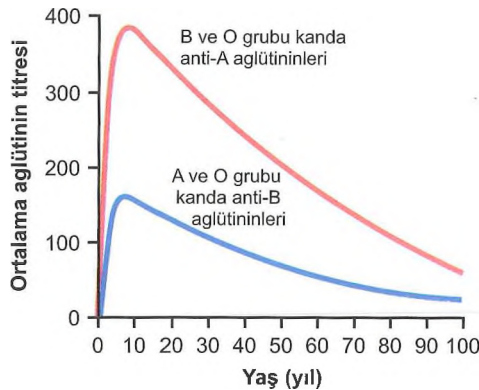
Aglütininler

Bir kişinin kırmızı kan hücrelerinde A tipi aglütinojen bulunmuyorsa plazmasında *anti-A aglütinini* olarak bilinen antikorlar gelişir. Aynı şekilde kırmızı kan hücrelerinde B tipi aglütinojen yoksa plazmada *anti-B aglütinini* olarak bilinen antikorlar gelişir.

Bu nedenle, yine Tablo 35-1’de görüleceği üzere O grubu kan aglütinojen içermese de *anti-A* ve *anti-B aglütininlerinin* ikisini birlikte içerir; A grubu kan A tipi aglütinojeni ve anti-B aglütinini; B grubu kan B tipi aglütinojeni ve anti-A aglütinini içerir. Son olarak, AB grubu kan ise A ve B tipi aglütinojenlerin her ikisini birlikte bulundururken aglütinin içermez.

Farklı Yaşlarda Aglütinin Titreleleri. Doğumdan hemen sonra, plazmadaki aglütininlerin düzeyi hemen hemen sıfırdır. Doğumdan 2-8 ay kadar sonra bebek aglütinin üretmeye başlar. Hücrelerinde A aglütinojeni yoksa anti-A aglütinini, B aglütinojeni yoksa anti-B aglütinini yapar. Şekil 35-1 farklı yaşlardaki anti-A ve anti-B titrelelerindeki değişimi göstermektedir. Antikor titresi 8-10 yaşlarında en yüksek seviyeye ulaşır, ilerleyen yaşla birlikte yavaş yavaş azalır.

Plazmadaki Aglütininlerin Kaynağı. Aglütininler diğer çoğu antikorlar gibi gama globulin yapısındadır ve kemik iliği ve lenf bezinde diğer antikorları üreten hücrelerce üretilirler. Bunların çoğu IgM ve IgG yapısında immünglobulin molekülleridir.

**Şekil 35-1** Farklı kan gruplarına sahip kişilerin plazmalarında anti-A ve anti-B aglütininlerinin ortalama titreleleri.

Bu aglütininler neden kırmızı kan hücrelerinde kendi aglütinojeni olmayan bireylerde üretilmektedirler? Bu sorunun yanıtı besinler, bakteriler ve diğer yollarla küçük miktarlarda A ve B tipi antijenlerin vücuda girmesi ve anti-A ve anti-B aglütininin yapımını başlatmalarıdır.

Örneğin, A kan grubu olmayan bir alıcıya A grubu antijenin infüzyonu tipik olarak immün yanıtı ve önceden daha büyük miktarlarda anti-A aglütinini oluşumuna yol açar. Ayrıca yeni doğanda hemen hiç aglütinin olmaması aglütinin yapımının doğumdan sonra olduğunu gösterir.

Transfüzyon Reaksiyonlarında Aglütinasyon İşlemi

Anti-A veya anti-B içeren plazma ile A ve B aglütinojenlerine sahip eritrositler karıştırıldığında aglütininlerin kırmızı kan hücrelerine yapışması sonucunda aglütinasyon gelişir. Aglütininlerin iki (IgG tipi) veya 10 (IgM) adet bağlanma bölgeleri olduğundan tek bir aglütinin iki veya daha fazla kırmızı kan hücresini aynı anda bağlayabilir ve bu şekilde hücrelerin birbirine yapışmasına yol açar. Bu durum “aglütinasyon” adı verilen kümeleşme olayına yol açar. Daha sonra bu kümeler dolaşım sistemindeki küçük damarları tıkarlar. Birkaç saatle gün arasında değişen sürede hücrelerin fiziksel bozulmaları veya fagositik beyaz kan hücrelerinin aglütine olmuş hücrelerin zarlarını parçalaması ile hücreler yıkılırlar ve plazmaya hemoglobin serbestlenir. Bu olay kırmızı kan hücrelerinin “*hemoliz*”i olarak adlandırılır.

Bazı Transfüzyon Reaksiyonlarında Akut Hemoliz Oluşur. Alıcı ve verici kanlarının uyumsuz olduğu durumda, bazen dolaşımdaki kan hücrelerinde çok hızlı hemoliz oluşur. Bu durumda antikorlar kompleman sistemini aktifleyerek kırmızı kan hücrelerinin lizisine yol açarlar. Bölüm 34’de tanımlandığı gibi bu süreç kompleman sisteminin proteolitik enzimleri (*litik kompleks*) serbestlemesi ve hücre zarlarını parçalaması ile ortaya çıkar. Ani damar içi hemoliz, *gecikmiş* hemolize bağlı olarak ortaya çıkan aglütinasyona göre daha az görülür. Çünkü lizisin oluşabilmesi için yalnız yüksek antikor titresi değil, farklı bir antikor tipinin (başlıca IgM) de bulunması gerekir. Bu antikora *hemolizin* adı verilir.

Kan Grubu Tayini

Bir kişiye kan transfüzyonu yapılmadan önce kanların uygun şekilde eşleşebilmesi için alıcı ve verici gruplarının belirlenmesi gerekir. Bu işlem *kan grubu tayini* olarak adlandırılır ve şu şekilde yapılır: Öncelikle, kırmızı kan hücreleri plazmadan ayrılır ve serum fizyolojik ile sulandırılır. Daha sonra bir miktar kan anti-A aglütinini ile, diğer bir miktar kan da anti-B aglütinini ile sulandırılır. Birkaç dakika sonra karışımlar mikroskop altında

Tablo 35-2 Farklı Kan Gruplarına Ait Hücrelerin Serumdaki Anti-A ve Anti-B Aglütininleri ile Gösterdikleri Aglütinasyona Göre Kan Grubunun Belirlenmesi

Eritrosit Tipi	Serum	
	Anti-A	Anti-B
O	-	-
A	+	-
B	-	+
AB	+	+

değerlendirilir. Eğer eritrositler kümeleşmişlerse, yani “aglütinasyon” varsa, antijen-antikor reaksiyonu olmuş demektir.

Tablo 35-2 dört kan grubunun her biri için aglütinasyonun varlığı (+) ya da yokluğunu (-) göstermektedir. O grubu kırmızı kan hücreleri aglütinojene sahip değildir, bu nedenle anti-A ve anti-B aglütininlerle reaksiyon vermezler. A grubu kan, A tipi aglütinojen bulundurduğu için anti-B aglütininlerle aglütinasyon oluşturur. B grubu kanda B aglütinojenleri vardır ve anti-B aglütininleri ile aglütinasyon yapar. AB grubu kan ise, A ve B aglütinojenlerine sahiptir ve her iki tip aglütininle aglütinasyon yapar.

Rh Kan Grupları

O-A-B sistemi ile birlikte Rh sistemi de kan transfüzyonunda önem taşır. O-A-B sistemi ile Rh sistemi arasındaki en önemli fark, O-A-B sisteminde transfüzyon reaksiyonlarına yol açan plazma aglütininlerinin kendiliğinden gelişmesine karşın Rh sisteminde spontan aglütininlerin hemen hiç oluşmamasıdır. Bunun yerine, ciddi bir transfüzyon reaksiyonu oluşturacak düzeyde aglütinin oluşumu için kişinin Rh antijeni içeren kan transfüzyonu gibi, daha öncesinde Rh antijenine yüksek dozda maruz kalması gereklidir.

Rh Antijenleri - “Rh-pozitif” ve “Rh-negatif” Kişiler. Rh antijenlerinin *Rh faktörü* olarak adlandırılan ve sık görülen 6 tipi vardır. Bunlar C, D, E, c, d ve e olarak adlandırılırlar. C antijeni taşıyan bir kişide c antijeni bulunmaz, ancak C antijeni olmayan her insanda c antijeni mutlaka vardır. Aynı durum D-d ve E-e antijenleri için de geçerlidir. Aynı zamanda, kalıtım özellikleri nedeniyle her insan her üç antijen çiftinden sadece bir tanesine sahiptir.

Tip D antijen toplumda çok yaygındır ve diğer gruplara göre daha antijeniktir. Bu nedenle, bu antijeni taşıyanlar *Rh-pozitif*, taşımayanlar *Rh-negatif* olarak de-

ğerlendirilir. Ancak Rh-negatif kişilerde bile, daha hafif olmak üzere diğer Rh antijenlerinin de transfüzyon reaksiyonlarına yol açabileceği bilinmelidir.

Beyaz ırkın yaklaşık yüzde 85’i Rh-pozitif ve yüzde 15’i Rh-negatiftir. Amerikalı siyah ırkta Rh-pozitifliği yaklaşık yüzde 95, Afrikalı siyah ırkta ise yüzde 100’dür.

Rh İmmün Yanıtı

Anti-Rh Aglütininlerinin Oluşumu. Rh faktörü taşıyan eritrositler, kanında Rh faktörü olmayan (yani Rh-negatif) bir kişiye enjekte edildiğinde yavaş bir şekilde anti-Rh aglütininleri oluşur. Aglütinin konsantrasyonu 2-4 ay içinde maksimum düzeye erişir. İmmün yanıtın gelişimi bazı kişilerde daha şiddetli olabilir. Rh faktörü ile birden fazla temas halinde Rh-negatif birey sonunda Rh faktörüne kuvvetli şekilde “duyarlı” hale gelir.

Rh Transfüzyon Reaksiyonlarının Özellikleri. Eğer Rh-negatif bir insan Rh-pozitif kanla daha önceden temas etmemiş ise, bu kişiye Rh-pozitif kanın transfüzyonu ani reaksiyona yol açmaz. Ancak, transfüzyonu izleyen 2-4 hafta içinde yeterli miktara ulaşan anti-Rh antikorlar kanda halen dolaşımda bulunan transfüze eritrositlerin aglütinasyonuna yol açabilirler. Bu hücreler daha sonra doku makrofaj sistemi tarafından hemolize uğratılır. Bu nedenle, genellikle hafif bir *gecikmiş* transfüzyon reaksiyonu görülür. Tekrarlanan Rh-pozitif kan transfüzyonu sonrasında ise transfüzyon reaksiyonları artar ve uygun-suz A ya da B grubu kanlardan kaynaklanan reaksiyonlar kadar şiddetli olabilir.

Eritroblastozis Fetalis (“Yenidoğanın Hemolitik Hastalığı”)

Eritroblastozis fetalis, fetus ve yenidoğanın eritrositlerinin aglütinasyonu ve fagositozu ile kendini gösteren bir hastalıktır. Eritroblastozis fetalis olgularının çoğunda anne Rh-negatif, baba ise Rh-pozitifdir. Bebek babasından Rh-pozitif antijeni alır, anne ise fetusun Rh antijeni ile karşılaştıktan sonra anti-Rh aglütininlerini geliştirir. Bu durumda, plasenta yoluyla fetusa geçen annenin aglütininleri eritrosit aglütinasyonuna yol açarlar.

Hastalığın Sıklığı. Birinci Rh-pozitif çocuğa sahip olan Rh-negatif anne genellikle bebeğe zarar verecek ölçüde anti-Rh aglütinin yapamaz. Ancak ikinci Rh-pozitif bebeklerin yaklaşık yüzde 3’ü, üçüncü bebeklerin yaklaşık yüzde 10’u eritroblastozis fetalis bulguları taşır ve izleyen gebeliklerde sıklık giderek artar.

Annenin Antikorlarının Fetus Üzerine Etkisi. Annede gelişen anti-Rh antikorlar plasenta zarı yoluyla yavaş bir şekilde fetusun kanına difüze olur ve fetusun kanında aglütinasyona yol açar. Aglütine eritrositler daha sonra hemolize uğrar ve hemoglobin kana serbestlenir. Fetusun makrofajları hemoglobini cildin sararmasına yol açan

(sarılık) bilirübine çevirirler. Antikorlar ayrıca vücudun diğer hücrelerine saldırıp onlara da zarar verebilirler.

Eritroblastozis'in Klinik Tablosu. Sarılık gelişen eritroblastozisli yenidoğan genelde doğum sırasında anemiktir ve anneden gelen anti-Rh aglütininler bebeğin kanında doğumdan sonra 1-2 ay daha dolaşıp daha çok sayıda eritrositin yıkımına yol açarlar.

Bebeğin hematopoietik dokuları hemolize uğrayan eritrositleri yenilemeye çalışırlar. Karaciğer ve dalak çok büyür ve normalde gebeliğin ortasında yaptıkları hızla eritrosit üretirler. Hücrelerin hızlı yapımı nedeniyle *çekirdekli blastik hücreler* dahil birçok erken tip hücre dolaşım sistemine verilir. Hastalığa *eritroblastozis fetalis* denilmesinin nedeni de çekirdekli blastik hücrelerin dolaşımında görülmesidir.

Eritroblastozis fetaliste ölüm nedeni genellikle ağır anemi olmakla birlikte, anemiye rağmen yaşayan birçok çocukta bilirübinin sinir hücrelerinde çökmesi sonucu gelişen ve *kernikterus* denilen durum nedeniyle kalıcı mental bozukluklar ya da beynin motor bölgelerinde hasar görülür.

Eritroblastozisli Yenidoğanın Tedavisi. Eritroblastozis fetalisin tek tedavisi yenidoğanın kanının Rh-negatif kanla değiştirilmesidir. Bu durumda 400 mililitre kadar Rh-negatif kan 1,5 saat ve üstü sürede damardan verilirken yenidoğanın kendi Rh-pozitif kanı da uzaklaştırılır. Bu işlem bilirübini düşük tutmak ve kernikterusu önlemek üzere ilk birkaç hafta içinde birkaç kez tekrarlanabilir. Altı ya da daha fazla hafta içinde transfüze edilen Rh-negatif kan bebeğin kendi Rh-pozitif kanı ile yenilenirken anneden gelen anti-Rh aglütininler de yıkılırlar.

Eritroblastozis Fetalisin Önlenmesi. Rh-negatif bir anneden doğan Rh-pozitif bir bebekte ortaya çıkan immün yanıtın baş sorumlusu Rh kan grubu sisteminin D antijenidir. 1970'li yıllarda, annelere hamileliklerinin 28-30'uncu haftalarından itibaren *Rh immünooglobulin globini (anti-D antikoru)* uygulamasıyla eritroblastozis fetalisi görülme sıklığında dramatik bir azalma sağlanmıştır. Anti-D antikoru aynı zamanda Rh-pozitif bir bebek doğuran Rh-negatif annenin D antijenine karşı duyarlılık geliştirmesini önlemek için de uygulanmaktadır. Bu uygulama annenin ikinci hamileliğinde büyük miktarda D antikoru oluşturma riskini önemli ölçüde azaltır.

Rh immünooglobulinin D antijenine karşı duyarlılık gelişimini önleme mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Fakat anti-D antikorunun etkilerinden bir tanesinin bebek bekleyen annede, antijenle uyarılan B lenfositlerinde antikor üretimini inhibe etmesidir. Uygulanan anti-D antikoru aynı zamanda plasentayı geçerek gebe annenin kan dolaşımına katılan ve böylelikle D antijenine karşı immün yanıt geliştiren Rh-pozitif fetal kırmızı kan hücrelerindeki D antijeni bölgelerine yapışır ve bu yolla D antijenine immün cevabı engeller.

Kan Uyuşmazlığına Bağlı Transfüzyon Reaksiyonları

Eğer bir kan grubuna ait vericinin kanı başka bir kan grubundan alıcıya verilirse, *verici kanındaki* eritrositlerinin aglütine olduğu bir transfüzyon reaksiyonu oluşma olasılığı yüksektir. Transfüze edilen kanın *alıcının eritrositlerini* aglütinasyona uğratma olasılığı ise düşüktür, çünkü verici kanının plazma kısmı alıcının tüm plazması içinde seyreler ve infüze edilen aglütininlerin titresi reaksiyona yol açamayacak kadar azalır. Bunun aksine, infüze edilen az miktardaki kan alıcının plazmasındaki aglütininin yoğunluğunu önemli ölçüde seyreletmez. Bu nedenle, alıcının aglütininleri uygunsuz verici hücrelerini aglütine eder.

Daha önce açıklandığı gibi, tüm transfüzyon reaksiyonları sonunda ya hemolizine bağlı ani hemolize veya kümeleşmiş hücrelerin fagositozuna bağlı geç hemolize neden olur. Eritrositlerden serbestlenen hemoglobinin fagositler tarafından bilirübine çevrilir ve Bölüm 70'de tartışıldığı gibi, karaciğer tarafından safraya verilir. Vücut sıvılarındaki bilirübin yoğunluğu sıklıkla vücut dokularına ve cilde *sarı safra pigmenti rengi* verecek ölçüde artarak *sarılık* yapar. Ancak karaciğer işlevi normal ise, safra pigmenti karaciğer safrası yoluyla bağırsaklara atılacağından bir gün içinde hemolize uğrayan kan miktarı 400 mililitreyi aşana dek sarılık görülmez.

Transfüzyon Reaksiyonlarından Sonra Akut Böbrek Yetmezliği. Transfüzyon reaksiyonlarının en ölümcül olanlarından biri, birkaç dakika ile birkaç saat içinde başlayabilen ve böbrek yetmezliğinden hastayı ölüme götürebilen *böbrek yetmezliğidir*.

Böbrek yetmezliğinin 3 nedeni olduğu düşünülmektedir: Birincisi, transfüzyon reaksiyonu sırasında gelişen antijen-antikor yanıtının hemolize uğrayan kandan böbrekte şiddetli vazokonstriksiyona yol açan toksik maddelerin serbestlenmesine neden olmasıdır. İkincisi, hemolize uğrayan hücrelerde toksik maddelerin yapımına ve immün yanıtı ek olarak alıcının dolaşımındaki eritrositlerin kaybı neticesinde sıklıkla dolaşım şoku oluşur. Bu durumda, arter kan basıncı çok düşer, böbrek kan akımı ve idrar debisi azalır. Üçüncü olarak ise, dolaşan kana serbestlenen serbest hemoglobin miktarının *"haptoglobin"*inin (küçük miktarlarda hemoglobini bağlayan bir plazma proteini) bağlayabileceği miktarı aşması durumunda, fazla hemoglobin glomerül zarlarından böbrek tübüllerine sızar. Eğer bu miktar az ise, tübül epitelinde kana geri emilir ve zarar vermez, ancak miktar çok ise sadece küçük bir kısmı emilebilir. Ancak su emiliminin devam etmesi nedeniyle tübülde hemoglobinin konsantrasyonu artmaya devam eder ve tübüllerde çökerek tıkanmaya yol açar. Böylece böbrekte vazokonstriksiyon, dolaşım şoku ve tübüllerde tıkanma hep birlikte akut böbrek yetmezliğine yol açarlar. Eğer tıkanma

tam olur ve yetmezlik düzelmez ise yapay böbrek ile tedavi edilmediği sürece, Bölüm 31'de açıklandığı gibi, hasta bir hafta ile 12 gün içinde kaybedilir.

Doku ve Organ Nakli

Eritrositlerin transfüzyon reaksiyonlarına yol açan farklı antijenlerinin çoğu, başka antijenlerle birlikte, vücudun diğer hücrelerinde de bulunur. Sonuçta, alıcının vücudunda herhangi bir yere nakledilen yabancı hücreler immün reaksiyonlara yol açabilir. Diğer bir deyişle, çoğu alıcı, yabancı bakteriler ya da eritrositlerin istilasına direndiği gibi yabancı doku hücrelerinin istilasına da direnir.

Otogreftler, İzogreftler, Allogreftler ve Ksenogreftler.

Aynı hayvanın bir bölgesinden başka bir bölgesine doku ya da tüm organ nakline *otogreft*; tek yumurta ikizinin birinden diğerine nakle *izogreft*; bir insandan diğerine ya da aynı türde iki hayvan arasındaki nakle *allogreft* ve bir hayvandan insana ya da iki farklı hayvan türü arasındaki nakle *ksenogreft* denir.

Hücresele Dokuların Nakli. *Otogreft* ve *izogreft*lerde nakledilen hücreler alıcı ile hemen tamamen aynı tip antijenleri taşırlar ve yeterli kan dolaşımı sağlandığı sürece normal yaşamlarını sürdürürler.

Diğer taraftan, *ksenogreft*lerde ise hemen her zaman immün reaksiyon olur ve immün reaksiyonları önleyecek özgül bir tedavi uygulanmadığı sürece nakli izleyen 1 gün ile 5 hafta içinde greftteki hücreler ölür.

Bir insandan diğerine deneysel olarak ya da tedavi amacıyla başarılı bir şekilde nakledilen farklı organ ve dokular arasında cilt, böbrek, kalp, karaciğer, salgı bezleri, kemik iliği ve akciğer sayılabilir. Kişiler arasında uygun doku "eşlemeleri" ile birçok böbrek allogrefti 5-15 yıl, karaciğer ve kalp allogreftleri ise 1-15 yıl süreyle yaşamaktadır.

Nakledilen Dokuda İmmün Reaksiyonu Yenme Girişimleri

Belirli doku ve organların nakledilmesinin yüksek önem taşıması nedeniyle nakille ilişkili antijen-antikor reaksiyonlarını önlemek üzere ciddi girişimler yapılmıştır. Aşağıda sözü edilen özgül yöntemlerin belli ölçüde klinik ve deneysel başarı sağladığı görülmüştür.

Doku Tiplemesi—İnsan Lökosit Antijen (HLA) Kompleksi

Greft reddinden sorumlu en önemli antijenler *HLA antijenleri* olarak adlandırılan bir komplekstir. Yüzelli kadar farklı tipi olmakla birlikte, her insanın hücre zarlarında bu antijenlerin ancak altı tanesi bulunur. Böylece, trilyonun

üstünde farklı kombinasyon oluşmaktadır. Sonuç olarak, tek yumurta ikizleri hariç iki farklı bireyin altı aynı HLA antijenini taşıması neredeyse olanaksızdır. Bu antijenlerin herhangi birine ciddi bağışıklık gelişmesi greft reddine yol açabilir.

HLA antijenleri doku hücrelerinin yanı sıra lökositler üstünde de bulunurlar. Bu nedenle, bu antijenler için doku tiplemesi kandan izole edilen lenfositlerin zarları üzerinde yapılır. Lenfositler uygun anti-serum ve komplemanla karıştırılırlar; inkübasyon sonrası lenfositlerde zar hasarı olup olmadığı özel bir boyanın lenfositler tarafından alınma hızı değerlendirilerek saptanır.

Bazı HLA antijenlerinin antijenik özelliği fazla değildir, bu nedenle allogreft kabulü için alıcı ve verici arasında bazı antijenlerin tam uyumu zorunlu değildir. Bu nedenle, alıcı ve verici arasında mümkün olan en yakın uyumun sağlanması ile greft işlemleri daha az tehlikeli hale gelmiştir. Doku tiplemesinde en uygun eşleşmeler kardeşler ile ebeveyn ve çocuk arasındadır. Tek yumurta ikizlerinde tam uyum vardır ve aralarındaki nakillerde immün yanıt nedeniyle red hemen hiçbir zaman görülmez.

Greft Reddinin İmmün Sistemin Baskılanması ile Önlenmesi

Eğer immün sistem tamamen baskılanmış olsaydı, greft reddi olmayacaktı. Gerçekte, immün sistemi ciddi olarak baskılanmış bir kişide greft uygulaması, reddi önleyici tedavi uygulanmaksızın başarılı olabilir. Fakat normal bir kişide en iyi doku tiplemesi ile bile, allogreftler immün sistemi baskılayıcı terapötik işlemler uygulanmadan ancak birkaç hafta doku reddine karşı dayanabilir. T hücreleri greft hücrelerini öldürmede immün sistemin önemli bir bölümünü oluşturduğu için bunların baskılanması plazma antikorlarının baskılanmasından çok daha önemlidir. Bu amaçla kullanılan ilaçların bazıları aşağıda verilmiştir:

1. *Böbreküstü bezi korteksinden izole edilen glikokortikoid hormonlar (veya glikokortikoid-benzeri etkiye sahip ilaçlar)* lenfoid dokunun büyümesini baskılar ve böylece antikor ve T hücrelerinin oluşumunu azaltırlar.
2. *Lenfoid sisteme toksik etki yapan ilaçlar*; bunlar özellikle *azatiyoprin* olmak üzere antikor ve T hücresi gelişimini durdururlar.
3. *Siklosporin* yardımcı T hücresi yapımı üzerine özgül inhibitör etkisiyle özellikle T-hücre aracılı doku reddi reaksiyonunun durdurulmasında etkilidir. Tüm diğer ilaçların içinde immün sistemin diğer bölümlerini baskılamadığı için en değerli ilaç olarak gösterilmektedir.

Bu ilaçların kullanımı kullanıcıyı enfeksiyon hastalıklarına karşı korunmasız bırakır; bu nedenle, bazen bakteriyel ve viral hastalıklar artar. Ayrıca, kanser sıklığı immün sistemi baskılanmış kişide birkaç kat artmıştır;

çünkü immün sistem olasılıkla erken kanser hücrelerini henüz çoğalmadan yok etmede önemli rol oynamaktadır.

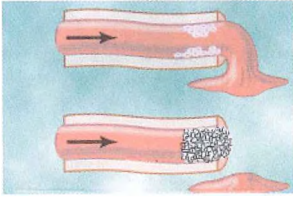
İnsanlarda canlı doku transplantasyonu immün sistemi baskılayan yeni ilaçların geliştirilmesiyle önemli başarılar sağlamıştır. Gelecekte immün sistemi baskılayan yeni ilaçların dahil edilmesiyle birlikte başarılı organ nakillerinin sayısı hızla artacaktır. İmmüniteyi baskılayan ilaçların kullanımındaki güncel yaklaşım, ilaçların doku reddini önleyecek etkileri ile istenmeyen yan etkileri arasında dengeyi kurmaya yöneliktir.

Kaynaklar

- Avent ND, Reid ME: The Rh blood group system: a review, *Blood* 95:375, 2000.
An X, Mohandas N: Disorders of red cell membrane, *Br J Haematol* 141:367, 2008.
Bowman J: Thirty-five years of Rh prophylaxis, *Transfusion* 43:1661, 2003.
Burton NM, Anstee DJ: Structure, function and significance of Rh proteins in red cells, *Curr Opin Hematol* 15:625, 2008.
Gonzalez-Rey E, Chorny A, Delgado M: Regulation of immune tolerance by anti-inflammatory neuropeptides, *Nat Rev Immunol* 7:52, 2007.

- Horn KD: The classification, recognition and significance of polyagglutination in transfusion medicine, *Blood Rev* 13:36, 1999.
Hunt SA, Haddad F: The changing face of heart transplantation, *J Am Coll Cardiol* 52:587, 2008.
Miller J, Mathew JM, Esquenazi V: Toward tolerance to human organ transplants: a few additional corollaries and questions, *Transplantation* 77:940, 2004.
Olsson ML, Clausen H: Modifying the red cell surface: towards an ABO-universal blood supply, *Br J Haematol* 140:3, 2008.
Shimizu K, Mitchell RN: The role of chemokines in transplant graft arterial disease, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28:1937, 2008.
Spahn DR, Pasch T: Physiological properties of blood substitutes, *News Physiol Sci* 16:38, 2001.
Stroncek DF, Rebulla P: Platelet transfusions, *Lancet* 370:427, 2007.
Sumpter TL, Wilkes DS: Role of autoimmunity in organ allograft rejection: a focus on immunity to type V collagen in the pathogenesis of lung transplant rejection, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 286:L1129, 2004.
Westhoff CM: The structure and function of the Rh antigen complex, *Semin Hematol* 44:42, 2007.
Yazer MH, Hosseini-Maaf B, Olsson ML: Blood grouping discrepancies between ABO genotype and phenotype caused by O alleles, *Curr Opin Hematol* 15:618, 2008.

Hemostaz ve Kanın Pıhtılaşması



Hemostazdaki Olaylar

Hemostaz, kan kaybının önlenmesi demektir. Bir damar zedelendiği veya yırtıldığında

da çeşitli mekanizmalarla hemostaz sağlanır. Bu mekanizmalar: (1) damar spazmı, (2) trombosit tıkaçının oluşumu, (3) kanın pıhtılaşması sonucu kan pıhtısının oluşumu, (4) fibröz dokunun pıhtı içine doğru büyümesiyle damardaki deliğin kalıcı olarak kapatılmasıdır.

Damar Kasılması

Kan damarı kesildikten veya yırtıldıktan hemen sonra travmanın damar üzerine etkisi ile damar duvarındaki düz kas kasılır; bu kasılma derhal hasarlanan damardan kan kaybını azaltır. Kasılma (1) yerel miyojenik spazm, (2) hasarlanan dokular ile trombositlerden kaynaklanan yerel hümmoral faktörler ve (3) sinirsel refleksler sonucu gerçekleşir. Sinirsel refleksler, hasarlanan damar ve çevre dokulardan kaynaklanan ağrı veya diğer duysal uyarılar ile başlatılır. Vazokonstriksiyonun büyük kısmı olasılıkla damar duvarına doğrudan hasarla başlayan yerel *miyojenik kasılma* sonucu gerçekleşir. Daha küçük damarlarda vazokonstriksiyonun büyük kısmından vazokonstriktör bir madde olan *tromboksan A₂*'yi serbestleyen trombositler sorumludur.

Damar ne kadar çok zedelenirse spazmın derecesi o kadar büyük olur. Bu yerel damar spazmı dakikalar ve hatta saatlerce sürebilir ve bu süre içinde trombosit tıkaçının oluşumu ve kan pıhtılaşması gelişir.

Trombosit Tıkaçının Oluşumu

Eğer damardaki hasar çok küçükse (aslında vücutta her gün birçok küçük damar delikleri oluşur) genellikle kan pıhtısı yerine *trombosit tıkaçı* ile kapatılır. Bunun önemini anlamak için öncelikle trombositlerin doğasını tartışmak önem taşır.

Trombositlerin Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Trombositler yuvarlak ya da oval, 1-4 mikrometre çapında küçük disklerdir. Kemik iliğinde *megakaryositlerden* oluşurlar. Megakaryositler kemik iliğinde hematopoietik serinin çok büyük hücreleridir ve kemik iliğinde ya da kana geçtikten bir süre sonra özellikle kapillerlerden geçmeye çalışırken parçalanarak trombositleri oluştururlar. Trombositlerin kandaki normal konsantrasyonları milimetreküpte 150.000-300.000'dir.

Çekirdekleri olmamasına ve çoğalamamalarına karşın trombositler hücrenin birçok işlevsel özelliklerini taşırlar. Sitoplazmalarında çeşitli aktif faktörler vardır. Bunlar (1) trombositlerin kasılmasını sağlayan *aktin* ve *miyozin molekülüleri* ile diğer bir kasılabilir protein olan *trombositenin*, (2) çeşitli enzimleri sentezleyen ve çok miktarda kalsiyum iyonlarını depolayan *endoplazmik retikulum* ve *Golgi aygıtının* kalıntıları, (3) mitokondri, *adenozin trifosfat (ATP)* ve *adenozin difosfat (ADP)* oluşturabilen enzim sistemleri, (4) birçok damar ve diğer yerel doku reaksiyonlarını sağlayan yerel hormonlar olan prostaglandinleri sentezleyen enzim sistemleri, (5) daha sonra kan pıhtılaşmasıyla ilişkili olarak tartışılacak önemli bir protein olan *fibrin stabilize edici faktör* ve (6) damar endotel hücrelerinin, damar düz kas hücrelerinin ve fibroblastların çoğalma ve büyümelerini ve böylece hasarlı damar duvarlarının tamiri için gerekli hücre büyümesini sağlayan *büyüme faktörü*.

Trombositlerin hücre zarı da önemlidir. Yüzeylerini kaplayan *glikoprotein* örtüsü trombositlerin normal endotele yapışmasını önlerken, damar duvarının *hasarlanan* alanlarına, özellikle zedelenen endotel hücrelerine ve damar duvarında daha derinlerde açığa çıkan kollajene yapışmalarını sağlar. Aynı zamanda, zarda çok miktarda *fosfolipitler* bulunur, bunlar daha sonra tartışılacağı gibi kan pıhtılaşma sürecini birçok noktada aktifleştirici rol oynar.

Görüldüğü gibi, trombosit çok aktif bir yapıdır. Yarı ömrü kanda 8-12 gündür; bu süre sonunda yaşam süreçleri sona erer ve dolaşımdan başlıca doku makrofajları tarafından uzaklaştırılırlar. Trombositlerin yarısından

fazlası kanın dalakta sıkı trabeküler ağ yapısından geçmesi sırasında, makrofajlar tarafından tutularak kandan uzaklaştırılır.

Trombosit Tıkacının Mekanizması

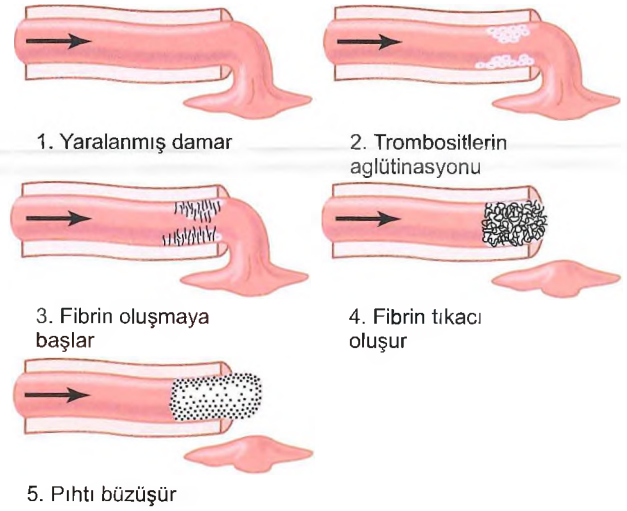
Damar yırtıklarının tamiri trombositlerin önemli bazı işlevlerine dayanmaktadır. Trombositler hasara uğrayan damar yüzeyine, özellikle damar yüzeyindeki kollajen liflerine temas ettikleri zaman hızla özelliklerini değiştirirler. Şişmeye başlarlar ve düzensiz bir şekil alarak yüzeylerinden sayısız yalancı ayaklar uzatırlar. Kasılabilir proteinleri güçlü bir şekilde kasılarak çok sayıda aktif faktörler içeren granüllerin serbestlenmelerini sağlarlar; yapışkan hale gelirler ve dokulardaki kollajene ve plazmadan hasarlı doku içine sızan *von Willebrand faktörü* adı verilen bir proteine tutunurlar; çok miktarda ADP salgırlar; enzimleri *tromboksan A₂*'yi oluştururlar. ADP ve tromboksan daha sonra çevredeki trombositlere etki ile onları da aktifleştirirler ve bu yeni aktiflenmiş ilave trombositler de yapışkanlıkları sayesinde başlangıçta aktiflenmiş trombositlere yapışırlar.

Böylece, damarın yırtılan herhangi bir noktasında, hasara uğrayan damar duvarı gittikçe artan sayıda trombositin aktifleşmesini ve bu aktiflenen trombositlerin de yeni trombositleri aktifleştirmesiyle gelişen bir kısır döngüyü başlatarak *trombosit tıkacının* oluşumunu sağlarlar. Başlangıçta zayıf olan bu tıkaç, damar yırtığı küçükse kan kaybını önlemede başarılıdır. Pıhtılaşma sürecinin sonraki basamaklarında, *fibrin iplikleri* oluşarak trombositlere bağlanır ve böylece sıkı ve dayanıklı bir tıkaç oluşur.

Damar Deliklerinin Kapatılmasında Trombosit Mekanizmasının Önemi. Trombosit tıkaç mekanizması, gün içinde binlercesi görülen çok küçük damarlardaki ve endotel hücrelerindeki yırtıkların kapatılması için son derece önemlidir. Gerçekten de, endotel hücrelerindeki çok sayıda küçük delikler genellikle trombositler tarafından kapatılırlar; trombositler endotel hücreleriyle kaynaşarak bir endotel hücre zarının oluşmasını sağlarlar. Trombosit sayısı çok az olan bir kişide, derialtı ve tüm vücut içi dokularda normal kişilerde izlenmeyen, binlerce küçük kanama alanları gelişir.

Yırtılan Damarda Kan Pıhtılaşması

Hemostazın üçüncü mekanizması kan pıhtısı oluşumudur. Damar duvarı ağır biçimde hasarlanmışsa 15-20 saniye içinde pıhtı gelişmeye başlar; hasarlanma hafifse, pıhtılaşma 1-2 dakika içinde ortaya çıkar. Hasarlanan damar duvarı ve trombositlerden kaynaklanan aktifleştirici maddeler ve hasarlanan damar duvarına yapışan kan proteinleri pıhtılaşma sürecini başlatır. Bu sürecin fiziksel olayları Şekil 36-1'de gösterilmiştir. Önemli pıhtılaşma faktörlerinin listesi Tablo 36-1'de verilmiştir.



Şekil 36-1 Hasarlanan kan damarında pıhtılaşma süreci. (W.H. Seegers: Hemostatic Agents. Springfield, Ill., Charles C Thomas, 1948'den modifiye edilmiştir).

Damarın yırtılmasından 3-6 dakika sonra, eğer damardaki delik çok geniş değilse, açıklığın tümü ya da damarın yırtılan ucu pıhtı ile dolar. Yirmi dakika ya da 1 saat sonra pıhtı büzüşür ve damarı daha da fazla kapatır. Daha sonra tartışılacağı gibi, trombositler pıhtının büzüşmesinde de önemli rol oynarlar.

Tablo 36-1 Kandaki Pıhtılaşma Faktörleri ve Eşanımları

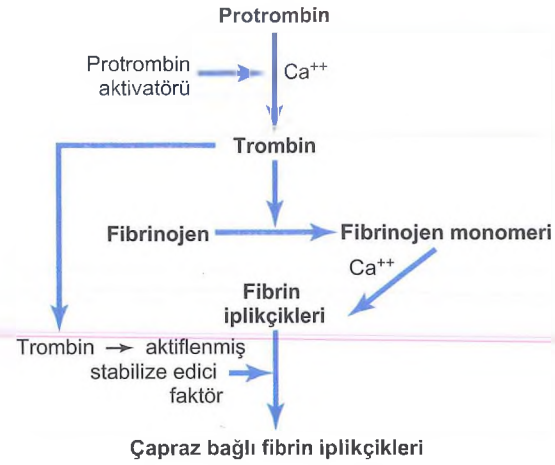
Pıhtılaşma faktörü	Eşanımları
Fibrinojen	Faktör I
Protrombin	Faktör II
Doku faktörü	Faktör III; doku tromboplastini
Kalsiyum	Faktör IV
Faktör V	Proakselerin; labil faktör; Ac-globulin; (Ac-G)
Faktör VII	Serum protrombin konversiyon akseleratörü (SPCA); prokonvertin; stabil faktör
Faktör VIII	Antihemofilik faktör (AHF); antihemofilik globulin (AHG); antihemofilik faktör A
Faktör IX	Plazma tromboplastin komponenti (PTC); Christmas faktörü; antihemofilik faktör B
Faktör X	Stuart faktörü; Stuart-Prower faktörü
Faktör XI	Plazma tromboplastin antedandan (PTA); antihemofilik faktör C
Faktör XII	Hageman faktörü
Faktör XIII	Fibrin stabilize edici faktör
Prekallikrein	Fletcher faktörü
Yüksek molekül ağırlıklı kininojen	Fitzgerald faktörü; HMWK (yüksek molekül ağırlıklı kininojen)

Trombositler

Fibröz Organizasyon veya Pıhtının Eritilmesi

Pıhtı bir kez oluşuktan sonra iki ayrı yönde gelişme gösterebilir: (1) *Fibroblastlar* tarafından istila edildikten sonra tüm pıhtı bağ dokusuna dönüşür veya (2) pıhtı eriyebilir. Damar duvarındaki küçük bir delikte oluşan pıhtı genellikle birkaç saat içinde fibroblastlar tarafından istilaya uğrar (bu olay trombositlerden salgılanan *büyüme faktörü* ile kısmen hızlandırılır). Bu faaliyet, pıhtının tümüyle fibröz dokuya dönüşmesi için 1-2 hafta kadar daha sürer.

Diğer yandan, fazladan kan dokulara sızdığında ve ihtiyaç olmayan yerlerde doku pıhtıları oluştuğunda, genellikle pıhtının kendi içindeki özel maddeler aktif hale geçerler. Bu maddeler enzim gibi işlev görerek pıhtıyı eritirler. Bu konu bölümde daha sonra tartışılacaktır.



Şekil 36-2 Protrombinin trombine çevrilmesi ve fibrinojenin fibrin iplikçiklerini oluşturmak üzere polimerizasyonu.

Kanın Pıhtılaşma Mekanizması

Temel Teori. Kanda ve dokularda kanın pıhtılaşmasını etkileyen 50'den fazla önemli madde bulunmuştur. Bunların bazıları pıhtılaşmayı sağlar, bunlara *prokoagülan* denilir; diğerleri pıhtılaşmayı inhibe ederler, bunlara ise *antikoagülan* denilir. Kanın pıhtılaşp pıhtılaşmaması, bu iki grup madde arasındaki dengeye bağlıdır. Normalde antikoagülanlar baskındır ve kan pıhtılaşmaz; ama bir damar zedelendiğinde hasarlanan alandaki prokoagülanlar "aktifleştirilerek" antikoagülanlara baskın hale gelirler ve pıhtı oluşur.

Genel Mekanizma. Pıhtılaşma üç temel basamaktan oluşur: (1) Damarın yırtılması ile ya da kanın kendisinin hasarlanmasına cevap olarak kanda bir düzineden fazla pıhtılaşma faktörünün rol oynadığı bir dizi kimyasal reaksiyonlar kompleksi meydana gelir. Net sonuç, aktifleştirilen tüm maddelerin *protrombin aktivatörü* denilen bir kompleks oluşturmalarıdır. (2) Protrombin aktivatörü *protrombinin trombine* dönüşümünü katalizler. (3) Trombin bir enzim görevi yaparak *fibrinojeni fibrin iplikçiklerine* çevirir, daha sonra fibrin iplikçikleri trombositler, kan hücreleri ve plazmayı da içine alarak pıhtıyı oluşturur.

İlk olarak protrombinin trombine dönüşümüyle başlayan pıhtı oluşum mekanizmasını, sonra da geriye dönerek protrombin aktivatörünün oluştuğu pıhtılaşma işleminin ilk basamaklarını tartışacağız.

Protrombinin Trombine Dönüşümü

İlk işlem olarak kan damarının yırtılması ya da kanda bazı özel aktifleştirici maddelerin hasarlanması sonucu protrombin aktivatörü oluşur. İkinci olarak, ortamda yeterli Ca^{++} varlığında, protrombin aktivatörü protrombinin trombine dönüşmesine neden olur (Şekil 36-2). Üçüncü olarak, trombin 10-15 saniye içinde fibrinojen moleküllerinin fibrin iplikçiklerine polimerizasyonuna sebep olur. Dolayısıyla, kanın pıhtılaşmasında hız sınırlayıcı faktör ge-

nellikle protrombin aktivatörünün oluşumudur; çünkü bu noktadan sonraki basamaklar pıhtı oluşturmak için hızlı bir şekilde gelişir.

Trombositler de protrombinin trombine dönüşümünde önemli rol oynarlar. Çünkü protrombinin çoğu, hasarlanan dokuya daha önceden bağlanmış olan trombositlerin üzerindeki protrombin reseptörleri ile birleşir.

Protrombin ve Trombin. Protrombin 68.700 molekül ağırlığında alfa2-globulin olan bir plazma proteini-dür. Normal olarak plazmada konsantrasyonu yaklaşık 15 mg/dL'dir. Kararlı olmayan bir proteindir ve kolayca daha küçük bileşiklere parçalanabilir. Bu bileşiklerden biri 33.700 molekül ağırlığı ile protrombinin hemen hemen yarısı kadar olan *trombindir*.

Protrombin sürekli olarak karaciğerde sentezlenir ve pıhtılaşma için sürekli olarak vücudun tüm bölgelerinde kullanılır. Eğer karaciğerde protrombin üretimi azalrsa, plazmadaki konsantrasyonu bir ya da birkaç gün içinde normal pıhtılaşmayı sağlayacak miktarın çok altına düşer.

Diğer birkaç pıhtılaşma faktörüne benzer şekilde, protrombinin normal oluşumu için de karaciğerin *K vitamini* gereksinimi vardır. Bu nedenle, K vitamini eksikliği veya normal protrombin oluşumunu önleyen bir karaciğer hastalığının varlığı protrombin düzeyini, kanama eğilimine neden olacak kadar düşürebilir.

Fibrinojenin Fibrine Dönüşümü-Pıhtı Oluşumu

Fibrinojen. Fibrinojen plazmada 100-700 mg/dL miktarında bulunan yüksek molekül ağırlıklı (340.000) bir proteindir. Fibrinojen karaciğerde yapılır ve karaciğer hastalıklarında protrombin konsantrasyonu gibi bazen fibrinojenin dolaşımdaki konsantrasyonu da azalır.

Büyük molekül yapısı nedeniyle normalde az miktarda fibrinojen hücrelerarası sıvılara sızar. Fibrinojen pıhtılaşma işlemindeki esas faktörlerden biri olduğu için

de hücrelerarası sıvı genellikle çok az pıhtılaşır ya da hiç pıhtılaşmaz. Ancak kapillerlerin geçirgenliği patolojik olarak artarsa fibrinojen pıhtılaşmaya yetecek miktarlarda doku sıvısı içine sızar ve plazma ve tam kanın pıhtılaşmasına benzer şekilde bu sıvılar da pıhtılaşır.

Fibrin Oluşturmak Üzere Trombinin Fibrinojene Etkisi. Trombin, proteolitik etkisi olan protein yapısında bir *enzim*dir. Fibrinojen üzerine etkiyle her bir fibrinojen molekülünden düşük molekül ağırlıklı dört peptidi ayırır ve diğer fibrin molekülleriyle kendiliğinden polimerize olma yeteneği taşıyan bir molekül olan *fibrin monomerini* oluşturur. Böylece, fibrin monomer molekülleri saniyeler içinde pıhtının *retikulumunu* oluşturacak olan *uzun fibrin iplikçiklerine* polimerize olurlar.

Bu polimerizasyonun erken evrelerinde fibrin monomer molekülleri zayıf kovalan olmayan hidrojen bağlarıyla birarada tutulur ve yeni oluşan iplikçikler de diğerleriyle çapraz bağlar yapmaz. Bu yüzden oluşan pıhtı zayıftır ve kolayca çözülebilir. Sonraki birkaç dakika içinde fibrin retikulumunu oldukça güçlendirecek diğer bir işlem gelişir. *Fibrin-stabilize edici faktör* adı verilen, normalde plazma globulinlerinde az miktarda bulunan ama pıhtı içinde tutulan trombositlerden de serbestlenen bir madde bu işlemi sağlar. Fibrin-stabilize edici faktör fibrin liflerine etki etmeden önce kendisi aktifleştirilmelidir. Fibrin oluşumuna sebep olan trombin aynı zamanda fibrin-stabilize edici faktörü de aktifleştirir. Bu aktif madde daha sonra, fibrin monomer molekülleri arasında *kovalen bağlar* ile komşu fibrin iplikçikleri arasında çok sayıda çapraz bağlar kurulmasını sağlayan bir enzim görevi yapar. Böylece fibrin ağının üç boyutlu yapısını kuvvetlendirir.

Kan Pıhtısı. Pıhtı tüm yönlerde uzanan ve kan hücreleri, trombositler ve plazmayı içinde tutan fibrin yumağından oluşmuştur. Fibrin iplikçikleri kan damarlarının hasarlanan yüzeylerine de yapışır; böylece pıhtı herhangi bir damar yırtığını kapatır ve kan kaybını önler.

Pıhtının Büzüşmesi-Serum. Pıhtı oluştuktan sonra birkaç dakika içinde kasılmaya başlar ve genellikle 20-60 dakika içinde pıhtı içindeki sıvının çoğu ayrılır. Bu açığa çıkan sıvıya *serum* denir; çünkü içinden fibrinojen ve diğer birçok pıhtılaşma faktörleri uzaklaştırılmıştır. Bu yönüyle serum plazmadan farklıdır. Bu faktörlerin yokluğu nedeniyle serum pıhtılaşmaz.

Pıhtının büzüşmesinde trombositler gereklidir. Bu nedenle, pıhtının büzüşmemesi dolaşımdaki trombosit sayısının azaldığının bir göstergesidir. Kan pıhtısı içindeki trombositlerin elektron mikrafleri, trombositlerin farklı iplikçikleri birbirine bağlayacak şekilde fibrin iplikçiklerine bağlandıklarını göstermektedir. Bunun yanı sıra, pıhtının içinde tutulan trombositler *fibrin-stabilize edici faktör* gibi bazı prokoagülan maddeleri serbestlemeye devam ederek komşu fibrin iplikçikleri arasında daha fazla

çapraz bağların oluşumunu sağlarlar. Ayrıca trombositler, yapılarında bulunan kasılabilir proteinler olan trombositenin, aktin ve miyozin moleküllerini aktifleştirerek fibrine bağlı trombositlerin güçlü şekilde kasılmalarına yol açarlar ve bu şekilde pıhtı kasılmasına doğrudan katılırlar. Bu aynı zamanda fibrin ağının küçülmesine yardım eder. Kasılma trombin ve aynı zamanda trombositlerin mitokondri, endoplazmik retikulum, Golgi aygıtı gibi organelindeki kalsiyum depolarından serbestlenen kalsiyum iyonları tarafından aktifleşir ve hızlandırılır.

Pıhtı büzüştüğünde, yırtılan kan damarlarının uçları birbirlerine doğru çekilir ve böylece olasılıkla hemostazın son aşamasına da katılmış olur.

Pıhtı Oluşumunda Pozitif Geribildirim

Kan pıhtısı gelişmeye başlar başlamaz dakikalar içinde çevresindeki kana da yayılır. Yani, pıhtının kendisi bir pozitif geribildirim başlatarak daha fazla pıhtılaşmaya neden olur. Bunun en önemli nedenlerinden biri, trombinin proteolitik aktivitesinin fibrinojenin yanı sıra diğer birçok pıhtılaşma faktörleri üzerinde etkili olmasıdır. Örneğin, trombin protrombin üzerine doğrudan proteolitik etki göstererek daha fazla trombin oluşmasına yol açar ve bu da protrombin aktivatörü oluşumunda sorumlu pıhtılaşma faktörleri üzerine etkindir. (Daha sonraki paragraflarda tartışılacağı gibi bu etkiler, faktör VII, IX, X, XI ve XII'nin etkinliklerinin hızlandırılması ve trombositlerin agregasyonudur). Kritik miktarda trombin oluştuğunda, daha fazla kanın pıhtılaşmasına ve daha fazla trombin meydana gelmesine yol açan bir pozitif geribildirim gelişir; böylece kan pıhtısı kanama durduruluncaya kadar büyümeye devam eder.

Pıhtılaşmanın Başlaması: Protrombin Aktivatörünün Oluşumu

Buraya kadar pıhtılaşma işleminin kendisi tartışıldıktan sonra artık en başta pıhtılaşmayı başlatan daha karmaşık mekanizmalara dönmek gerekmektedir. Bu mekanizmalar, (1) damar duvarının ve komşu dokuların travmaya uğraması, (2) kanın travmaya maruz kalması veya (3) kanın hasarlanmış endotel hücreleriyle veya kollajenle ve kan damarı dışındaki diğer doku elemanlarıyla teması sonucu harekete geçerler. Her durumda, bu olay *protrombin aktivatörü* oluşumuna yol açar ve bu da protrombinin trombine dönüşümüne ve tüm diğer pıhtılaşma aşamalarının oluşmasına neden olur.

Protrombin aktivatörü gerçekte birbirleriyle sürekli etkileşim halinde olan iki yolla oluşturulur: (1) damar duvarı ve çevresindeki dokuların travmaya uğramasıyla başlayan *ekstrensek yol* ve (2) kanın kendi içinde başlayan *intrinsek yol*.

Hem ekstrensek ve hem de intrinsek yolda *pıhtılaşma faktörleri* adı verilen bir seri farklı plazma proteinleri önemli rol oynar. Bunlar çoğunlukla proteolitik enzimlerin aktif olmayan şekilleridir. Aktif şekle dönüştürüldüklerinde

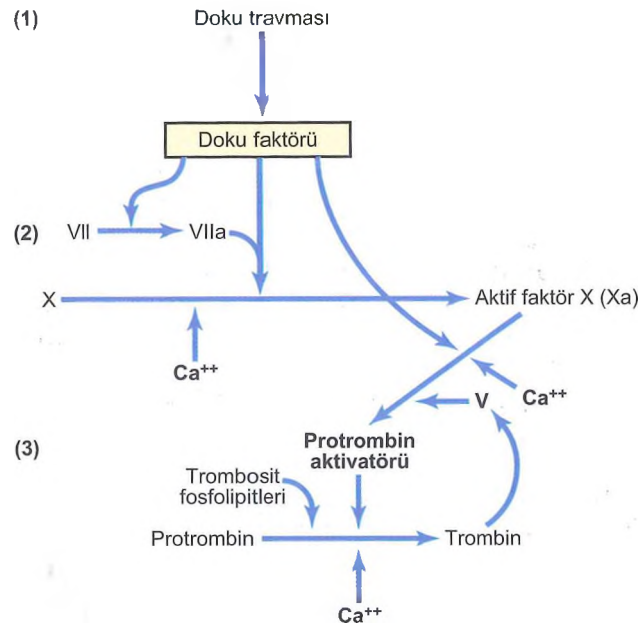
enzim etkileriyle pıhtılaşma işleminin seri reaksiyonlarına neden olurlar.

Tablo 36-1'de sıralanan pıhtılaşma faktörlerinin çoğu Romen rakamlarıyla belirtilirler. Aktif şekilde oldukları belirtilmek istendiğinde ise Romen rakamının ardına bir küçük "a" harfi eklenir; örneğin, faktör VIII'in aktif şekli VIIIa olarak gösterilir.

Pıhtılaşmanın Başlatılmasında Ekstresek Yol

Protrombin aktivatörü oluşumunu başlatan ekstresek yol, damar duvarının veya damar-dışı dokuların travmaya uğraması ile aktive olur ve Şekil 36-3'te gösterilen aşamalar doğrultusunda gelişir:

1. *Doku faktörünün serbestlenmesi.* Travmatize dokudan *doku faktörü* ya da *doku tromboplastini* denilen çeşitli faktörlerin oluşturduğu bir bileşim serbestlenir. Bu faktör başlıca doku zarlarından kaynaklanan fosfolipitler ve önemli bir *proteolitik enzim* içeren bir *lipoprotein kompleksinden* oluşur.
2. *Faktör X'un aktifleşmesi-Faktör VII ve doku faktörünün rolü.* Doku faktörünün lipoprotein kompleksi pıhtılaşma faktörü VII ile kompleks oluşturur ve kalsiyum iyonlarının varlığında faktör X üzerine enzimatik etki göstererek *aktif faktör X'u* (Xa) oluşturur.
3. *Aktif faktör X'un protrombin aktivatörü oluşturma etkisi-Faktör V'in rolü.* Aktif faktör X hemen doku faktörünün parçası olan doku fosfolipitleriyle ya da trombositlerden serbestlenen fosfolipitlerle birlikte faktör V ile birleşerek *protrombin aktivatörü* denilen kompleksi oluşturur. Birkaç saniye içinde, kalsiyum iyonlarının (Ca^{++}) varlığında, bu protrombini trom-



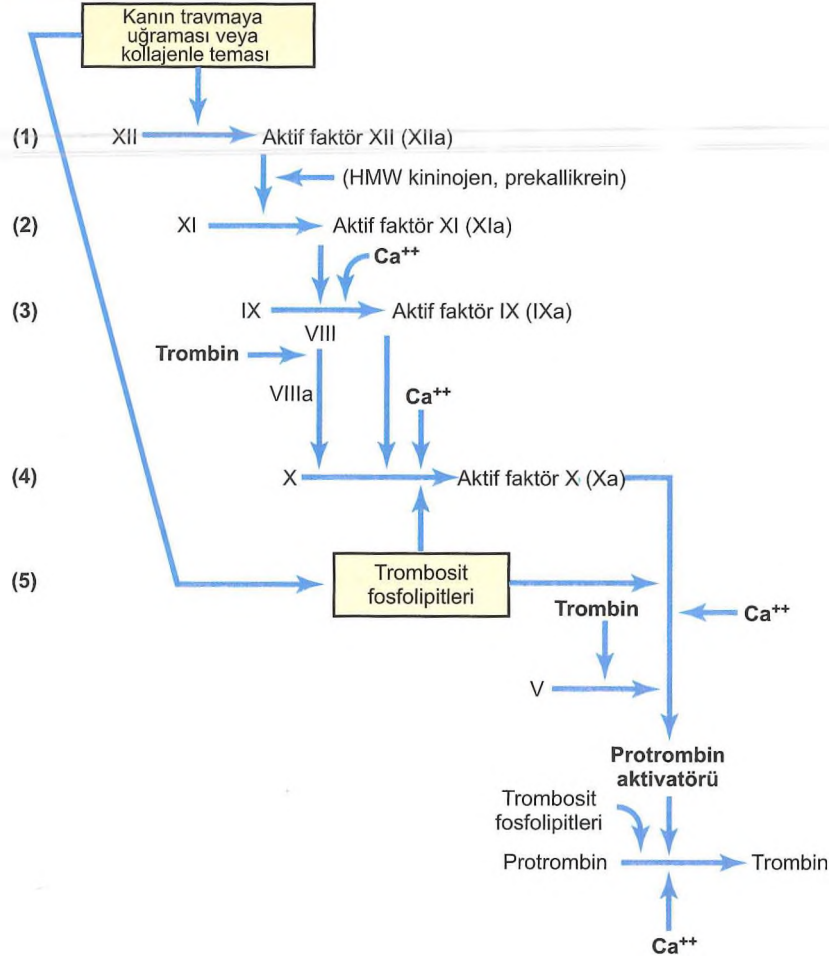
Şekil 36-3 Pıhtılaşma mekanizmasının başlatılmasında ekstresek yol.

bine parçalar ve pıhtılaşma işlemi daha önce açıklandığı gibi devam eder. Başlangıçta, protrombin aktivatörü kompleksi içindeki faktör V aktif değildir; ancak pıhtılaşma işlemi ve trombin oluşumu başladığında, trombinin proteolitik etkisiyle faktör V aktifleşir. Bu daha sonra protrombinin aktifleşmesini güçlü bir şekilde hızlandırır. Böylece, son protrombin aktivatör kompleksinde, aktif faktör X protrombini trombine çeviren gerçek bir proteaz görevi yapar. Aktif faktör V bu proteaz aktivitesini büyük ölçüde güçlendirir ve trombosit fosfolipitleri ise olayı daha da hızlandırır. İşlem bir kez başladıktan sonra, trombinin faktör V üzerinden, *pozitif geribildirim* etkisiyle tüm olayı hızlandırdığına özellikle dikkat ediniz.

Pıhtılaşmanın Başlatılmasında İntrensek Yol

Protrombin oluşumunu ve dolayısıyla pıhtılaşmayı başlatan ikinci mekanizma *kanın kendisinin travmaya uğraması* veya *kanın travmatize bir damar duvarındaki kollajenle teması* sonucu başlar ve daha sonra Şekil 36-4'te gösterilen aşağıdaki reaksiyonlar zinciri ile devam eder.

1. *Kanın travmaya uğraması (1) faktör XII'nin aktifleşmesine ve (2) trombosit fosfolipitlerinin serbestlenmesine neden olur.* Kanın travmaya uğraması ya da damar duvarındaki kollajenle teması kanda iki önemli pıhtılaşma faktörünü değiştirir: faktör XII ve trombositler. Faktör XII kollajenle veya cam gibi ıslanabilir bir yüzeye temas ettiğinde molekülde yeni bir şekil değişimi yaparak "aktif faktör XII" denilen proteolitik bir enzime dönüşür. Aynı zamanda, kanın travmaya uğraması, trombositlerin de kollajene veya ıslanabilir bir yüzeye yapışarak (ya da başka yollarla hasar) hasarlanmasına neden olur ve bunun sonucunda, daha sonraki pıhtılaşma reaksiyonlarında rol oynayan *trombosit faktör 3* denilen lipoproteini içeren trombosit fosfolipitleri ortama serbestlenir.
2. *Faktör XI'in aktivasyonu.* Aktif faktör XII faktör XI'i enzimatik olarak aktive eder ki bu intrinsek yolun ikinci aşamasıdır. Bu reaksiyon için ayrıca *yüksek molekül ağırlıklı (HMW) kininojene* gereksinim vardır ve prekallikrein ile hızlandırılır.
3. *Faktör IX'un aktif faktör XI tarafından aktivasyonu.* Aktif faktör XI daha sonra enzimatik etki ile faktör IX'u aktive eder.
4. *Faktör X'un aktivasyonu-Faktör VIII'in rolü.* Aktif faktör XI, faktör VIII, trombosit fosfolipitleri ve travmatize trombositlerden salınan faktör 3 birlikte etki göstererek faktör X'u aktive ederler. Faktör VIII veya trombositlerin eksikliğinde bu aşamanın yetersiz olacağı açıktır. Faktör VIII klasik *hemofili* hastalarında eksik olan faktördür ve bu nedenle *antihemofilik faktör* olarak da adlandırılır. Trombositler ise *trombositopeni* denilen kanama hastalığında eksik olan pıhtılaşma faktörüdür.



Şekil 36-4 Pıhtılaşma mekanizmasının başlatılmasında intrinsek yol.

5. *Protrombin aktivatörü oluşumunda aktif faktör X'un etkisi-Faktör V'in rolü.* İntrinsik yolun bu aşamasının aynıdır. Yani, aktif faktör X, faktör V ve trombosit veya doku fosfolipitleriyle birleşerek *protrombin aktivatörü* kompleksini oluşturur. Bunu takiben, protrombin aktivatörü saniyeler içinde protrombinin trombine parçalanmasını başlatır ve bu şekilde daha önce bahsedildiği gibi pıhtılaşma işleminin son basamakları harekete geçmiş olur.

İntrinsik ve Ekstrensek Yollarda Kalsiyum İyonlarının Rolü

İntrinsik yolun ilk iki basamağı dışında, bütün reaksiyonların başlatılabilmesi veya hızlandırılabilmesi için kalsiyum iyonlarına gereksinim vardır. Bu nedenle, kalsiyum iyonlarının yokluğunda kan pıhtılaşması gerçekleşmez.

Canlılarda kalsiyum iyon konsantrasyonu kanın pıhtılaşma kinetiğini etkileyecek düzeylere nadiren düşer. Diğer yandan, bir kişiden kan alındığında kalsiyum iyon konsantrasyonu pıhtılaşma için eşik düzeyin altına düşürülerek kanın pıhtılaşması engellenebilir. Bu amaçla kan ya *sitrat iyonu* gibi maddelerle reaksiyona sokularak kalsiyum deiyonize edilir veya *oksalat iyonu* ile kalsiyumun çökmesi sağlanır.

Ekstrensek ve İntrinsik Yollar Arasındaki Etkileşim-Kanın Pıhtılaşmaya Başlamasının Özeti

Yukarıdaki şemada da gösterildiği gibi, kan damarının yırtılmasından sonra pıhtılaşma aynı anda ekstrensek ve intrinsik sistemler yoluyla gerçekleşir. Doku faktörü ekstrensek yolu başlatırken, faktör XII ve trombositlerin damar duvarındaki kollajenle teması intrinsik yolu başlatır.

Ekstrensek ve intrinsik yollar arasındaki en önemli farklardan biri *ekstrensek yolun* patlayıcı doğasıdır; bir kez başlatıldıktan sonra gelişme hızı yalnızca travmatize dokulardan serbestlenen doku faktörü ile kanda bulunan faktör X, VII ve V miktarları ile sınırlandırılabilir. Ciddi doku travmasında pıhtılaşma 15 saniye gibi kısa bir sürede oluşabilir. İntrinsik yol ise daha yavaş gelişir; pıhtılaşmanın oluşması için genellikle 1-6 dakikaya gereksinim vardır.

Normal Damar Sisteminde Pıhtılaşmanın Önlenmesi- Damariçi Antikoagülanlar

Endotel Yüzeyi Faktörleri. Normal damar sisteminde pıhtılaşmayı önleyen en önemli faktörler olasılıkla (1) endotel hücre yüzeyinin *düzgünlüğü*; intrinsik pıhtılaşma sisteminin temasla aktivasyonunu önler; (2) endotel üzerindeki *glikokaliks* tabakası (glikoka-

liks endotel hücrelerinin yüzeyine yapışık olarak bulunan bir mukopolisakkarittir); pıhtılaşma faktörlerini ve trombositleri iterek pıhtılaşmanın aktifleşmesini engeller ve (3) endotel zarına bağlı bir protein olan *trombomodulin* trombinin bağlanması pıhtılaşmayı yalnızca trombinin ortamdan uzaklaştırmak suretiyle önlemez; fakat trombomodulin-trombin kompleksi bir plazma proteini olan *protein C*'yi de aktifleştirir ve protein C, faktör V ve VIII'i *inaktive* etmek yoluyla antikoagülan etkilik gösterir.

Endotel duvarı hasarlandığında, hem düzgünlüğünü ve hem de glikokaliks-trombomodulin tabakasını kaybeder; bu durum faktör XII'nin ve trombositlerin aktivasyonuna neden olarak pıhtılaşmanın intrinsek yolunu başlatmış olur. Eğer faktör XII ve trombositler endotel altındaki kollajenle temas ederse, aktifleşme daha da güçlü olur.

Fibrinin Antitrombin Etkinliği ve Antitrombin III. Kanın kendi içindeki en önemli *antikoagülanlar*, trombinin kandan uzaklaştıranlardır. Bunların arasında en güçlü etkinlik gösterenler: (1) pıhtılaşma işlemi sırasında oluşan *fibrin iplikçikleri* ve (2) *antitrombin III* veya *antitrombin-heparin kofaktörü* de denilen bir alfa globulindir.

Pıhtı oluşumu sırasında, protrombinden meydana gelen trombinin yaklaşık yüzde 85-90'ı oluşan fibrin iplikçiklerine yapışır. Bu olay, trombinin geriye kalan kana yayılmasını önler ve böylece pıhtının geniş alanlara yayılmasını engeller.

Fibrin iplikçiklerine yapışmayan trombin ise antitrombin III ile birleşir. Antitrombin III ise, trombinin fibrinojen üzerine olan etkisini bloke eder ve sonraki 12-20 dakika içinde de trombinin kendisini inaktive eder.

Heparin. Diğer güçlü bir antikoagülan da heparindir. Normalde kandaki konsantrasyonu düşük olduğundan, yalnızca sınırlı fizyolojik koşullarda önemli antikoagülan etkinlik gösterir. Diğer yandan, klinikte bir farmakolojik ajan olarak damar içi pıhtılaşmayı önlemede çok daha yüksek konsantrasyonları yaygın şekilde kullanılır.

Heparin molekülü yüksek negatif yüklü konjuge bir polisakkarittir. Tek başına antikoagülan etkinliği çok az ya da hiç yoktur, fakat antitrombin III ile birleştiğinde antitrombin III'ün trombinin uzaklaştırma etkinliğini yüz kattan bin kata kadar artırmak suretiyle antikoagülan etki gösterir. Bu nedenle, ortamda fazla miktarda heparin bulunduğu, dolaşımdaki serbest trombinin antitrombin III ile uzaklaştırılması çok hızlı olur.

Heparin-antitrombin III kompleksi trombinin yanı sıra diğer bazı aktif pıhtılaşma faktörlerini de ortamdan uzaklaştırarak antikoagülan aktiviteyi artırır. Bu faktörler aktif XII, XI, X ve IX'dur.

Heparin vücutta birçok farklı hücrelerde üretilir; fakat özellikle büyük miktarlarda heparin tüm vücutta perikarpiller bağ dokusuna yerleşmiş olan bazofilik *mast hücreleri* tarafından yapılır. Bu hücreler tarafından sürekli olarak

salgılanan az miktarda heparin dolaşım sistemine geçer. Ayrıca, işlevsel olarak mast hücrelerine benzer olan kanın *bazofil hücreleri* de küçük miktarlarda heparini plazmaya serbestlerler.

Mast hücreleri akciğer kapillerlerini çevreleyen dokuda bol miktarda ve daha az olarak da karaciğer kapillerlerinde bulunurlar. Bu alanlarda neden çok miktarda heparine gereksinim olduğunu anlamak zor değildir; yavaş akan venöz kanda oluşan pek çok embolik pıhtılar akciğer ve karaciğer kapillerlerine ulaşır ve buralarda yeterli miktarda heparinin varlığı pıhtıların daha fazla büyümesini önler.

Kan Pıhtısının Erimesi-Plazmin

Plazma proteinleri *plazminojen* (veya *profibrinolizin*) adı verilen bir öglobulin içerirler ve bu protein aktifleştiğinde *plazmin* (veya *fibrinolizin*) denilen bir maddeye dönüşür. Plazmin pankreas salgısının en önemli proteolitik sindirim enzimi olan tripsine benzer. Plazmin fibrin iplikçiklerinin yanı sıra çevre kanda bulunan fibrinojen, faktör V, faktör VIII, protrombin ve faktör XII gibi maddeleri de sindirir. Bu nedenle, kan pıhtısı içinde plazmin oluştuğunda, pıhtının erimesine ve pıhtılaşma faktörlerinin çoğunun haraplanmasına neden olur ve hatta bazen kanın hipokoagülabilesine yol açar.

Plazminojenin Plazmin Oluşturmak Üzere Aktifleşmesi ve Daha Sonra Pıhtının Erimesi. Pıhtı oluştuğunda, çok miktarda plazminojen de diğer plazma proteinleri ile birlikte pıhtının içinde tutulur; fakat aktifleşinceye kadar plazmine dönüşmez ya da pıhtıyı eritmez. Hasarlı dokular ve damar endoteli çok yavaş olarak *doku plazminojen aktivatörü* (t-PA) adı verilen güçlü bir aktivatör salgırlar ve pıhtı kanamayı durdurduktan birkaç gün sonra bu madde plazminojeni plazmine çevirir ve pıhtıyı ortadan kaldırır. Gerçekte, kan akımının pıhtılarla engellendiği birçok küçük kan damarları bu mekanizma ile tekrar açılırlar. Bu nedenle, plazmin sisteminin özellikle önemli bir işlevi, başka türlü temizlenmesi mümkün olmayan ve eninde sonunda milyonlarca küçük perifer damarını tıkayacak olan küçük pıhtıları uzaklaştırmaktır.

İnsanda Aşırı Kanamaya Neden Olan Durumlar

Aşırı kanama kanın birçok pıhtılaşma faktörlerinden herhangi birinin eksikliği sonucu ortaya çıkabilir. Geniş çaplı araştırmalara konu olan üç özel tip kanama eğilimi burada tartışılacaktır. Bunlar: (1) K vitamini eksikliği, (2) hemofili ve (3) trombositopeni (trombosit eksikliği)'dir.

K Vitamini Eksikliğine Bağlı Gelişen Protrombin, Faktör VII, Faktör IX ve Faktör X Azalması

Birkaçı dışında, kanın pıhtılaşma faktörlerinin çoğu karaciğerde yapılır. Bu nedenle, karaciğerin *hepatit*, *siroz* ve *akut sarı atrofi* gibi hastalıkları pıhtılaşma sistemini

bazen o kadar baskılayabilirler ki, hastada ciddi kanama eğilimi ortaya çıkar.

Karaciğerde pıhtılaşma faktörlerinin yapımını baskılayan diğer bir neden de K vitamini eksikliğidir. K vitamini *protrombin*, *Faktör VII*, *Faktör IX*, *Faktör X* ve *protein C* gibi beş önemli pıhtılaşma faktörünün glutamik asit kalıntılarına karboksil gruplarının bağlanmasını katalize eden bir karaciğer karboksilaz enzimi için gerekli faktördür. Olgunlaşmamış pıhtılaşma faktörlerinin glutamik asit kalıntılarına karboksil gruplarının eklenmesi sırasında K vitamini okside olarak inaktif hale geçer. *Vitamin K epoksit redüktaz kompleksi 1 (VKOR c1)* denilen diğer bir enzim K vitamini aktif şekline indirger.

Aktif K vitamini yokluğunda, bu pıhtılaşma faktörlerinin yetersizliği ciddi kanama eğilimine yol açabilir.

K vitamini bağırsak kanalında bakteriler tarafından sürekli olarak sentezlenir. Bu nedenle, bağırsağın bakteri florası henüz gelişmemiş olan yeni doğanlar dışında, K vitamininin diyetteki eksikliğine bağlı yetersizliği normal insanlarda çok nadir görülür. K vitamini yağda eriyebildiği ve normalde yağlarla birlikte kana emildiği için gastrointestinal hastalıklarda K vitamini eksikliği, sıklıkla gastrointestinal kanalda yağ emiliminin bozulması sonucu görülür.

K vitamini eksikliğinin en sık nedenlerinden biri safra kanallarının tıkanması veya karaciğer hastalığı sonucunda, karaciğerin safrayı gastrointestinal kanala salgılayamamasıdır. Safranin yetersiz olması yağ sindirimi ve emilimini bozar ve bu yolla K vitamininin emilimi de baskılanmış olur. Böylece, karaciğer hastalıklarında hem K vitamininin yetersiz emilimi ve hem de karaciğer hücrelerindeki hasara bağlı olarak protrombin ve diğer faktörlerin yapımı azalır. Bu nedenle karaciğer hastalığı veya safra yolları tıkanıklığı olan ameliyat olacak hastalara cerrahi girişim öncesi K vitamini enjeksiyonu yapılır. Normalde K vitamini eksikliği olan kişiye operasyondan 4-8 saat önce K vitamini verilirse ve eğer karaciğer parankim hücrelerinin en az yarısı normal işlev görüyorsa, pıhtılaşma faktörleri operasyon sırasında aşırı kanamayı önlemeye yetecek düzeyde yapılacaktır.

Hemofili

Hemofili hemen yalnızca erkeklerde görülen bir kanama eğilimidir. Vakaların yüzde 85'i *faktör VIII eksikliğine* veya *bozukluğuna* bağlıdır. Hemofilinin bu tipine *hemofili A* veya *klasik hemofili* adı verilir. ABD'de 10.000 erkeğin yaklaşık 1'inde klasik hemofili vardır. Hemofili hastalarının kalan yüzde 15'inde faktör IX eksikliğine bağlı kanama eğilimi görülür. Her iki faktör de dişi kromozomlarıyla genetik geçiş gösterir. Bu nedenle, kadınlarda iki X kromozomundan en az biri uygun genleri taşıyacağından hemofili görülmez. Eğer kadının X kromozomlarından bir tanesi eksikse *hemofili taşıyıcısı* olur; erkek çocuklarının yarısına hastalığı ve kız çocuklarının yarısına da taşıyıcılık özelliğini geçirirler.

Genetik yetersizliğin özelliğine bağlı olarak hemofili değişik derecelerde kanama görülür. Kanama genellikle travmaya bağlıdır; fakat ağır ve uzamış kanamaya neden olabilecek travma derecesi o kadar hafiftir ki çoğunlukla fark edilemez. Örneğin, bir diş çekimi sonrası kanama günlerce sürebilir.

Faktör VIII'in iki aktif bileşeni vardır. Bunlar, molekül ağırlığı milyonlarla ölçülen büyük birim ve molekül ağırlığı yaklaşık 230.000 olan küçük birimdir. Küçük birim pıhtılaşmanın intrinsek yolunda çok önemlidir ve faktör VIII'in bu parçasının eksikliği klasik hemofiliye neden olur. Farklı özellikler taşıyan diğer bir kanama hastalığı olan *von Willebrand hastalığı* büyük birimin yokluğuna bağlıdır.

Klasik hemofilili bir kişide ağır ve uzamış kanama geliştiğinde gerçek anlamda etkin olan tek tedavi saflaştırılmış faktör VIII enjeksiyonudur. Faktör VIII pahalıdır ve yalnızca insan kanından ve çok az miktarlarda elde edilebildiğinden bulunması kısıtlıdır. Ancak yapımının artması ve rekombinan Faktör VIII kullanımı daha fazla sayıda klasik hemofili hastasının tedavisini mümkün kılacaktır.

Trombositopeni

Trombositopeni dolaşım sisteminde çok az sayıda trombosit bulunmasıdır. Trombositopenili kişilerde de hemofilideki gibi kanama eğilimi vardır. Fakat kanama genellikle hemofilidekinin aksine pek çok küçük venül ve kapillerlerden olur. Sonuçta, tüm vücut dokularında küçük, noktasal hemorajiler oluşur. Bu kişilerin cildinde görülen çok sayıda küçük morumsu lekeler nedeniyle hastalığa *trombositopenik purpura* adı verilir. Daha önce belirtildiği gibi, trombositler kapillerler ve diğer küçük damarlardaki ufak yırtıkların tamirinde önemli rol oynarlar.

Genelde trombosit sayısı mikrolitrede 50.000'in altına düşmedikçe kanama görülmez. Trombositlerin normal sayısı 150.000-300.000/mL arasındadır. Mikrolitrede 10.000'in altındaki düzeyler sıklıkla ölümcüldür.

Kanda özgül trombosit sayımları yapılmadan bile trombositopeninin varlığı, kan pıhtısının büzüşmesine bakılarak tahmin edilebilir. Çünkü daha önce de belirtildiği gibi, pıhtının büzüşmesi normalde pıhtının fibrin ağına hapsolmuş bulunan çok sayıdaki trombositlerden serbestlenen çok sayıda pıhtılaşma faktörüne bağlıdır.

Trombositopenili kişilerin çoğunda *idiyopatik trombositopeni* denilen nedeni bilinmeyen bir hastalık vardır. Bu hastaların çoğunda bilinmeyen nedenlerle trombositlere karşı gelişen ve onlara hasar veren özgül antikorlar saptanmıştır. Trombositopenili hastalara çok miktarda trombosit içeren *taze tam kan transfüzyonu* kanamayı 1-4 gün için durdurabilir. *Splenektomi* de sıklıkla yararlı ve bazen tamamen tedavi edicidir, çünkü dalak çok miktarda trombosit kandan uzaklaştırır.

İnsanda Tromboembolik Durumlar

Trombüs ve Emboli. Bir kan damarında oluşan anormal pıhtıya *trombüs* denir. Pıhtı bir kez oluştuktan sonra, pıhtının yanından devam eden kan akımı pıhtıyı yerinden koparıp kan akımıyla birlikte sürüklenme eğilimindedir; böyle serbest dolaşan pıhtılara *emboli* denir. Ayrıca, büyük arterlerden veya sol kalpten kaynaklanan emboli periferde akarak beyin, böbrekler veya başka bir bölgedeki daha küçük arter ve arteriyollerini tıkayabilir. Venöz sistemden ve sağ kalpten kaynaklanan emboli ise, genellikle akciğerlere doğru akarak pulmoner arter embolizmine yol açar.

Tromboembolik Durumların Nedenleri. İnsanda tromboembolik olaylar genellikle iki nedene bağlıdır: (1) *Damar endotel yüzeyinin düzgünlüğünün bozulması* - arteriyoskleroz, enfeksiyon veya travmaya bağlı - pıhtılaşma sürecini başlatma eğilimindedir. (2) Kanın damarlarda akışının çok yavaşlaması da sürekli olarak küçük miktarda trombin ve diğer prokoagülanların yapımına bağlı olarak pıhtılaşmaya neden olur.

Damar içi Pıhtıların Tedavisinde t-PA Kullanımı. Genetik mühendisliğiyle elde edilen t-PA (doku plazminojen aktivatörü) mevcuttur. t-PA bir kateter aracılığıyla trombozlu alana doğrudan verildiğinde plazminojenin plazmine dönüşümünü aktifleştirir ve plazmin de damar içi pıhtıyı eritir. Örneğin, bir koroner arterin trombüsle tıkanmasında ilk bir saat içinde kullanıldığında kalp sıklıkla ciddi hasardan korunmuş olur.

Femoral Venöz Tromboz ve Yaygın Pulmoner Embolizm

Vücutta herhangi bir damarda pıhtılaşma, hemen daima kan akımının saatlerce engellenmesine bağlı olarak meydana geldiğinden, yatağa bağımlı hastalarda hareketsizlik ve buna ek olarak dizlerin altına yastık konularak yükseltilmesi bir veya daha fazla bacak veninde kanın stazı sonucunda sıklıkla damar içi pıhtılaşmaya yol açar. Daha sonra, pıhtı başlıca yavaş hareket eden ven kanı yönünde, bazen tüm bacak venleri boyunca büyüyerek ilyak vene ve vena kava inferior'a kadar ulaşabilir. Sonra, her 10 vakanın birinde pıhtının büyük bir parçası damar çeperine tutunduğu yerden koparak venöz kan içinde serbestçe hareket eder ve sağ kalbe ve oradan da pulmoner arterlere taşınarak pulmoner arterlerin masif tıkanmasına neden olur. Bu olaya *yaygın pulmoner embolizm* adı verilir. Eğer pıhtı her iki pulmoner arteri tıkayacak kadar büyükse hemen ölüm görülür. Eğer yalnızca bir pulmoner arter veya daha küçük bir dal tıkanırsa ölüm görülmeyebilir ya da pıhtı pulmoner damarlarda giderek büyür ve birkaç saat ya da birkaç gün sonra ölüme yol açabilir. Fakat yine t-PA tedavisi yaşam kurtarıcı olabilir.

Yaygın Damar içi Pıhtılaşması

Bazen pıhtılaşma mekanizması dolaşımın geniş alanlarında aktifleşerek *yaygın damar içi pıhtılaşması* denilen duruma yol açar. Bu durum sıklıkla, vücutta büyük miktarda travmaya uğramış veya ölü dokulardan yüksek düzeyde doku faktörünün kana serbestlenmesi sonucu gelişir. Pıhtılar sıklıkla küçük fakat çok sayıdadır ve küçük perifer damarların büyük çoğunluğunu tıkarlar. Bu durum özellikle septisemide, dolaşımdaki bakterilerin veya bakteri toksinlerinin -başlıca *endotoksinlerin*- pıhtılaşma mekanizmalarını aktifleştirmeleri nedeniyle gelişir. Küçük perifer damarlarının tıkanması dokulara oksijen ve diğer besin maddelerinin taşınmasını büyük ölçüde azaltır ve bu durum dolaşım şoku tablosunu daha da ağırlaştırır. *Septisemik şokun* yüzde 85 veya daha yüksek oranlarda öldürücü olmasının nedenlerinden biri de budur.

Yaygın damar içi pıhtılaşmasının ilginç bir özelliği, hastanın sıklıkla kanamaya başlamasıdır. Bunun nedeni, çok miktarda pıhtılaşma faktörlerinin yaygın pıhtılaşma ile ortamdaki uzaklaştırılması ve kalan kanın normal hemostazını sağlamak için çok az miktarda prokoagülan maddenin ortamda kalmasıdır.

Klinik Kullanımda Antikoagülanlar

Bazı tromboembolik durumlarda pıhtılaşma sürecinin geciktirilmesi istenir. Bu amaçla çeşitli antikoagülanlar geliştirilmiştir. Bunların içinde klinikte en çok kullanılanlar *heparin* ve *kumarinler*dir.

Intravenöz Antikoagülan Olarak Heparin

Piyasada bulunan heparin çeşitli farklı hayvan dokularından elde edilmiş ve oldukça saf bir şekilde hazırlanmıştır. Vücut ağırlığı başına 0,5-1 mg/kg gibi düşük dozların enjeksiyonu normalde yaklaşık 6 dakika olan pıhtılaşma zamanını 30 dakika veya üzerine çıkarır. Pıhtılaşma zamanındaki bu değişiklik aniden ortaya çıkar ve bu sayede tromboembolik durumun ortaya çıkmasını hızla önler ya da gelişimini yavaşlatır.

Heparinin etkisi yaklaşık 1,5-4 saat sürer. Enjekte edilen heparin kanda *heparinaz* enzimi tarafından parçalanır.

Antikoagülan Olarak Kumarinler

Bir kumarin, örneğin *warfarin* hastaya verildiğinde, tümü karaciğerde yapılan protrombin, faktör VII, IX ve X düzeyleri düşmeye başlar. Warfarin bu etkisini, *vitamin K epoksit redüktaz kompleks 1 (VKOR c1)* enzimini inhibe ederek oluşturur. Daha önce anlatıldığı gibi, bu enzim inaktif oksit şeklinde olan K vitaminini aktif şekline indirger. Warfarin, VKOR c1 enziminin inhibisyonu ile K vitaminin dokulardaki aktif şeklinin kullanılabilirliğini azaltır. Bu durumda, pıhtılaşma faktörleri artık karboksile edilemez ve biyolojik olarak inaktiftirler. Birkaç gün içinde aktif

pıhtılaşma faktörlerinin vücuttaki deposu azalır ve inaktif faktörlerle yer değiştirir. Pıhtılaşma faktörlerinin sürekli üretilmesine rağmen pıhtılaşma büyük oranda azalır.

Etkin dozda warfarin uygulandığında, kanın pıhtılaşma aktivitesi 12 saatin sonunda normalin yüzde 50'sine ve 24 saatin sonunda yüzde 20'sine düşer. Diğer bir deyişle, pıhtılaşma işlemi hemen bloke olmaz; çünkü plazmada halen bulunan protrombin ve diğer faktörlerin tüketilmesi için zamana gereksinim vardır. Kumarin tedavisi kesildikten 1-3 gün sonra pıhtılaşma normale döner.

Kanın Vücut Dışında Pıhtılaşmasının Önlenmesi

Vücut dışına alınan ve cam bir tüpte bekletilen kanın yaklaşık 6 dakikada pıhtılaşmasına karşın, *silikonize kaplarda* tutulan kan 1 saat ya da daha uzun bir süre pıhtılaşmaz. Bu gecikmenin nedeni, silikonize yüzeylerin, intrinsek pıhtılaşma mekanizmasını başlatmada önemli rol oynayan trombositler ve faktör XII'nin temasla oluşan aktivasyonunu önlemesidir. Diğer yandan, normal cam tüplerde temas sonucu aktifleşme nedeniyle hızla pıhtı oluşumu gözlenir.

Heparin vücut dışında da kanın pıhtılaşmasını önlemede kullanılabilir. Özellikle, kanın kalp-akciğer makinasından veya yapay böbrekten geçip tekrar kişiye dönmesi gereken tüm cerrahi işlemlerde heparin kullanılır.

Kanda *kalsiyum iyon konsantrasyonunu düşüren* çeşitli maddeler de vücut dışında kanın pıhtılaşmasını önlemek için kullanılabilir. Örneğin, çok az miktarda çözünür oksalat bileşiklerinin kan örneğine karıştırılması plazmada kalsiyum oksalatın çökmesine ve kalsiyum iyonu düzeylerinin pıhtılaşmayı engelleyecek kadar düşmesine yol açar.

Kan kalsiyumunu deiyonize eden herhangi bir madde pıhtılaşmayı engelleyecektir. Negatif yüklü *sitrat iyonu* bu amaç için özellikle çok değerlidir ve kan ile genellikle *sodyum, amonyum veya potasyum sitrat* şeklinde birleşir. Sitrat iyonları kanda kalsiyum iyonları ile birleşerek iyonize olmayan kalsiyum bileşiklerini oluştururlar ve iyonize kalsiyum azlığı pıhtılaşmayı engeller. Sitrat antikoagülanların oksalat antikoagülanlardan önemli bir üstünlüğü oksalatın vücuda toksik olmasına karşın bir miktar sitratın intravenöz olarak enjekte edilebilmesidir. Enjeksiyondan sonra sitrat iyonları birkaç dakika içinde karaciğer tarafından kandan uzaklaştırılarak glikoza polimerize olur veya doğrudan enerji için metabolize olurlar. Bu nedenle, sitratla pıhtılaşması durdurulmuş 500 ml kan birkaç dakika içinde herhangi bir soruna yol açmaz. Bu nedenle, sitratla pıhtılaşması durdurulmuş 500 ml kan birkaç dakika içinde herhangi bir soruna yol açmaz. Bu nedenle, sitratla pıhtılaşması durdurulmuş 500 ml kan birkaç dakika içinde herhangi bir soruna yol açmaz.

Kan Pıhtılaşma Testleri

Kanama Zamanı

Keskin bir aletle parmak ucu veya kulak memesi delindiğinde genellikle kanama 1-6 dakikada sonlanır. Kanama zamanı büyük ölçüde keskinin derinliğine ve test anında parmaktaki hipereminin derecesine bağlıdır. Çeşitli pıhtılaşma faktörlerinin eksikliği kanama zamanını uzatabilir; fakat özellikle trombositlerin eksikliğine bağlı olarak uzar.

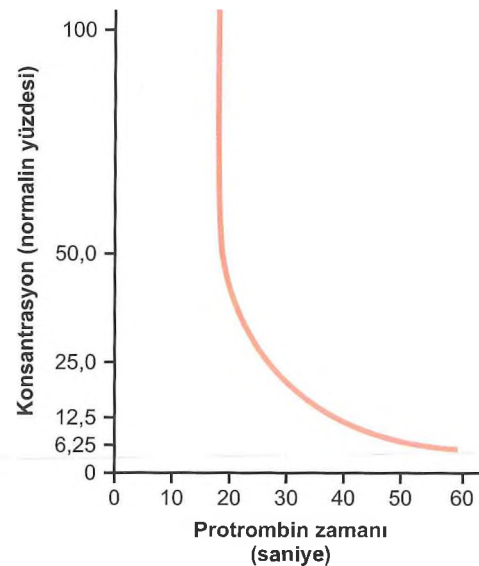
Pıhtılaşma Zamanı

Pıhtılaşma zamanının saptanması için birçok yöntemler geliştirilmiştir. En sık kullanılan yöntem kanı kimyasal olarak temiz bir cam tüpe toplayarak pıhtılaşmaya kadar 30 saniyede bir öne-arkaya sallamaktır. Bu yöntemle normal pıhtılaşma zamanı yaklaşık 6-10 dakika olarak saptanır. Pıhtılaşma zamanını daha kesin olarak belirleyebilmek için birden fazla tüpün kullanıldığı yöntemler de vardır.

Ne yazık ki, pıhtılaşma zamanı ölçüm yöntemine bağlı olarak değişir; bu nedenle birçok klinikte artık kullanılmamaktadır. Bunun yerine, karmaşık kimyasal yöntemler kullanarak pıhtılaşma faktörlerinin bizzat kendilerinin ölçümleri yapılmaktadır.

Protrombin Zamanı ve Uluslararası Normalize Edilmiş Oranı

Protrombin zamanı kandaki toplam protrombin miktarının bir göstergesidir. Şekil 36-5 protrombin konsantrasyonu ile protrombin zamanı arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Protrombin zamanının tayini için aşağıdaki işlemler yapılır:



Şekil 36-5 Kanda protrombin konsantrasyonunun "protrombin zamanı" ile ilişkisi.

Hastadan alınan kan hemen oksalatlanarak protrombinin trombine dönüşmesi engellenir. Daha sonra, büyük miktarda kalsiyum iyonu ve doku faktörü hızla oksalatlı kanla karıştırılır. Kalsiyum, oksalatın etkisini bloke eder ve doku faktörü de ekstrinsek yolla protrombinden trombin oluşmasını aktifleştirir. Pıhtılaşmanın olması için gereken zamana *protrombin zamanı* denir. *Zamanın kısalığı* protrombin konsantrasyonu ile belirlenmektedir. Normal protrombin zamanı yaklaşık 12 saniye kadardır. Her laboratuvarında, Şekil 36-5'de olduğu gibi, protrombin konsantrasyonu ile protrombin zamanı arasındaki ilişkiyi gösteren bir eğri kullanılan yöntemle çizilerek protrombinin kandaki miktarı saptanır.

Protrombin zamanından elde edilen sonuçlar aynı kişiye ait olsa bile doku faktörü aktivitesinde ve testi değerlendirmek için kullanılan analitik sistemlerdeki farklılıklara bağlı olarak çeşitlilik gösterebilir. Plasenta dokusu gibi insan dokularından izole edilen farklı örnekler, doku faktörlerindeki değişiklik nedeni ile farklı aktiviteye sahip olabilir. *Uluslararası normalize edilmiş oran (INR)*, protrombin zamanı ölçümlerinin standardize edilmesi için geliştirilmiştir. Üretici firma, her doku faktörü örneği için, standardize edilmiş bir örnekteki doku faktörü aktivitesini gösteren bir uluslararası hassasiyet indeksi (ISI) belirtir. ISI değeri, genellikle 1,0 ve 2,0 arasındadır. INR değeri, kişinin protrombin zamanının normal kontrol örneğe oranının, ISI değeri ile üssünün alınması ile elde edilir:

$$INR = \left(\frac{PT_{test}}{PT_{normal}} \right)^{ISI}$$

INR için normal aralık sağlıklı kişide 0,9 ile 1,3 arasındadır. Yüksek INR seviyesi (örneğin, 4 veya 5) yüksek kanama riskini gösterir. Diğer taraftan düşük INR (örneğin, 0,5) pıhtı oluşma ihtimalini gösterir. Warfarin tedavisindeki hastalar genellikle 2-3 arası INR'ye sahiptir.

Protrombin zamanı ve INR için geliştirilmiş benzer testler diğer kan pıhtılaşma faktörlerinin belirlenmesi

için geliştirilmiştir. Bu testlerin herbirinde, *tayini yapılan faktöre ek olarak* kalsiyum iyonları ve diğer faktörler de oksalatlı kana aynı anda eklenir ve protrombin zamanı tayinindekine benzer şekilde pıhtılaşma zamanı saptanır. Eğer ölçülen faktörün eksikliği varsa pıhtılaşma zamanı uzar. Bu süre de, çalışılan faktörün konsantrasyonunu ölçmede kullanılabilmektedir.

Kaynaklar

- Andrews RK, Berndt MC: Platelet adhesion: a game of catch and release, J Clin Invest 118:3009, 2008.
- Brass LF, Zhu L, Stalker TJ: Minding the gaps to promote thrombus growth and stability, J Clin Invest 115:3385, 2005.
- Crawley JT, Lane DA: The haemostatic role of tissue factor pathway inhibitor, Arterioscler Thromb Vasc Biol 28:233, 2008.
- Furie B, Furie BC: Mechanisms of thrombus formation, N Engl J Med 359:938, 2008.
- Gailani D, Renné T: Intrinsic pathway of coagulation and arterial thrombosis, Arterioscler Thromb Vasc Biol 27:2507, 2007.
- Jennings LK: Role of platelets in atherothrombosis, Am J Cardiol 103(3 Suppl):4A, 2009.
- Koreth R, Weinert C, Weisdorf DJ, et al: Measurement of bleeding severity: a critical review, Transfusion 44:605, 2004.
- Nachman RL, Rafii S: Platelets, petechiae, and preservation of the vascular wall, N Engl J Med 359:1261, 2008.
- Pabinger I, Ay C: Biomarkers and venous thromboembolism, Arterioscler Thromb Vasc Biol 29:332, 2009.
- Rijken DC, Lijnen HR: New insights into the molecular mechanisms of the fibrinolytic system, J Thromb Haemost 7:4, 2009.
- Schmaier AH: The elusive physiologic role of Factor XII, J Clin Invest 118:3006, 2008.
- Smyth SS, Woulfe DS, Weitz JI, et al: 2008 Platelet Colloquium Participants. G-protein-coupled receptors as signaling targets for antiplatelet therapy, Arterioscler Thromb Vasc Biol. 29:449, 2009.
- Tapson VF: Acute pulmonary embolism, N Engl J Med 358:1037, 2008.
- Toh CH, Dennis M: Disseminated intravascular coagulation: old disease, new hope, BMJ 327:974, 2003.
- Tsai HM: Advances in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura, J Am Soc Nephrol 14:1072, 2003.
- Tsai HM: Platelet activation and the formation of the platelet plug: deficiency of ADAMTS13 causes thrombotic thrombocytopenic purpura, Arterioscler Thromb Vasc Biol 23:388, 2003.
- VandenDriessche T, Collen D, Chuah MK: Gene therapy for the hemophilias, J Thromb Haemost 1:1550, 2003.

VII

ÜNİTE

Solunum

37. Akciğer Ventilasyonu
38. Pulmoner Dolaşım, Pulmoner Ödem, Plevra Sıvısı
39. Gaz Değişiminin Fiziksel İlkeleri; Solunum Zarında Oksijen ve Karbondioksit Difüzyonu
40. Kanda ve Doku Sıvılarında Oksijen ve Karbondioksidin Taşınması
41. Solunumun Düzenlenmesi
42. Solunum Yetersizliği- Fizyopatolojisi, Tanısı, Oksijen Tedavisi

Akciğer Ventilasyonu



Solunumun amacı, dokulara oksijen sağlamak ve karbondioksidi uzaklaştırmaktır. Bu amacı gerçekleştirirken solunum, dört ana işlev yürütür: (1) havanın atmosfer ve akciğer alveolleri arasın-

da içe ve dışa akımı, *akciğer ventilasyonu*; (2) *alveoller ile kan arasında oksijen ve karbondioksitin difüzyonu*; (3) gerekli oksijeni hücrelere taşımak ve oluşan karbondioksidi hücrelerden uzaklaştırmak üzere *kanda ve vücut sıvılarında oksijen ve karbondioksit taşınması* ve (4) *solunumun düzenlenmesi* ve ventilasyonun diğer yönleri. Bu bölüm akciğer ventilasyonunun irdelenmesiyle ilgilidir; bunu takip eden beş bölüm diğer solunum işlevleri ve özel solunum problemlerinin fizyolojisiyle ilgili konuları kapsamaktadır.

Akciğer Ventilasyonunun Mekaniği

Akciğerleri Genişleten ve Kasan Kaslar

Akciğerler iki yolla genişleyebilir ve kasılabilirler: (1) göğüs boşluğunu dikine olarak uzatan veya kısaltan diyaframın aşağı ve yukarı hareketiyle ve (2) göğüs boşluğunun ön-arka çapını artırmak ve azaltmak için kaburgaların yukarı ve aşağı hareketi ile. Şekil 37-1 bu iki mekanizmayı göstermektedir.

Normal sakin solunum, yukarıda belirtilen iki mekanizmadan tamamen birincisiyle, yani diyaframın hareketi ile gerçekleşmektedir. İnspirasyon sırasında, diyaframın kasılması akciğerlerin alt bölümlerini aşağıya doğru çeker. Bunu takip eden ekspirasyonda, diyafram basitçe gevşer; akciğerlerin göğüs çeperinin ve karın dokularının *elastik geriakma* yetenekleri akciğerleri sıkıştırır ve havayı dışarı atar. Ancak, şiddetli solunum sırasında elastik kuvvetler gerekli hızda ekspirasyon meydana getirecek güçte değildir. Bunun için gerekli fazladan güç, esas olarak *karın kaslarının* kasılması sonucu karın organlarının diyaframı alttan yukarı doğru iterek akciğerleri sıkıştırmasıyla elde edilir.

Akciğerleri genişleten ikinci mekanizma göğüs kafesinin yukarı doğru kaldırılmasıdır. Şekil 37-1'in sol tarafında görüldüğü gibi, kaburgalar doğal istirahat durumunda

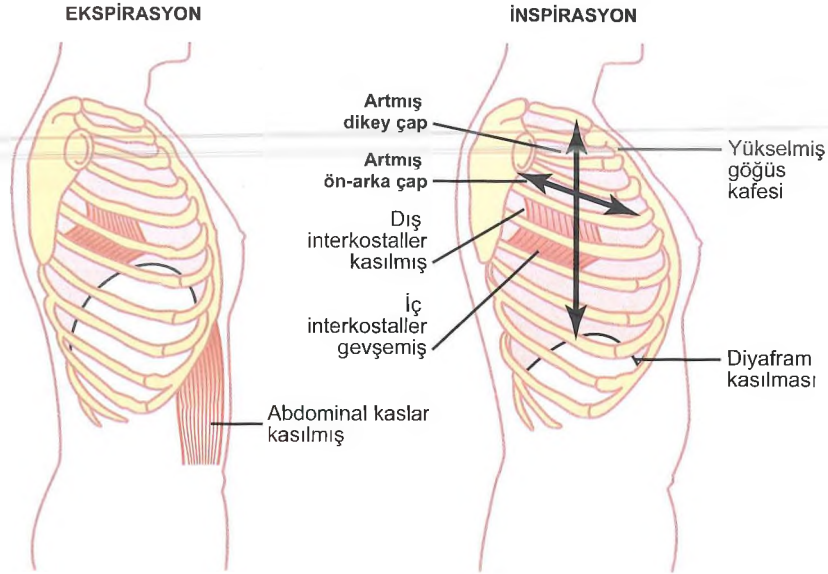
sternumu geriye omurgaya yaklaştıracak şekilde aşağı doğru eğimli olduklarından, göğüs kafesinin yukarı doğru kaldırılması akciğerleri genişletir. Göğüs kafesi yükseldiği zaman, kaburgalar sternumu omurgadan doğru- dan öne doğru uzaklaştıracak şekilde düzleşirler. Böylece maksimal inspirasyonda göğüs kafesinin arkadan öne doğru çapı ekspirasyondaki çapının yaklaşık yüzde 20'si kadar artar. Bu nedenle, göğüs kafesini yükselten bütün kaslar inspirasyon kasları; aşağı çeken kaslar da ekspirasyon kasları olarak sınıflandırılırlar. Göğüs kafesini yükselten en önemli kaslar, *dış interkostal kaslardır*. Fakat aynı zamanda (1) sternumu yukarı doğru kaldıran *sternokleidomastoid* kaslar; (2) kaburgaların çoğunu yukarı kaldıran *serratus anterior* ve (3) ilk iki kaburgayı yukarı kaldıran *scaleni* de yardımcı kaslardır.

Ekspirasyon sırasında göğüs kafesini aşağı doğru çeken kaslar (1) alt kaburgaları aşağı doğru çekmede ve aynı zamanda diğer abdominal kaslarla birlikte karın için organlarını yukarıya, diyaframa doğru sıkıştırmada etkili *rectus abdominalis* ve (2) *iç interkostal* kaslardır.

Şekil 37-1 aynı zamanda dış ve iç interkostal kasların inspirasyon ve ekspirasyonun meydana gelmesindeki etki mekanizmalarını göstermektedir. Solda görüldüğü gibi, ekspirasyonda, kaburgalar aşağı doğru bir açı yapar ve dış interkostal kaslar öne ve aşağı doğru uzanırlar. Bu kaslar kasıldıklarında, üst kaburgaları alt kaburgalara göre öne doğru çekerler. Bu hareket, kaburgaları bir kaldıraç gibi yukarı doğru yükselterek inspirasyona neden olur. İç interkostal kasların kaburgalar arasındaki açısı zıt yöndedir. Bu nedenle inspirasyondakinin tersine iç interkostal kaslar kaldıraç gibi kaburgaları aşağıya çekmek suretiyle ekspirasyon kasları olarak işlev yaparlar.

Akciğerlerde Havanın İçe ve Dışa Hareketine Neden Olan Basınçlar

Akciğerler, şişmiş durumda kalmasını sağlayacak bir kuvvet olmadığı sürece, bir balon gibi kollabe olacak ve içindeki havayı tamamen trakea yoluyla dışarı boşaltacak elastik bir yapıdadır. Aynı zamanda, göğüs boşluğunun orta bölümünde, *mediastende* hilumundan asıldığı yer dışında, akciğer ile göğüs kafesinin duvarı arasında hiçbir bağlantı da bulunmamaktadır. Bunun yerine, akciğerler göğüs boşluğunda hareketlerini kolaylaştıran ince bir *plevral sıvı* tabakası ile çevrelenmiş bir halde, tam anla-



Şekil 37-1 Göğüs kafesinin ekspirasyon ve inspirasyon sırasındaki kasılma ve genişleme mekanizmasında diyaframın kasılması, interkostal kasların işlevi ve kaburga kafesinin yükselmesi ve alçalması gösterilmiştir.

mıyla göğüs boşluğunda “yüzmemektedirler”. Üstelik, fazla sıvının devamlı lenfatik kanallara emilmesi, akciğer plevrasının viseral yüzü ve göğüs boşluğunun paryetal plevra yüzü arasında hafif bir emme basıncı oluşturur. Bu nedenle, akciğerler göğüs boşluğu genişledikçe ve daraldıkça kaygan bir ortamda serbestçe kaymaları dışında, göğüs duvarında sanki yapıştırılmış gibi durmaktadır.

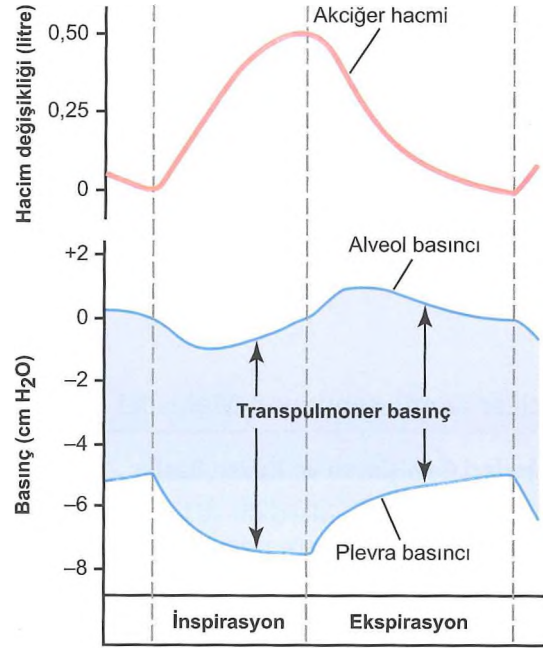
Plevra Basıncı ve Solunum Hareketleri Sırasındaki Değişiklikleri

Plevra basıncı akciğer plevrası ve göğüs çeperi plevrası arasındaki dar alanda bulunan sıvı basıncıdır. Daha önce belirtildiği gibi, bu basınç, normalde hafif emici yani hafif *negatif* bir basınçtır. İnspirasyonun başlangıcında normal plevra basıncı - 5 cm su civarındadır ve bu basınç, akciğerlerin istirahat durumunda açık kalması için gerekli emme basıncını oluşturur. Daha sonra normal inspirasyon sırasında göğüs kafesinin genişlemesi, ortalama - 7,5 cm su'ya kadar düşen daha negatif bir basınç yaratır ve gittikçe artan bir kuvvet ile akciğerleri dışa doğru çeker.

Plevra basıncı ve akciğer hacim değişiklikleri arasındaki bu ilişkiler Şekil 37-2'de gösterilmiştir. Alt kısımda inspirasyon sırasında plevra basıncının negativitesinin - 5'ten - 7,5'e artması ve üst kısımda akciğer hacminde 0,5 litre artış görülmektedir. Bunu takip eden ekspirasyon sırasında olaylar tamamen tersinedir.

Alveol Basıncı

Alveol basıncı, akciğer alveollerinin içindeki hava basıncıdır. Glottisin açık olduğu ve akciğerlerden içeri veya dışarı hiçbir hava akımının olmadığı durumda, solunum ağacının tüm bölgelerinde ve alveollere giden tüm yollarındaki basınçlar atmosfer basıncına eşittir. Bu basınç, - yani 0 cm su basıncı- havayollarında sıfır referans basıncı olarak değerlendirilir. İnspirasyonda havanın içe doğru



Şekil 37-2 Normal solunum sırasında akciğer hacmi, alveol basıncı, plevra basıncı ve transpulmoner basınçtaki değişiklikler.

akışını sağlamak üzere, alveollerdeki basınç atmosfer basıncından biraz daha düşük bir düzeye (sıfırın altına) inmelidir. Şekil 37-2'deki ikinci eğri (“alveol basıncı” olarak belirtilen), normal inspirasyon sırasında alveol basıncının yaklaşık - 1 cm su basıncına düştüğünü göstermektedir. Bu zayıf negatif basınç, normal sakin inspirasyon için gerekli olan yaklaşık 0,5 litre havanın 2 saniyede akciğerlere girmesi için yeterlidir.

Ekspirasyon sırasında tam tersine basınç değişiklikleri meydana gelir. Alveol basıncı +1 cm su kadar yükselir ve bu basınç, inspirasyonda alınan 0,5 litre havayı, 2 ile 3 saniyelik ekspirasyon süresince akciğerlerden dışarıya atar.

Transpulmoner Basınç. Son olarak, Şekil 37-2'de alveol ve plevra basınçları arasındaki basınç farkı görülmektedir. Bu basınç farkına *transpulmoner basınç* adı verilir. Bu alveollerdeki ve akciğerlerin dış yüzü arasındaki basınç farkıdır ve akciğerlerde *gerikaçma* basıncı olarak adlandırılan ve solunumun her evresinde akciğerleri kollapsa yönlendiren akciğerlerdeki elastik kuvvetlerin bir ölçüsüdür.

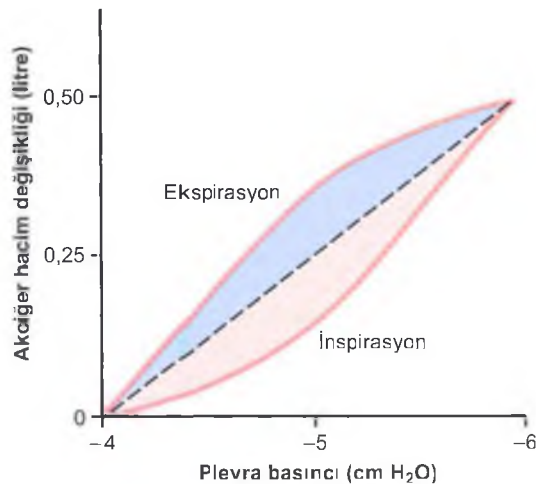
Akciğerlerin Kompliyansı

Transpulmoner basınçtaki her birim artışa karşı akciğerlerin genişleme derecesine (eğer denge durumuna erişmesi için yeterli zaman verilirse) *akciğer kompliyansı* adı verilir. Normal erişkin bir insanda, her iki akciğerin birden toplam kompliyansı transpulmoner basınçtaki her cm su basıncı için yaklaşık 200 ml hava hacmidir. Bu, her zaman transpulmoner basıncın 1 cm su artması ile akciğerlerin 10 - 20 saniye içinde 200 ml genişlemesi demektir.

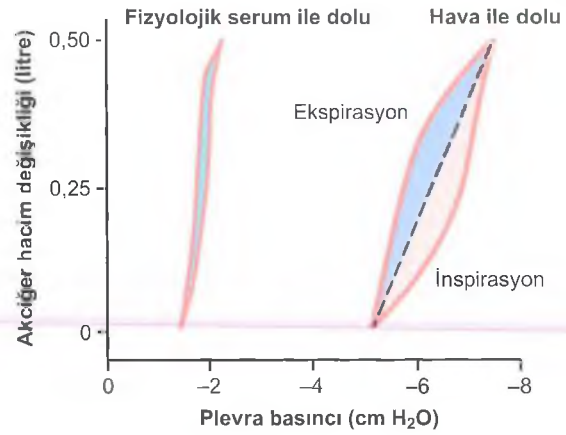
Akciğerlerin Kompliyans Çizelgesi. Şekil 37-3, transpulmoner basınç değişikliklerine karşı akciğerdeki hacim değişiklikleri ilişkisini gösteren bir şekildir. İnspirasyon ve ekspirasyon için ilişkinin farklı olduğu görülmektedir. Her eğri, transpulmoner basıncın küçük basamaklar halinde değiştirilip, akciğer hacminin sonraki aşamalar arasında sabit bir düzeye gelmesi beklenerek çizilmiştir. İki eğri, sırasıyla *inspirasyon kompliyans eğrisi* ve *ekspirasyon kompliyans eğrisi* olarak adlandırılır. Şeklin tamamı *akciğerlerin kompliyans çizelgesi* olarak adlandırılır.

Kompliyans çizelgesinin özellikleri, akciğerlerin elastik kuvvetleriyle belirlenmektedir. Bu kuvvetler iki bölüme ayrılabilir: (1) *akciğer dokusunun elastik kuvvetleri* ve (2) diğer akciğer hava boşluklarını ve *alveol duvarlarının iç yüzeyini çevreleyen sıvının yüzey gerimi ile oluşan elastik kuvvetler*.

Akciğer dokusunun elastik kuvvetleri, esas olarak, akciğer parankimi içinde birlikte bulunduğu *elastin* ve *kollajen* lifleriyle sağlanır. Sönmüş haldeki akciğerlerde



Şekil 37-3 Sağlıklı bir kişide kompliyans çizelgesi. Bu şekil sadece akciğerlerin kompliyansını göstermektedir.



Şekil 37-4 Hava ile ve fizyolojik serum ile dolu akciğerlerin plevra basıncı değişirken alveol basıncının atmosfer basıncında (0 cm H₂O) sürdürülmesi sırasında kompliyans çizelgelerinin karşılaştırılması.

bu lifler, elastik olarak kasılmış ve yumak halini almıştır; daha sonra akciğerler genişlediği zaman açılır ve gerilirler. Böylece boyları uzar ve daha fazla bir elastik kuvvet oluştururlar.

Yüzey gerimi tarafından oluşturulan elastik kuvvetler çok daha karmaşıktır. Yüzey geriminin önemi, hava ve fizyolojik serumla doldurulan akciğerlerin kompliyanslarının karşılaştırıldığı Şekil 37-4'te görülmektedir. Akciğerler hava ile doldurulduğunda, alveoldeki sıvı tabakası ve alveollerdeki hava arasında bir arayüzey vardır. Akciğerlerin fizyolojik serumla doldurulması durumunda, hava-sıvı arayüzeyi söz konusu değildir; bu yüzden yüzey gerim etkisi bulunmamaktadır ve fizyolojik serumla dolu akciğerde sadece doku elastik kuvvetleri etkilidir.

Hava ile dolu akciğerleri genişletmek için gerekli transpulmoner basınçların fizyolojik serumla dolu akciğerleri genişletmek için gerekli basınçlardan yaklaşık üç kat daha yüksek olduğuna dikkat ediniz. Böylece, *hava ile dolu akciğerlerde büzülme neden olan toplam akciğer elastikiyetinin 1/3'ünden doku elastik kuvvetlerinin; buna karşı 2/3'ünden alveollerdeki sıvı-hava yüzey gerim kuvvetlerinin* sorumlu olduğu sonucu çıkarılabilir.

Akciğerlerin sıvı-hava yüzey gerim elastik kuvvetleri, *sürfaktan* denilen bir maddenin alveol sıvısında bulunması durumunda da büyük ölçüde artar. Şimdi sürfaktanı ve yüzey gerim kuvvetleri ile olan ilişkisini inceleyelim.

Sürfaktan, Yüzey Gerimi ve Alveollerin Kollapsı

Yüzey Geriminin Prensibi. Su, hava ile bir yüzey oluşturduğunda suyun yüzeyindeki moleküller birbirlerine karşı kuvvetli bir çekime sahiptirler. Bunun sonucu olarak, su yüzeyi her zaman büzülme eğilimindedir. Bu, yağmur damlalarını bir arada tutan şeydir. Yani yağmur damlasının tüm yüzey çevresinde su moleküllerinden oluşan sıkı bir kontraktıl zar bulunmaktadır. Şimdi bu prensiplerin aksini düşünelim ve alveollerin iç yüzeylerinde ne olduğunu görelim. Burada da su yüzeyi daima büzülme eğilim gösterir. Bu, havayı bronşlar yoluyla alveollerin dışına itmeye zorlar ve böyle olması durumunda alveollerin

kollabe olmasına neden olur. Bunun net sonucu, akciğerlerin tamamında *yüzey gerim elastik kuvveti* denilen bir elastik kasılma kuvvetine neden olmasıdır.

Sürfaktan ve Yüzey Gerimi Üzerine Etkisi. Sürfaktan suyun yüzey gerimini önemli derecede azaltan yani *suda yüzey-aktif bir ajandır*. Alveollerin yüzey alanının yaklaşık yüzde 10'unu oluşturan ve *tip II alveol epitel hücreleri* denilen özel sürfaktan salgılayan epitel hücreleri tarafından salgılanır. Bu hücreler, içerdikleri lipit partiküllerini sürfaktan içinde alveollere salgılayan granüler hücrelerdir.

Sürfaktan, birçok fosfolipit, protein ve iyonlar içeren karmaşık bir karışımdır. En önemli bileşenleri fosfolipit *dipalmitoilfosfatidilkolin*, *sürfaktan apoproteinleri* ve *kalsiyum iyonlarıdır*. Dipalmitoilfosfatidilkolin ve daha az önemli birçok fosfolipit yüzey geriminin düşürülmesinden sorumludur. Bunu, alveol yüzeyini çevreleyen sıvı içinde eşit şekilde dağılarak değil; bunun yerine molekülün bir kısmı erirken, diğer kısmı alveollerdeki suyun yüzeyi üzerine dağılarak gerçekleştirir. Bu yüzey, saf su yüzey geriminin 1/12 ile 1/2'si arasındadır.

Farklı oranda su içeren sıvıların yüzey gerim değeri birim olarak yaklaşık şu şekildedir; saf su için 72 din/cm; alveolleri çevreleyen ancak sürfaktan içermeyen normal sıvı için 50 din/cm; normal miktarlarda sürfaktan *içeren* alveol sıvısı için 5-30 din/cm arasındadır.

Kapalı Alveollerde Yüzey Gerimi İle Oluşan Basınç. Eğer akciğerlerin alveollerden dallanan hava yolları kapanırsa, alveollerdeki yüzey gerimi alveollerin kollapsına neden olur. Bu da alveollerde havayı dışarıya doğru iten pozitif bir basınç yaratır. Bir alveolde bu şekilde oluşan basıncın miktarı aşağıda verilen formülle hesaplanabilir:

$$\text{Basınç} = \frac{2 \times \text{Yüzey gerimi}}{\text{Alveol yarıçapı}}$$

Yaklaşık 100 mikrometre yarıçaplı ve *normal sürfaktan* ile kaplanmış ortalama boyutta bir alveol için basınç değeri 4 cm su basıncı (3 mm Hg) olarak hesaplanır. Eğer alveoller sürfaktan içermeyen saf su ile kaplı ise, bu değer 18 cm su basıncı yani 4,5 kat daha yüksek olarak hesaplanacaktır. Böylece, sürfaktanın alveol yüzey gerimini düşürmede ve aynı zamanda solunum kaslarının akciğerleri genişlemiş halde tutmak için gerekli gücün azaltılmasında ne kadar önemli oldukları ortaya çıkar.

Yüzey Gerimi İle Oluşan Basınç Üzerine Alveol Yarıçapının Etkisi. Yukarıdaki formülden, alveollerde meydana gelen kollaps basıncının alveol yarıçapı ile *ters orantılı* olduğu görülmektedir. Bunun anlamı, alveoller küçüldükçe yüzey gerimi tarafından oluşturulan alveol basıncının büyüyeceğidir. Böylece, alveollerin normal yarıçapının yarısına sahip olması durumunda (100 yerine 50 mikrometre olduğunda) kollaps basıncı daha önce belirtilenin iki katı olacaktır. Bu durum, özellikle alveollerin çoğunun erişkin bir kişinin alveollerinin 1/4'ünden daha küçük yarıçapa sahip olduğu küçük prematüre bebeklerde önemlidir. Üstelik, normal olarak, sürfaktanın alveoller içine salgılanması gebeliğin 6. ve 7. aylarına gelinceye kadar, hatta bazı bebeklerde bundan daha sonra bile başlamaz. Bu nedenle, çoğu prematüre bebeklerin alveollerinde çok az veya hiç sürfaktan bulunmaz ve bu bebeklerin akciğerleri

bazen normal erişkine göre altı ile sekiz kat daha fazla oranda kollaps eğilimi gösterir. Bu duruma *yenidoğanın sıkıntılı solunum sendromu* adı verilir. Bu durum dikkatli ölçümlerle, özellikle sürekli pozitif basınçlı solunum uygulanarak tedavi edilmezse ölümlü sonuçlanır.

Akciğer Genişleyebilirliği Üzerine Göğüs Kafesinin Etkisi

Şimdiye kadar, göğüs kafesini düşünmeksizin sadece akciğerlerin genişleyebilme yeteneğini tartıştık. Göğüs kafesi akciğerlerinkine benzer şekilde kendine özgü elastik ve visköz özelliklere sahiptir. Hatta, göğüste akciğerler bulunmasa bile, göğüs kafesini genişletmek için yine de kas kuvveti gerekecektir.

Göğüs Kafesi ve Akciğerlerin Birlikte Kompliyansı

Tüm solunum sisteminin kompliyansı (akciğerler ve göğüs kafesi birlikte) tamamen gevşemiş veya felç olmuş bir kişinin akciğerlerinin genişlemesi sırasında ölçülür. Bunu yapmak için, akciğer basıncı ve hacimleri kaydedilirken bir miktar hava akciğerlere gönderilir. Tüm solunum sistemini şişirmek için gerekli basınç aynı akciğerleri göğüs kafesinden çıkardıktan sonra şişirmek için gerekli basıncın hemen hemen iki katı kadardır. Bu nedenle, akciğer-göğüs sisteminin birlikte kompliyansı tek başına akciğerlerinkinin yarısı kadardır. Tek başına akciğerler için 200 ml/cm su basıncı ile karşılaştırıldığında, sistemin birlikte kompliyansı 110 ml/cm sudur. Üstelik akciğerler büyük hacimlere genişlediği veya küçük hacimlere sıkıştırıldığında göğüs kafesinin sınırları ileri derecede artar; bu sınırlara yaklaşıldığında akciğer-toraks sisteminin birlikte kompliyansı tek başına akciğerlerinkinin 1/5'ine kadar düşebilir.

Solunum "İş"i

Normal sakin soluma sırasında tüm solunum kas kasılmasının sadece inspirasyon sırasında oluştuğunu; buna karşın ekspirasyonun neredeyse tamamen akciğer ve göğüs kafesi yapılarının elastik gerikaçma yeteneği ile meydana gelen pasif bir olay olduğunu daha önceden belirtmiştik. Böylece, istirahat durumlarında solunum kasları normal olarak, ekspirasyonu değil, inspirasyonu gerçekleştirmek için "iş" yapar.

Inspirasyon işi üç bölüme ayrılabilir: (1) *kompliyans işi* veya *elastik iş* olarak adlandırılan akciğer ve göğüsün elastik kuvvetlerine karşı akciğerleri genişletmek için gereken iş; (2) *doku direnci işi* olarak adlandırılan akciğer ve göğüs duvarı yapılarının viskozitesini yenmek için yapılan iş ve (3) *havayolu direnci işi* olarak adlandırılan akciğerlere hava girişi sırasında hava yolu direncini yenmek için gerekli iş.

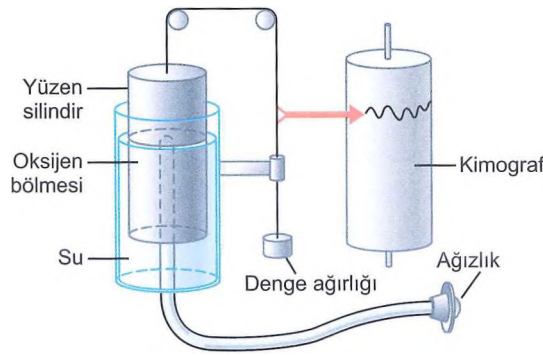
Solunum İçin Enerji Gereksinimi. Normal sakin solunum sırasında, vücut tarafından harcanan toplam enerjinin sadece yüzde 3-5'i akciğer ventilasyonu için kullanılmaktadır. Ancak, ağır egzersizde solunum için gerekli enerji miktarı, özellikle kişide herhangi bir düzeyde artmış havayolu direnci veya düşük akciğer kompliyansı söz konusu ise 50 kat kadar artabilir. Bu nedenle, bir kişinin yapabileceği egzersizin şiddeti üzerinde en büyük kısıtlamalardan biri, kişinin tek başına solunum olayları için yeterli kas enerjisi sağlayabilme yeteneğidir.

Akciğer Hacim ve Kapasiteleri

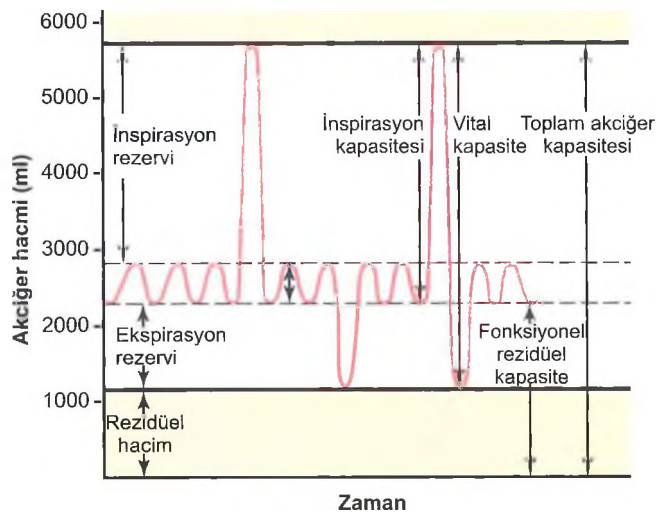
Akciğer Hacim Değişikliklerinin Kaydedilmesi—Spirometri

Akciğer ventilasyonu *spirometri* denilen basit bir yöntem ile akciğerlere giren ve çıkan hava hacim hareketlerinin kaydedilmesi suretiyle incelenebilir. Tipik basit bir spirometre Şekil 37-5'te gösterilmiştir. Bu, bir su kabının üzerine ters çevrilmiş ve bir ağırlık ile dengelenmiş bir silindirden oluşur. Silindirde solunum gazı, genellikle hava veya oksijen bulunur ve bir boru ağız ile gaz bölmesini birbirine bağlar. Kişi bu gaz bölmesinden soluk alır veya bölmeye soluk verirse silindir yükselir veya alçalır ve hareket eden bir kağıt üzerine uygun şekilde kayıt alınmış olur.

Şekil 37-6 farklı soluma koşullarında akciğer hacim değişikliklerini belirten bir spirogramı göstermektedir. Akciğer ventilasyonundaki değişiklikleri kolayca tanımlayabilmek amacıyla akciğerlerdeki hava bu şekil üzerinde, *genç erişkin erkek* için aşağıda ortalama olarak belirtildiği şekilde, *dört hacim* ve *dört kapasiteye* ayrılmıştır.



Şekil 37-5 Spirometre.



Şekil 37-6 Normal soluma, zorlu inspirasyon ve zorlu ekspirasyon sırasında solunum hareketlerini gösteren şekil.

Akciğer Hacimleri

Şekil 37-6'da solda, birbirine eklendikleri zaman, akciğerlerin genişleyebildiği toplam hacme eşitlenen dört akciğer hacmi belirtilmiştir. Bu hacimlerin her birinin değeri şöyledir:

1. *Soluk hacmi* (tidal hacim) her normal solunum hareketi ile akciğerlere alınan veya akciğerlerden çıkarılan hava hacmidir; miktarı erişkin erkeklerde ortalama 500 ml kadardır.
2. *İnspirasyon rezerv hacmi*, kişi tüm gücüyle bir inspirasyon yaptığında, normal soluk hacminin üzerine alınabilen fazladan hava hacmidir; genellikle yaklaşık 3000 ml'ye eşittir.
3. *Ekspirasyon rezerv hacmi*, normal bir ekspirasyon hareketinden sonra, zorlu bir ekspirasyonla çıkarılabilen en fazla hava hacmidir; değeri normal olarak 1100 ml civarındadır.
4. *Rezidüel hacim*, en zorlu bir ekspirasyondan sonra akciğerlerde kalan hava hacmidir; ortalama olarak yaklaşık 1200 ml kadardır.

Akciğer Kapasiteleri

Solunum döngüsünde olayları tanımlarken, bazen yukarıdaki hacimlerin iki ya da daha fazlasının birlikte değerlendirilmesi gerekebilir. Böyle kombinasyonlar *akciğer kapasiteleri* olarak adlandırılır. Şekil 37-6'da sağda, aşağıdaki şekilde açıklanan önemli akciğer kapasiteleri sıralanmıştır:

1. *İnspirasyon kapasitesi*; *soluk hacmi* ile *inspirasyon rezervinin* toplamına eşittir. Bu bir kişinin, normal ekspirasyon düzeyinden başlayarak, akciğerlerin en üst düzeyde gerilmesine kadar inspirasyonla alınabilen hava hacmidir (yaklaşık 3500 ml).
2. *Fonksiyonel rezidüel kapasite*; *ekspirasyon rezervi* ile *rezidüel hacmin* toplamına eşittir. Bu normal ekspirasyonun sonunda akciğerlerde kalan hava miktarıdır (yaklaşık 2300 ml).
3. *Vital kapasite*; *inspirasyon rezervi*, *soluk hacmi* ve *ekspirasyon rezervlerinin* toplamına eşittir. Bu, kişinin akciğerlerini önce en üst düzeyine kadar doldurduktan sonra, zorlu bir ekspirasyonla akciğerlerden çıkarabildiği en fazla hava miktarıdır (yaklaşık 4600 ml).
4. *Toplam akciğer kapasitesi*; akciğerlerin mümkün olan en yüksek kuvvetle gerilebildiği en yüksek hacimdir (yaklaşık 5800 ml). Bu hacim, *vital kapasite* ile *rezidüel hacmin* toplamına eşittir.

Tüm akciğer hacim ve kapasiteleri, kadınlarda erkeklerdekenden yaklaşık yüzde 20-25 daha düşüktür. İri ve atletik yapılı kişilerde de, küçük ve zayıf kişilerdekenden daha yüksektir.

Akciğer İşlevlerinin İncelenmesinde Kullanılan Kısaltma ve Simgeler

Spirometri, akciğer uzmanlarının günlük olarak kullandığı birçok ölçüm yöntemlerinden sadece biridir. Bu ölçüm

yöntemlerinin çoğu ağırlıklı olarak matematiksel işlemlere dayanır. Bu hesaplamaları kolaylaştırmak ve aynı zamanda akciğer fonksiyon değerlerini göstermek için birçok kısaltma ve simge standardize edilmiştir. Bunların en önemlileri Tablo 37-1'de verilmektedir. Bu simgeleri kullanarak, burada akciğer hacim ve kapasiteleri arasındaki bazı ilişkileri göstermek için basit cebirsel işlemler sunmaktayız. Öğrenciler bu ilişkiler üzerinde düşünmeli ve doğruluğunu kanıtlamalıdır.

$$VC = IRV + V_T + ERV$$

$$VC = IC + ERV$$

$$TLC = VC + RV$$

$$TLC = IC + FRC$$

$$FRC = ERV + RV$$

Fonksiyonel Rezidüel Kapasite, Rezidüel Hacim ve Toplam Akciğer Kapasitesinin Belirlenmesi—Helyum Seyreltme Yöntemi

Her normal ekspirasyondan sonra akciğerlerde kalan hava hacmini belirten fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC), akciğer işlevleri açısından önemlidir. Akciğer hastalıklarının bazı tiplerinde değeri, önemli oranda değiştiğinden, bu kapasitenin ölçülmesi sıkça istenir. Fonksiyonel

rezidüel kapasitenin yaklaşık yarısını oluşturan akciğerlerin rezidüel hava hacmi ekspirasyonla çıkarılmadığı için, fonksiyonel rezidüel kapasite ölçümünde spirometreye doğrudan kullanılamaz. Spirometre, genellikle helyum dilüsyon yöntemi ile fonksiyonel rezidüel kapasiteyi ölçmek için, aşağıda açıklandığı şekilde, dolaylı olarak kullanılmalıdır.

Belirli hacimdeki bir spirometre, belirli konsantrasyonda hava-helyum karışımı ile doldurulur. Spirometreden solumadan önce kişi normal bir ekspirasyon yapar. Bu ekspirasyonunun sonunda akciğerlerde kalan hacim fonksiyonel rezidüel kapasiteye eşittir. Bu anda kişi hemen spirometreden solumaya başlar ve spirometredeki gazlar akciğerlerdeki gazlarla karışır. Sonuçta, helyum fonksiyonel rezidüel kapasite gazları ile dilüe olur. Fonksiyonel rezidüel kapasite hacmi aşağıdaki denklem kullanılarak helyumun seyrelme oranından hesaplanabilir.

$$FRC = \left(\frac{C_{i_{He}}}{C_{f_{He}}} - 1 \right) V_{i_{Spir}}$$

Burada FRC, fonksiyonel rezidüel kapasite, $C_{i_{He}}$ helyumun spirometredeki başlangıç konsantrasyonu, $C_{f_{He}}$ helyumun spirometredeki son konsantrasyonu, $V_{i_{Spir}}$ spirometrenin başlangıç hacmidir.

Tablo 37-1 Akciğer işlevlerinde kullanılan kısaltmalar ve simgeler

V_T	soluk hacmi	P_B	atmosfer basıncı
FRC	fonksiyonel rezidüel kapasite	Palv	alveol basıncı
ERV	ekspirasyon rezerv hacmi	Ppl	plevra basıncı
RV	rezidüel hacim	PO_2	oksijen parsiyel basıncı
IC	inspirasyon kapasitesi	PCO_2	karbondioksit parsiyel basıncı
IRV	inspirasyon rezerv hacmi	PN_2	azot parsiyel basıncı
TLC	toplam akciğer kapasitesi	PaO_2	arter kanında oksijen parsiyel basıncı
VC	vital kapasite	$Paco_2$	arter kanında karbondioksit parsiyel basıncı
Raw	havanın akciğerlere akışına karşı trakeobronşiyal ağacın direnci	PAO_2	alveolde oksijen parsiyel basıncı
C	kompliyans	$PACO_2$	alveolde karbondioksit parsiyel basıncı
V_D	ölü boşluk hacmi	PAH_2O	alveolde su parsiyel basıncı
V_A	alveol hacmi	R	solunum değişim oranı
$\dot{V}_I$	dakikada inspirasyon hacmi	Q	kalp debisi
$\dot{V}_E$	dakikada ekspirasyon hacmi		
$\dot{V}_s$	şant akımı	CaO_2	arter kanında oksijen konsantrasyonu
$\dot{V}_A$	dakikada alveol ventilasyonu	$C\dot{V}O_2$	karışık venöz kanda oksijen konsantrasyonu
$\dot{V}O_2$	dakikada oksijen tüketimi	SO_2	hemoglobinin oksijen doygunluğu
$\dot{V}CO_2$	dakikada uzaklaştırılan karbondioksit miktarı	SAO_2	arter kanında hemoglobinin oksijen ile doygunluk yüzdesi
$\dot{V}CO$	dakikada karbon monoksit alınma hızı		
DLO_2	akciğerlerin dakikada oksijen difüzyon kapasitesi		
DL_{CO}	akciğerlerin dakikada karbon monoksit difüzyon kapasitesi		

Fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) tayin edildikten sonra, rezidüel hacim (RV), fonksiyonel rezidüel kapasiteden normal spirometri yöntemiyle ölçülen ekspirasyon rezervinin (ERV) çıkarılmasıyla tayin edilebilir. Aynı zamanda, toplam akciğer kapasitesi (TLC) de fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC)'ye inspirasyon kapasitesinin (IC) ilave edilmesiyle hesaplanabilir. Yani,

$$\begin{aligned} RV &= FRC - ERV \\ \text{ve} \\ TLC &= FRC + IC \end{aligned}$$

Dakika Solunum Hacmi, Soluk Hacmi ve Solunum Hızının Çarpımına Eşittir

Dakikada solunum hacmi, bir dakikada solunum yollarına giren yeni havanın toplam miktarıdır. Bu, *soluk hacmi* ile *dakikadaki solunum hızının* çarpımına eşittir. Normal soluk hacmi yaklaşık 500 ml; normal solunum hızı dakikada ortalama 12'dir. Buna göre, *ortalama dakika solunum hacmi* 6 L/dak'tır. Dakikada solunum hacmi 1,5 L/dak ve soluk frekansı dakikada 2 ile 4 soluğa kadar düşük olan bir kişi ancak kısa bir süre yaşayabilir.

Genç erişkin bir erkekte nadiren soluk frekansı dakikada 40 ile 50'ye yükselebilir ve soluk hacmi vital kapasite kadar yani yaklaşık 4600 ml'ye kadar artabilir. Bu, dakikada 200 litreden daha büyük veya normalin 30 katından fazla bir dakikada solunum hacmi demektir. Çoğu kişi bu değerin 1/2 ya da 2/3'ünü bir dakikadan daha uzun süre devam ettiremez.

Alveol Ventilasyonu

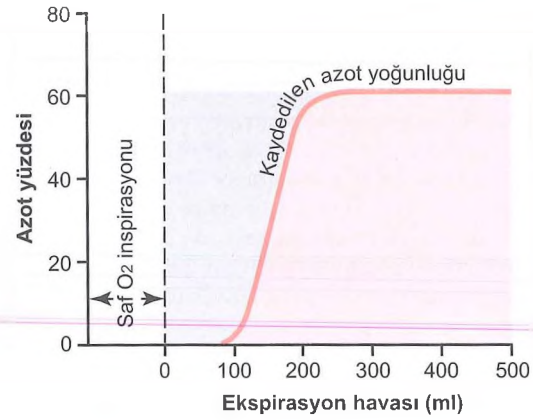
Akciğer ventilasyonunun esas önemi, havanın pulmoner kana yakın olduğu akciğerlerin gaz değişim bölgelerinde devamlı olarak yenilenmesidir. Bu bölgeler, alveoller, alveol keselerini, alveol kanallarını ve solunum bronşiyollerini kapsar. Yeni havanın bu bölgelere ulaşma hızına *alveol ventilasyonu* denir.

“Ölü Boşluk” ve Alveol Ventilasyonu Üzerine Etkisi

Kişinin soluduğu havanın bir kısmı gaz değişiminin meydana geldiği bölgelere ulaşamaz, onun yerine burun, farinks ve trakea gibi, gaz değişiminin meydana gelmediği hava yollarını doldurur. Bu havaya, gaz değişiminde yararı bulunmadığı için *ölü boşluk havası* denir.

Ekspirasyonda alveollerden gelen hava atmosfere ulaşmadan önce ilk olarak bu ölü boşluktaki hava çıkarılır. Bu nedenle, ölü boşluk, ekspirasyon gazlarının akciğerlerden uzaklaştırılmasında büyük bir dezavantaj oluşturur.

Ölü Boşluk Hacminin Ölçülmesi. Ölü boşluk hacminin ölçülmesinde kullanılan basit bir yöntem Şekil 37-7'deki grafikte gösterilmiştir. Bu ölçümü yapmak için, kişi hızla oksijenden derin bir nefes alır. Böylece tüm ölü boşluk saf oksijenle dolar. Bir kısım oksijen alveol havasına karışmakla bir-



Şekil 37-7 Bir kez saf oksijenin inspirasyonundan sonra ekspirasyonla çıkarılan havada azot yoğunluğu değişikliklerinin kaydı. Bu kayıt ölü boşluk hacminin hesaplanmasında kullanılır.

likte, tamamen alveol havasının yerini almaz. Daha sonra, kişi şekilde görüldüğü gibi hızla kayıt yapan azotölçere ekspirasyon yapar. Ekspirasyonla çıkarılan havanın ilk bölümü, hava yollarının tamamen oksijenle dolmuş ölü boşluk bölgesinden gelir. Bu yüzden kaydın erken dönemlerinde, yalnızca oksijen görülmekte olup, bu sırada azot yoğunluğu sıfırdır. Daha sonra, alveol havası azotölçere gelmeye başladığında azot yoğunluğu hızla yükselir. Çünkü alveol havasında bulunan bol miktarda azot, ölü boşluktaki havayla karışmaya başlamıştır. Bundan sonra da hava ekspirasyonla çıkmaya devam ettiğinden ölü boşluk havası tümüyle solunum yolundan dışarı atılır ve sadece alveol havası kalır. Kaydedilen azot yoğunluğu, azotun alveol yoğunluğuna eşit hale geldiğinde, şeklin sağ tarafında görüldüğü gibi grafik düzleşir. Öğrenci biraz dikkat ettiğinde gri alanın içinde azot bulunmayan havayı temsil ettiğini görebilir. Bu alan, ölü boşluk havasının hacmini göstermektedir. Kesin hesaplama için aşağıdaki denklem kullanılır:

$$V_D = \frac{\text{Gri alan} \times V_E}{\text{Pembe alan} + \text{Gri alan}}$$

Burada, V_D ölü boşluk havasını ve V_E toplam ekspirasyon hava hacmini ifade etmektedir.

Örneğin, grafikteki gri alanın 30 cm², pembe alanın 70 cm² ve toplam ekspirasyon hacminin 500 ml olduğunu düşünelim. Buna göre ölü boşluk aşağıdaki gibidir:

$$\frac{30}{30 + 70} \times 500 = 150 \text{ ml}$$

Normal Ölü Boşluk Hacmi. Genç erişkin bir erkekte normal ölü boşluk havası 150 ml kadardır. Bu değer yaşla hafifçe artar.

Anatomik ve Fizyolojik Ölü Boşluk. Biraz önce ölü boşluğun ölçülmesinde tanımlanan yöntem, alveoller ve onların gaz değişimi ile yakın ilişkisi bulunan bölgeleri dışında, solunum sistemindeki bütün boşlukların hacmini ölçer ki, buna *anatomik ölü boşluk* adı verilir. Fakat bazen, çevresindeki pulmoner kapillerlerde kan akımının hiç olmaması veya çok zayıf olması nedeniyle, alveollerin bir bölümü hiç işlev görmez ya da kısmen işlev görür. Bu nedenle, işlevsel bakış açısıyla bu alveoller de ölü boşluk gibi kabul edilmelidir. Alveol ölü

boşluğu da kapsayan ölü boşluğun toplam ölçüsüne, anatomik ölü boşluğun aksine *fizyolojik ölü boşluk* adı verilir. Normal bir kişide, akciğerdeki bütün alveoller işlevsel durumda bulunduğundan, anatomik ve fizyolojik ölü boşluklar hemen hemen birbirine eşittir. Fakat, akciğerlerin bazı kısımlarında işlev yapmayan ya da kısmen işleve katılan alveoller taşıyan kişilerde fizyolojik ölü boşluk bazen anatomik ölü boşluğun 10 katına veya 1-2 litreye ulaşabilir. Bu problemlerin akciğer gaz değişimleri ile ilgili olanları Bölüm 39'da, bazı akciğer hastalıklarıyla ilişkili olanları da Bölüm 42'de geniş olarak ele alınacaktır.

Alveol Ventilasyonunun Hızı

Dakikada alveol ventilasyonu, alveollere ve yakınındaki gaz değişim alanlarına bir dakikada giren yeni havanın toplam hacmidir. Bu, soluk frekansı ile her solukta bu bölgelere giren yeni hava miktarının çarpımına eşittir.

$$V_A = \text{Frekans} \times (V_T - V_D)$$

Burada, V_A dakikada alveol ventilasyon hacmini, frekans dakikada soluk sayısını, V_T soluk hacmini, V_D fizyolojik ölü boşluk hacmini göstermektedir.

Böylece, 500 ml'lik normal bir soluk hacmi, 150 ml'lik normal bir ölü boşluk hacmi ve dakikada 12 soluk frekansı olduğunda normal alveol ventilasyonu $12 \times (500 - 150)$ ya da dakikada 4200 ml olarak bulunur.

Alveol ventilasyonu, alveollerde, oksijen ve karbondioksit konsantrasyonlarını belirleyen başlıca faktörlerden biridir. Bu nedenle, solunum sistemiyle ilgili aşağıdaki

bölümlerde gaz değişimi ile ilgili hemen bütün tartışmalar alveol ventilasyonu üzerine yoğunlaşmaktadır.

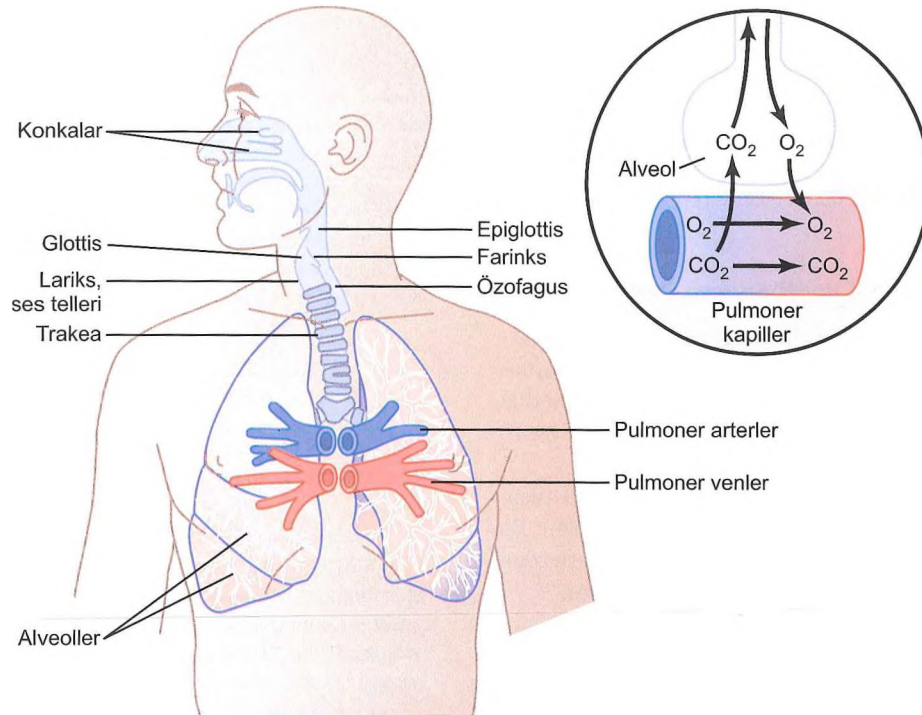
Solunum Yollarının İşlevleri

Trakea, Bronşlar ve Bronşiyoller

Şekil 37-8, özellikle solunum yolları ön planda olmak üzere, solunum sistemini göstermektedir. Hava, trakea, bronş ve bronşiyoller yoluyla akciğerlere dağılır.

Bütün solunum yollarında en önemli problemlerden biri, havanın alveollere kolaylıkla giriş çıkışını sağlayacak şekilde solunum yollarının açık tutulmasıdır. Trakeanın kollapsını önlemek için, trakeanın çeperinin yaklaşık altıda beşini kapsayacak şekilde birçok kıkırdak halka bulunur. Bronş duvarlarında daha az yoğunluktaki kısa ve kıvrımlı kıkırdak plaklar, bronşlara yeterli düzeyde bir sertlik verdiği gibi, aynı zamanda akciğerlerin açılıp büzülme hareketine de izin verir. Bu plaklar, bronşların sonraki dallanmalarında daha da seyrelirler ve genellikle, çapları 1,5 milimetreden daha dar olan bronşiyollerde kaybolurlar. Öte yandan, bronşiyollerin çeperinde kollapsı önleyen herhangi bir sert yapı bulunmaz. Bunun yerine, esas olarak alveolleri genişleten aynı transpulmoner basınçlarla genişlemiş halde tutulurlar. Yani, alveoller genişlerken, aynı oranda olmasa da bronşiyoller de genişler.

Bronş ve Bronşiyollerin Duvarlarındaki Kaslar ve Kontrolü. Trakea ve bronşların kıkırdak plaklarla kaplı olmayan tüm bölgelerinde, çeperler esas olarak düz kaslardan oluşmaktadır. Bronşiyol çeperleri de, *respiratuvar bronşiyol* adı verilen terminal bronşiyollerin son bölümleri dışında, hemen tamamen düz kaslardan meydana gelmiştir. Respiratuvar bronşiyollerin duvarı ise esas olarak pulmoner epitel ve altını çevreleyen fibroz dokuya ilave olarak birkaç düz kas lifinden oluşmaktadır.



Şekil 37-8 Solunum yolları.

Birçok obstrüktif akciğer hastalığı, bizzat bu düz kasların aşırı kasılmasıyla küçük bronş ve büyük bronşiyollerin daralması sonuca meydana gelir.

Bronş Ağacında Hava Akımına Karşı Direnç. *Normal solunum koşullarında*, solunum yollarında havanın akışı o kadar kolaydır ki sakin solunumda alveollerden atmosfere gerekli hava akımını oluşturmak için, 1 santimetre su basıncından daha az bir basınç farkının olması yeterlidir. Hava akımına karşı en büyük direnç, terminal bronşiyollerin küçük hava yollarında değil, daha büyük bronşiyollerin bazılarında ve trakeaya yakın bronşlarda meydana gelir. Buradaki yüksek direncin nedeni, her birinden çok az miktarda havanın geçtiği yaklaşık sayıları 65.000 olan paralel terminal bronşiyollerle oranla, geniş bronşların çok daha az sayıda bulunmasıdır.

Ancak, hastalık durumlarında, daha küçük bronşiyoller, küçük çaplı olmaları ve (1) çeperlerindeki kasın kasılması, (2) duvarlarında ödem oluşması veya (3) bronşiyollerin lümeninde müküs birikmesi sonucu kolayca tıkanmaları nedenleriyle, hava akımına karşı direnci belirlemede çok daha büyük bir rol oynarlar.

Bronş Kaslarının Sinirsel ve Yerel Kontrolü—Bronşiyollerin “Sempatik” Genişlemesi. Akciğerin merkezi kısımlarına doğru, sadece birkaç sempatik sinir lifi ulaştığından, bronşiyollerin sempatik sinir lifleriyle doğrudan kontrolü oldukça zayıftır. Buna karşılık, bronş ağacı adrenal bezin medullasından sempatik uyarımla kan dolaşımına serbestlenen *norepinefrin* ve *epinefrin* ile çok daha fazla karşılaşmaktadır. Bu hormonların her ikisi, özellikle epinefrin *beta adrenerjik reseptörleri* daha fazla uyarması nedeniyle bronş ağacının dilatasyonuna neden olur.

Bronşiyollerin Parasempatik Daralması. Vagus sinirinden köken alan birkaç parasempatik sinir lifi akciğer parankimine girer. Bu sinirler *asetilkolin* salgılar ve uyarıldıkları zaman bronşiyollerde hafiften orta dereceye doğru bir daralmaya neden olurlar. Astım gibi bir hastalık nedeniyle önceden bir miktar daralmış olan bronşiyollerde, ilave bir parasempatik sinir uyarılması sıklıkla durumu daha da kötüleştirir. Böyle bir durum oluştuğunda, asetilkolinin etkisini engelleyen *atropin* gibi ilaçların verilmesi, çoğu kez bronşiyollerin gevşeterek daralmayı düzeltebilir.

Bazen, akciğerlerden kaynaklanan reflekslerle de parasempatik sinirler aktive olur. Bunların çoğu, bizzat solunum yollarındaki epitel zarın zehirli gazlar, tozlar, sigara dumanı ya da bronşiyal enfeksiyonlarla iritasyonu sonucunda ortaya çıkar. Ayrıca, mikroemboliler küçük pulmoner arterleri tıkadığında, sıklıkla bir bronşiyol daralma refleksi meydana gelir.

Yerel Salgısal Faktörler Sıklıkla Bronşiyollerde Daralmaya Neden Olurlar. Bizzat akciğerlerde meydana gelen çeşitli maddeler, bronşiyollerde daralma oluşturmada oldukça aktiftir. Bunlardan en önemli iki tanesi, *histamin* ve *anafilaksinin yavaş reaksiyon veren maddesi*'dir. Bunların her ikisi de, alerjik reaksiyonlar sırasında, özellikle havadaki polenlerin neden olduğu alerjik reaksiyonlarda, *mast hücreleri* tarafından akciğer dokularında serbestlenirler. Bu nedenle, alerjik astımda ortaya çıkan hava yolu tıkanmalarında anahtar rolü oynarlar. Bu durum, özellikle anafilaksinin yavaş etkili maddesi için geçerlidir.

Hava yollarının parasempatik daraltıcı refleksine yol açan duman, toz, sülfür dioksit ve sistemik bulunan bazı asitli elementler gibi- aynı iritan maddeler, havayollarında tıkayıcı daralmaya yol açan yerel, sinirsel olmayan reaksiyonları başlatmak üzere akciğer dokuları üzerine doğrudan etki ederler.

Solunum Yollarını Döşeyen Müküs ve Geçiş Yollarının Temizlenmesinde Silyaların Etkinliği

Burundan terminal bronşiyollere kadar uzanan tüm solunum yolları, yüzeyi tamamen örten bir müküs tabakasıyla nemli tutulur. Müküs kısmen çeperi kaplayan epiteldeki goblet hücrelerinden, kısmen de küçük submukoza bezlerinden salgılanır. Müküs, yüzeyi nemlendirme özelliğine ilave olarak inspirasyon havasındaki küçük partikülleri yakalar ve bunların birçoğunun alveollere ulaşmasına engel olur. Müküsün kendisi de aşağıda açıklandığı şekilde solunum yollarından uzaklaştırılır.

Burun ve terminal bronşiyollere kadar inen aşağı hava yollarını kapsayan solunum yollarının tüm yüzeyi, her birinde yaklaşık 200 silya bulunan silyalı epitel hücreleriyle kaplıdır. Bunlar Bölüm 2'de açıklanan mekanizma ile saniyede 10-20 vuruş olmak üzere, sürekli çırpma hareketi yaparlar ve “hamle hareketi”nin yönü daima farinkse doğrudur. Yani, akciğerlerdeki silyalar yukarı doğru, buna karşın burundakiler aşağı doğru vuruş yaparlar. Bu sürekli çırpma müküs tabakasını yaklaşık dakikada birkaç milimetrelik yavaş bir hızla farinkse doğru hareket ettirir. Daha sonra, müküs ve içindeki tutulmuş olan parçacıklar ya yutulur ya da öksürme ile dışarıya atılır.

Öksürük Refleksi

Bronşlar ve trakea, hafif temaslara o derece duyarlıdır ki düşük miktarlarda yabancı maddenin hafif teması veya diğer iritasyon nedenleri öksürük refleksini başlatır. Larinks ve karina (trakeanın bronşlara ayrıldığı nokta) başta olmak üzere, terminal bronşiyoller ve hatta alveoller, sülfür dioksit veya klor gazı gibi yıkıcı kimyasal maddelere duyarlıdır. Duyusal sinir uyarıları, solunum yollarından başlıca vagus sinirleri ile beyin medullasına iletilir. Burada, medullanın nöron devreleri ile tetiklenen otomatik olaylar zinciri aşağıdaki etkileri oluşturur.

İlk olarak, inspirasyonla hızla 2,5 litreye kadar hava alınır. İkinci olarak, epiglottis kapanır ve ses telleri sıkıca kapanarak havayı akciğerlerde hapsedir. Üçüncü olarak, abdominal kaslar kuvvetle kasılarak diyaframı yukarı doğru iterken, iç interkostal kaslar gibi diğer ekspirasyon kasları da şiddetle kasılır. Sonuçta, akciğer içi basınç hızla 100 mm Hg veya daha yüksek bir değere çıkar. Dördüncü olarak, epiglottis ve ses telleri aniden geniş olarak açılır ve akciğerlerdeki yüksek basınçlı hava *patlar tarzda* hızla dışarı atılır. Gerçekten de, dışarı atılan havanın hızı bazen saatte 90-150 kilometreye ulaşabilir. Daha da önemlisi, akciğerlerin kuvvetle sıkışması bronşları ve trakeayı kıkırdaksız kısmı içeriye doğru çökecek şekilde kollabe eder ve içerideki havayı *bronş ve trakea yarıklarından* dışarıya püskürtür. Hızla hareket eden hava, genellikle, bronş veya trakeada bulunan herhangi bir yabancı cismi de birlikte sürükler.

Hapşırma Refleksi

Hapşırma refleksi, mekanizma olarak öksürük refleksine çok benzer; aradaki fark, alt solunum yolları yerine, burun yollarında oluşmasıdır. Bu refleksi başlatan uyarı burun yollarının iritasyonudur. Burun yollarından kalkan aferent uyarılar 5. kafa çifti ile refleksin tetiklendiği medullaya ulaşır. Öksürük refleksinde olduğu gibi bir seri reaksiyonlar gelişir. Ancak uyu- la aşağıya doğru indiğinden havanın büyük bir miktarı hızla burundan dışarıya atılır. Böylece, burun yollarının yabancı maddelerden temizlenmesine yardımcı olur.

Burun Normal Solunum İşlevleri

Hava burundan geçerken, burun boşluğunda üç farklı normal solunum işlevi gerçekleşir: (1) hava, toplam alanı 160 cm²'yi bulan (Bkz. Şekil 37-8) konkaların ve septumun geniş yüzeyi tarafından ısıtılır; (2) hava burnun arkasına ulaşmadan neredeyse *tamamen nemlendirilir* ve (3) hava *kısmen filtre edilir*. Bu işlevlerin tümüne, üst solunum yollarının *havayı düzenleyici işlevi* adı verilir. Genellikle, trakeaya varmadan önce, inspirasyonla alınan havanın ısısı, vücut sıcaklığıyla en çok 1°F kadar fark olacak ve su buharı ile nemlendirilmesi de tam doygunluğun yüzde 2-3'ü oranında olacak şekilde artırılır. Bir kişi havayı bir tüp vasıtasıyla doğrudan trakeaya alırsa (trakeostomide olduğu gibi), havanın soğutucu ve özellikle kurutucu etkisi, akciğerlerin alt bölümlerinde ciddi hasara ve enfeksiyona neden olabilir.

Burun Filtrasyon İşlevi. Burun deliklerinin girişindeki kıllar, büyük parçacıkların filtrelenmesinde önemlidir. Daha önemlisi, parçacıkların *türbülans çökme* ile uzaklaştırılmasıdır. Yani, hava burun yollarından geçerken, *konkalar* (havanın türbülansına neden oldukları için *türbinatlar* olarak da adlandırılır), septum ve farinks çepere gibi pek çok engelleyici kanatlara çarpar. Hava bu engellerden herhangi birine her çarpışında hareket yönünü değiştirmek zorunda kalır. Havada asılı duran parçacıklar, havadan daha büyük kütle ve momentuma sahip olduklarından gidiş yönlerini hava kadar hızlı değiştiremezler. Bu nedenle, yol boyunca engellerin yüzeyine çarparak ilerler ve mukoza örtüsü tarafından tutularak, silyalarla farinkse iletilikten sonra yutulurlar.

Solunum Yollarında Tutulan Parçacıkların Büyüklüğü. Solunan havadaki parçacıkların uzaklaştırılmasında burundaki türbülans mekanizması o kadar etkindir ki, 6 mikrometreden daha büyük çapa sahip hemen hiçbir partikül burun yoluyla akciğerlere ulaşamaz. Bu boyut eritrositlerin çapından daha küçüktür.

Geriye kalan partiküller, ki çoğunun çapları 1-5 mikrometre arasındadır, *yerçekimine bağlı çökme* nedeniyle küçük bronşiyoller içine yerleşirler. Örneğin, kömür işçilerinde bu şekilde çöken toz partikülleri nedeniyle gelişen terminal bronşiyol hastalığı yaygındır. Daha da küçük parçacıkların bir kısmı (çapı 1 mikrometreden küçük olanlar) alveol duvarından *difüzyona* uğrayarak alveol sıvısına yapışırlar. Fakat 0,5 mikrometreden daha küçük birçok parçacık, alveol havasında süspansiyon halinde kalarak ekspirasyonla dışarı atılırlar. Örneğin, sigara dumanındaki partiküllerin çapı 0,3 mikrometre ka-

dardır. Bunların hemen hiçbiri alveollerden önceki solunum yollarında çökmez. Maalesef, 1/3 kadarı difüzyon yoluyla alveollere çökler. Geri kalanı süspansiyon halinde dengelenir ve ekspirasyon havası ile dışarı atılır.

Alveollerde yakalanmış olan parçacıkların çoğu, Bölüm 33'te açıklandığı gibi, *alveol makrofajları* tarafından, diğerleri de akciğer lenfatikleri yoluyla uzaklaştırılır. Aşırı partikül birikimi, alveol septumlarında fibroz dokunun büyümesine neden olabilir; böylece, kalıcı işlev bozukluklarına yol açar.

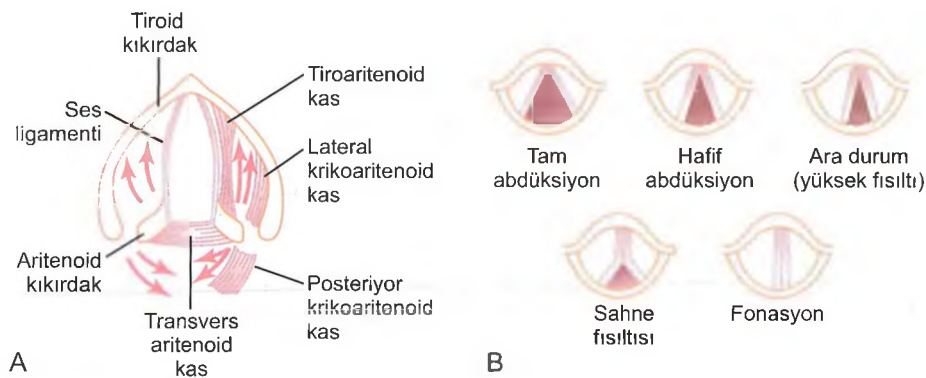
Ses Çıkarma (Vokalizasyon)

Konuşma, sadece solunum sistemiyle değil, aynı zamanda (1) Bölüm 57'de tartışıldığı gibi, konuşmanın beyin korteksindeki özel kontrol merkezleri, (2) beyindeki solunum kontrol merkezleri ve (3) ağız ve burun boşluklarındaki artikülasyon ve rezonansla ilişkili yapılarla da ilişkilidir. Konuşma, iki ayrı mekanik işlevden oluşur: (1) larinks tarafından gerçekleştirilen *fonasyon* ve (2) ağız yapıları tarafından gerçekleştirilen *artikülasyon*.

Fonasyon. Larinks, Şekil 37-9A'da görüldüğü gibi, özellikle bir vibratör olarak görev yapmak üzere uyum göstermiştir. Titreşen eleman olan *plika vokalisler* (ses kıvrımları) genellikle *ses telleri* olarak adlandırılır. Ses telleri, larinksin yan duvarlarında, glottisin merkezine doğru uzanan çıkıntılardan oluşur. Bunlar, larinksin çok sayıda özgül kaslarıyla gerilir ve pozisyon değiştirirler.

Şekil 37-9B, laringoskopi ile glottisin içine bakıldığında görülen ses tellerini göstermektedir. Normal solunum sırasında, teller havanın kolayca geçebileceği şekilde genişlemiştir. Fonasyon sırasında ses telleri aralarından hava geçerken, vibrasyon oluşturacak şekilde birlikte hareket ederler. Vibrasyonun perdesi, esas olarak tellerin gerilme düzeyi ile belirlenir. Ayrıca tellerin birbirine ne kadar sıkıca yaklaştıklarıyla ve kenarlarının kütleleriyle de ilişkilidir.

Şekil 37-9A müköz epitel tabakanın kaldırılmasından sonra, plika vokalislerin diseksiyonuyla ortaya çıkan yapıları göstermektedir. Hemen iç kısımdaki her bir tel *ses ligamenti* denilen güçlü elastik bir kırıdır. Bu yapı önde, boynun ön yüzeyinden öne doğru çıkıntı yapan ve "Adem elması" denilen büyük *tiroid kıkırdak*ın ortasına bağlanır. Arkada ise iki *aritenoid kıkırdak*ın vokal çıkıntılarına yapışır. Tiroid ve aritenoid kıkırdakların her ikisi de aşağıdan *krikoid kıkırdak* denilen ve Şekil 37-9'da gösterilmeyen bir başka kıkırdaka bağlanmaktadır.



Şekil 37-9 A, Larinksin anatomisi. B, Fonasyon (konuşma) sırasında larinksin işlevi. Fonasyonun farklı tiplerinde ses tellerinin durumunu göstermektedir (Greene'den değiştirilerek: The Voice and its Disorders. 4 th ed. Philadelphia, J.B. Lippincott Company 1980).

Ses telleri, tiroid ve aritenoid kıkırdaklardan krikoid kıkırdağa doğru uzanan kasları harekete geçirmesiyle ya tiroid kıkırdağın öne doğru rotasyonu ya da aritenoid kıkırdakların arkaya doğru rotasyonu ile gerilebilirler. Ses ligamentlerinin yan kısımlarında ve ses tellerinin içinde yer alan tiroaritenoid kaslar, aritenoid kıkırdakları tiroid kıkırdağa doğru çekebilir ve böylece ses telleri gevşer. Ses tellerinin *içindeki* bu kaslarla ses tellerinin kenarlarının *şekil ve kalınlığı değiştirilerek*, yüksek perdeli sesler keskin, daha bas sesler künt hale getirilebilir.

Ayrıca, aritenoid kıkırdaklar ve krikoid kıkırdak arasında birkaç küçük larinks kas grupları bulunmaktadır. Bunlar kıkırdaklara tabanlarından iç ya da dış rotasyon yaptırarak birbirlerine doğru yaklaştırarak ya da birbirinden uzaklaştırarak ses tellerine Şekil 37-9B'de görülen farklı biçimleri verebilirler.

Artikülasyon ve Rezonans. Artikülasyonun üç ana organı *dudaklar, dil ve yumuşak damaktır*. Bu organları tartışmaya pek gerek yoktur; çünkü hepimiz konuşurken veya diğer sesleri çıkarırken bu organların nasıl hareket ettiğini biliriz.

Ağız, burun ve ilgili sinüsler, farinks ve hatta *göğüs boşluğu* rezonatör olarak işlev yaparlar. Yine hepimiz bu yapıların rezonatör niteliklerini biliriz. Örneğin, burun rezonatörlerin işlevi, bu rezonatörlere hava geçişinin engellendiği, ağır soğuk algınlığı geçiren bir kişide sesin niteliğinin değişmesiyle görülebilir.

Kaynaklar

- Anthony M: The obesity hypoventilation syndrome, *Respir Care* 53:1723, 2008.
- Daniels CB, Orgeig S: Pulmonary surfactant: the key to the evolution of air breathing, *News Physiol Sci* 18:151, 2003.

- Hilaire G, Duron B: Maturation of the mammalian respiratory system, *Physiol Rev* 79:325, 1999.
- Lai-Fook SJ: Pleural mechanics and fluid exchange, *Physiol Rev* 84:385, 2004.
- Mason RJ, Greene K, Voelker DR: Surfactant protein A and surfactant protein D in health and disease, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 275:L1, 1998.
- McConnell AK, Romer LM: Dyspnoea in health and obstructive pulmonary disease: the role of respiratory muscle function and training, *Sports Med* 34:117, 2004.
- Paton JF, Dutschmann M: Central control of upper airway resistance regulating respiratory airflow in mammals, *J Anat* 201:319, 2002.
- Pavord ID, Chung KF: Management of chronic cough, *Lancet* 371:1375, 2008.
- Powell FL, Hopkins SR: Comparative physiology of lung complexity: implications for gas exchange, *News Physiol Sci* 19:55, 2004.
- Sant'Ambrogio G, Widdicombe J: Reflexes from airway rapidly adapting receptors, *Respir Physiol* 125:33, 2001.
- Uhlir S, Taylor AE: *Methods in Pulmonary Research*, Basel, 1998, Birkhauser Verlag.
- Voynow JA, Rubin BK: Mucins, mucus, and sputum, *Chest* 135:505, 2009.
- West JB: *Respiratory Physiology*, New York, 1996, Oxford University Press.
- West JB: Why doesn't the elephant have a pleural space? *News Physiol Sci* 17:47, 2002.
- Widdicombe J: Reflexes from the lungs and airways: historical perspective, *J Appl Physiol* 101:628, 2006.
- Widdicombe J: Neuroregulation of cough: implications for drug therapy, *Curr Opin Pharmacol* 2:256, 2002.
- Wright JR: Pulmonary surfactant: a front line of lung host defense, *J Clin Invest* 111:1453, 2003.

Pulmoner Dolaşım, Pulmoner Ödem, Plevra Sıvısı



Akciğer iki dolaşıma sahiptir: (1) Trakeaya, terminal bronşiyolları da içeren bronş ağacına, akciğerlerin destek dokularına, pulmoner arter ve venlerin dış örtülerine (adventisya) sis-

temik arter kanı sağlayan *yüksek-basınçlı, düşük-akımlı dolaşım*. Torasik aortun dalları olan bronş arterleri bu sistemik arter kanının çoğunu aort basıncından hafifçe daha düşük bir basınçla sağlar. (2) Tüm vücuttan topladığı venöz kanı oksijenin eklendiği ve karbondioksitin uzaklaştırıldığı alveol kapillerlerine ileten *düşük-basınçlı, yüksek-akımlı dolaşım*. Pulmoner arter sağ ventrikülden aldığı kanı dalları vasıtasıyla gaz değişiminin gerçekleşmesi için alveol kapillerlerine taşır. Daha sonra, pulmoner venler kanı, sol ventrikülden sistemik dolaşıma pompalanmak üzere sol atriyuma taşır.

Bu bölümde pulmoner dolaşımın, özellikle akciğerlerde gaz değişiminde önemli olan kan akımı dağılımının özel yönleri ve diğer hemodinamikleri tartışılacaktır.

Pulmoner Dolaşım Sisteminin Fizyolojik Anatomisi

Pulmoner Damarlar. Pulmoner arter sağ ventrikül çıkışından itibaren 5 santimetre ilerledikten sonra iki akciğere kan sağlayan sağ ve sol olmak üzere iki ana dala ayrılır.

Pulmoner arter, duvar kalınlığı aortanın üçte biri kadar olan, ince bir damardır. Pulmoner arter dalları çok kısadır. Daha küçük arter ve arteriyoller de dahil olmak üzere tüm pulmoner arterler, benzer sistemik arterlere göre daha geniş çapa sahiptir. Bu geniş çap ile birlikte ince ve esnek yapıları pulmoner arter ağacına *büyük bir kompiyans* sağlar. Kompiyans ortalama 7 ml/mm Hg kadar olup tüm sistemik arter ağacının kompiyansına benzerdir. Pulmoner arter ağacına ait kompiyansın büyüklüğü, pulmoner arterlerin sağ ventrikülün atım hacmine uyum sağlamasına izin verir.

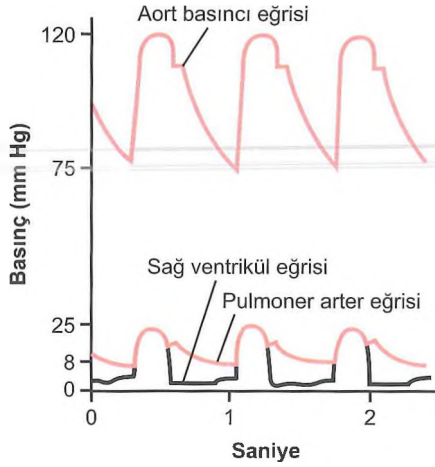
Pulmoner venler de pulmoner arterler gibi kısadır. İçlerinde taşıdıkları kanı çok kısa bir sürede sol atriyuma boşaltırlar.

Bronş Damarları. Kan akciğerlere kaynağı sistemik dolaşım olan küçük bronş arterleri yoluyla da ulaşır. Bu yolla akciğerlere ulaşan kan toplam kalp debisinin yaklaşık yüzde 1-2'si kadardır. Bronş arterlerindeki bu kan pulmoner arterlerde bulunan kısmen deoksijene kanın aksine *oksijenlenmiş* kandır. Akciğerlerin bağ dokusunu, septa, küçük ve büyük bronşlarını da içeren destek dokularını besler. Bu bronş ve arter kanı destek dokularını besledikten sonra sağ atriyuma dökülmek yerine pulmoner venlere dökülür ve *sol atriyuma girer*. Bu nedenle, sol atriyuma gelen kan akımı ve sol ventrikül debisi sağ ventrikül debisinden yaklaşık yüzde 1-2 oranında daha fazladır.

Lenfatikler. Lenf damarları akciğerin tüm destek dokularında bulunur. Terminal bronşiyolları çevreleyen bağ dokusunun boşluklarından başlar, akciğer hilusuna yönelir ve buradan sonra esas olarak *sağ torasik lenf kanalına* dökülür. Alveollere ulaşan partiküllerin uzaklaştırılması kısmen bu kanallar vasıtasıyla olmaktadır. Akciğer kapillerlerinden dışarı sızan plazma proteinleri de akciğer dokularından yine bu yolla uzaklaştırılmaktadır. Böylece pulmoner ödem oluşmasını önlemede yardımcı olurlar.

Pulmoner Sistemdeki Basınçlar

Sağ Ventriküldeki Basınç Nabız Eğrisi. Sağ ventrikül ve pulmoner arterin basınç nabız eğrileri Şekil 38-1'in alt kısmında gösterilmiştir. Bu eğriler, şeklin üst kısmında gösterilen ve çok daha yüksek olan aort basıncına ait eğri ile karşılaştırılmıştır. Sağlıklı bir insanda sağ ventriküldeki sistolik basınç ortalama 25 mm Hg ve diyastolik basınç ise 0-1 mm Hg kadardır. Bu değerler sol ventriküle ait basınç değerlerinin sadece beşte biri kadardır.



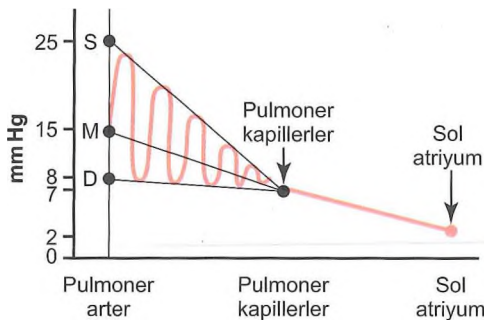
Şekil 38-1 Sağ ventrikül, pulmoner arter ve aorta ait basınç nabız eğrileri.

Pulmoner Arterdeki Basınçlar. *Sistol* sırasında pulmoner arterdeki basınç esas olarak sağ ventriküldeki basınca eşit olup, bu durum Şekil 38-1'de gösterilmiştir. Ancak sistol sonunda pulmoner kapak kapandıktan sonra ventrikülün basıncı hızla düşerken, kanın akciğer kapillerlerinde ilerlermesi nedeniyle pulmoner arter basıncı daha yavaş düşer.

Şekil 38-2'de gösterildiği üzere sağlıklı bir insanda *pulmoner arterin sistolik basıncı* yaklaşık 25 mm Hg, *diyastolik basıncı* 8 mm Hg ve *ortalama pulmoner arter basıncı* ise 15 mm Hg'dır.

Pulmoner Kapiller Basıncı. Şekil 38-2'de çizildiği üzere, ortalama pulmoner kapiller basınç yaklaşık 7 mm Hg'dır. Kapiller basıncın düşük olmasının pulmoner kapillerlerin sıvı değişimi işlevi ile ilişkili olarak önemi, bölümün ilerleyen kısımlarında daha detaylı şekilde tartışılacaktır.

Sol Atriyum ve Pulmoner Ven Basınçları. Sırtüstü yatar pozisyonundaki bir insanda, sol atriyumda ve ana pulmoner venlerde ortalama basınç 2 mm Hg kadardır. Bu değer 1 mm Hg gibi düşük bir değerden, 5 mm Hg gibi



Şekil 38-2 Akciğerin farklı damarlarındaki basınçlar. D, diyastolik; M, ortalama; S, sistolik. Kırmızı eğri, arter pulsasyonları.

yüksek bir değere kadar değişebilir. Bir kateteri kalp odacıklarından geçirerek sol atriyuma ulaştırmanın zor olması nedeniyle, bir insanın sol atriyum basıncını doğrudan tespit edebilen bir cihazla ölçmek mümkün değildir. Bununla birlikte, sol atriyumun basıncı, orta derecede bir doğrulukla *pulmoner kama basıncı* ölçülerek hesaplanabilir. Pulmoner kama basıncı ölçümü için öncelikle bir kateter periferdeki bir ven yoluyla sağ atriyuma kadar ulaştırıldıktan sonra sağ kalp ve pulmoner arter yoluyla pulmoner arterin küçük dallarından birinde ilerletilir. Son olarak, kateter bu *küçük dalı sıkıca tıkayınca* kadar itilir.

Yapılan işlem doğrultusunda kateterin ucundan ölçülen basınca "kama basıncı" denir. Yaklaşık 5 mm Hg'dır. Kateter ile tıkanan küçük arter dalında kan akımı tamamen durdurulduğundan ve bu arterin ilerisindeki kan damarları pulmoner kapillerlerle doğrudan bağlantı yaptıklarından dolayı bu kama basıncı sol atriyum basıncından genellikle sadece 2-3 mm Hg kadar daha yüksektir. Sol atriyum basıncı yüksek değerlere çıktığı zaman, pulmoner kama basıncı da yükselir. Bu nedenle, pulmoner kama basıncı ölçümleri, konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda pulmoner kapiller basınç ve sol atriyum basınç değişimlerinin klinik olarak incelenmesinde kullanılabilir.

Akciğerlerin Kan Hacmi

Akciğerlerdeki kan hacmi yaklaşık olarak 450 mililitredir. Bu hacim, dolaşım sistemindeki tüm kan hacminin yaklaşık yüzde 9'una karşılık gelir. Pulmoner kan hacminin yaklaşık 70 mililitresi pulmoner kapillerlerde olup geriye kalan kısmı pulmoner arter ve venlerde eşit olarak dağılır.

Akciğerler Kan Deposu Olarak Görev Yaparlar.

Çeşitli fizyolojik ve patolojik koşullarda akciğerlerdeki kan miktarı normalin yarısına kadar azalabileceği gibi iki katına kadar da artabilir. Örneğin, bir kişi -trompet üflerken olduğu gibi- akciğerlerde yüksek bir basınç oluşturacak şekilde havayı çok güçlü üflendiğinde, 250 mililitre kadar kan pulmoner dolaşımdan sistemik dolaşıma katılabilir. Ayrıca kanama nedeniyle sistemik dolaşımdan kaybedilen kan, akciğerlerdeki kanın otomatik olarak sistemik dolaşıma kaymasıyla kısmen telafi edilebilir.

Kardiyak Patoloji Kanın Sistemik Dolaşımdan Pulmoner Dolaşıma Kaymasına Neden Olabilir.

Mitral kapaktaki darlık veya yetmezlik gibi nedenlerle kan akımına karşı direncin artması veya sol kalp yetmezliği, kanın pulmoner dolaşımda göllenmesine neden olur. Bu patolojilerin bir sonucu olarak pulmoner kan hacmi bazen yüzde 100 kadar artabilir. Bu da pulmoner damar basınçlarında büyük artışlara neden olur. Sistemik dolaşım hacminin, pulmoner dolaşım hacminin yaklaşık dokuz katı kadar olması nedeniyle, kanın

bir sistemden diğerine kayması özellikle pulmoner sistemi fazlasıyla etkilerken sistemik dolaşıma yönelik etkisi genellikle hafif olur.

Akciğerlerde Kan Akımı ve Dağılımı

Akciğerlere doğru gerçekleşen kan akımı esas olarak kalp debisine eşittir. Bu nedenle, kalp debisini kontrol eden faktörler -Bölüm 20'de tartışıldığı üzere, başlıca periferik faktörler- aynı zamanda pulmoner kan akımını da kontrol eder. Pulmoner damarlar pek çok koşulda, artan basınçla genişleyip, azalan basınçla daralan pasif, gerilebilir yapıdaki tüpler gibi davranırlar. Kanın yeterli miktarda havalanmasının sağlanabilmesi için en iyi oksijenlenen akciğer bölümlerine dağılımının gerçekleştirilmesi önemlidir. Bu durum aşağıda açıklanan mekanizma ile sağlanır.

Alveoldeki Oksijen Miktarında Azalma Yerel Alveol Kan Akımını Azaltır ve Pulmoner Kan Akımının Dağılımını Düzenler. Alveol havasındaki oksijen konsantrasyonunun normalin altına, özellikle de normalin yüzde 70'inin altına düşmesi (PO_2 'nin 73 mm Hg'dan düşük olması), alveole komşu durumundaki kan damarlarının daralmasına neden olur. Bu sırada damar direncinde meydana gelen artış ise, aşırı düşük oksijen düzeylerinde beş kattan daha fazladır. Bu durum düşük oksijen ile genişleyebilen *sistemik damarlarda gözlenen etkinin tam tersidir*. Düşük oksijen konsantrasyonunun henüz keşfedilmemiş bir vazokonstriktör maddenin akciğer dokusundan serbestlenmesine neden olduğu ve bu maddenin küçük arter ve arteriyollerin kasılmasına yol açtığına inanılmaktadır. Bu vazokonstriktör maddenin, hipoksik oluklarında alveolün epitel hücreleri tarafından salgılanabildiği ileri sürülmüştür.

Oksijen düşüklüğünün pulmoner damar direnci üzerine olan bu etkisinin -kan akımını en verimli olduğu yere yönlendirmek gibi- önemli bir işlevi vardır. Şöyle ki, zayıf ventile olmaları nedeniyle bazı alveollerin oksijen konsantrasyonları azaldığında yerel damarlar daralırlar. Bu da kan akımının daha iyi havalanan akciğer alanlarına yönelmesine neden olur. Böylece pulmoner alanların, alveoldeki oksijen basınçlarıyla orantılı olacak şekilde kanlanmasını sağlayacak otomatik bir kontrol sistemi sağlanmış olur.

Akciğerlerdeki Hidrostatik Basınç Farklarının Bölgesel Pulmoner Kan Akımına Etkisi

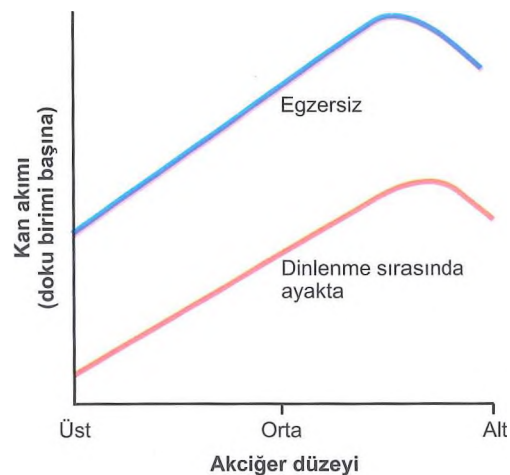
Bölüm 15'te, ayakta duran bir kişinin ayağındaki kan basıncının kalp seviyesindeki kan basıncından 90 mm Hg kadar daha yüksek olabileceği belirtilmişti. Bu farka *hidrostatik basınç* yani kan damarlarındaki kanın kendi ağırlığı neden olmaktadır. Aynı etki daha az düzeyde olmakla birlikte akciğerlerde de ortaya çıkar. Ayakta dik duran bir yetişkinde akciğerlerin en alt noktası, en üst noktasının

30 cm altındadır. Bu durum bahsedilen iki nokta arasında 23 mm Hg'lık bir basınç farkına neden olur. Bu farkın 15 mm Hg'sı kalp seviyesinin üzerinde, 8 mm Hg'sı ise kalp seviyesinin altındadır. Yani, ayakta duran bir kişide, akciğerin en üst noktasındaki pulmoner arter basıncı, kalp seviyesindeki pulmoner arter basıncından yaklaşık 15 mm Hg daha düşük, akciğerin en alt kısmındaki pulmoner arter basıncı ise kalp seviyesindeki pulmoner arter basıncından yaklaşık 8 mm Hg daha yüksektir. Bu basınç farklarının organın farklı bölgelerinin kan akımları üzerine çok büyük etkisi vardır. Bu durum ayakta dik duran bir kişide, akciğerlerin farklı seviyelerinde birim akciğer dokusu başına düşen kan akımını tanımlayan Şekil 38-3'te alttaki eğri ile gösterilmiştir. İstirahat durumunda, ayakta duran bir kişide akciğerin tepe kısmında kan akımının az olduğuna, alt kısımlarda ise bunun beş katı kadar fazla olduğuna dikkat edilmelidir. Kan akımındaki bu farkları açıklamaya yardımcı olmak üzere, genellikle akciğerler Şekil 38-4'te gösterildiği gibi, üç bölgeye ayrılır. Her bölgenin kan akım düzeni birbirinden tamamen farklıdır.

Pulmoner Kan Akımının 1., 2. ve 3. Bölgeleri

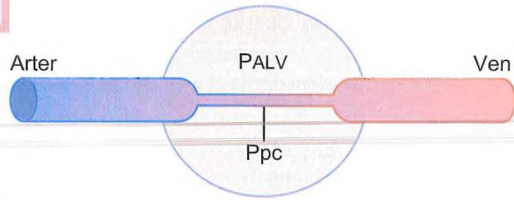
Alveol duvarlarındaki kapillerler, içlerindeki kan basıncı ile genişlerken aynı zamanda alveol hava basıncı ile de dış taraftan sıkıştırılırlar. Bu nedenle, herhangi bir zamanda alveol hava basıncı kapiller kan basıncından daha yüksek olduğunda kapillerler kapanır ve kan akımı durur. Farklı normal ve patolojik akciğer koşullarında, akciğerlerde bulunabilecek olası üç kan akımı bölgesi aşağıdakilerden biri olabilir.

1. Bölge: *Kalp döngüsünün tamamında kan akımı yoktur.* Çünkü akciğerin bu alanında kalp döngüsünün herhangi bir dönemindeki yerel alveol kapiller basıncı alveol havasının basıncından asla daha yüksek olmaz.

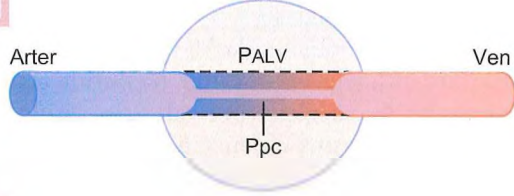


Şekil 38-3 Ayakta duran bir kişide *dinlenme sırasında* ve *egzersizde* farklı akciğer seviyelerindeki kan akımı. Dinlenme sırasında akciğerin tepe seviyesinde kan akımının çok az olduğuna, kan akımının büyük kısmının alt seviyelerden geçtiğine dikkat ediniz.

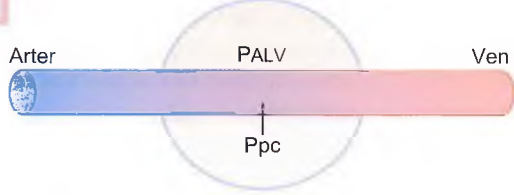
1. Bölge



2. Bölge



3. Bölge



Şekil 38-4 Akciğerin üç kan akımı bölgesinde kan akımının mekaniği: 1. bölge, *akım yok*- alveol havası basıncı (PALV) arter basıncından daha büyüktür; 2. bölge, *aralıklı akım*- sistolik arter basıncı alveol havası basıncından daha yüksekken diyastolik basınç alveol hava basıncından daha düşüktür; ve 3. bölge, *sürekli akım*- arter basıncı ve pulmoner kapiller basınç (Ppc) alveol havası basıncından daima daha yüksek kalır.

2. Bölge: Aralıklı kan akımı vardır. Çünkü sistolik basınç alveol havası basıncından daha yüksek, ancak diyastolik basınç alveol havası basıncından daha düşük olduğu için pulmoner arter basıncının sadece en yüksek değerinde kan akımı görülür.

3. Bölge: Sürekli kan akımı vardır. Çünkü tüm kalp döngüsü boyunca alveol kapiller basıncı alveol havası basıncından daha yüksek kalır.

Normalde akciğerler sadece 2. ve 3. bölge kan akımına sahiptir. 2. bölge kan akımı (aralıklı akım) akciğerlerin apeks kısımlarında, 3. bölge kan akımı ise (devamlı akım) akciğerlerin daha altta kalan kısımlarında görülür. Örneğin, ayakta dik duran bir kişide akciğerin apeksinde pulmoner arter basıncı kalp seviyesindeki basınçtan 15 mmHg daha azdır. Bu nedenle, apekteki sistolik basınç sadece 10 mm Hg'dır (kalp seviyesindeki 25 mm Hg'lık pulmoner arter basıncından 15 mm Hg'lık hidrostatik basınç farkının çıkarılması). Apekteki bu 10 mmHg'lık kan basıncı alveollerdeki sıfır olan hava basıncından daha yüksek olduğu için, kalp sistolü sırasında, kan akciğerin apeks bölgesindeki kapillerlere akar. Bunun aksine, diyastol sırasında kalp seviyesindeki 8 mm Hg'lık diyastol basıncı, kanı pompalamak için ihtiyaç duyulan 15 mm Hg'lık basınç farkını aşmadığından, diyastolde kapiller kan akımını sağlamak için yetersiz kalır ve böylece akciğerin apeks kısımlarındaki kan akımı aralıklı olur. Bu durumda, kan akımı sistol sırasında gerçekleşirken

diyastol sırasında durur. Bu nedenle, 2. bölge kan akımı olarak adlandırılır. Normal akciğerlerde 2. bölge kan akımı kalbin orta noktasının 10 cm kadar üzerinden başlar ve akciğerlerin tepesine kadar uzanır.

Akciğerlerin kalp seviyesinin yaklaşık 10 cm kadar yukarısından başlayıp tabanına kadar uzanan alt bölgelerinde, pulmoner arter basıncı hem sistol hem de diyastol sırasında sıfır olan alveol havası basıncından daha yüksek kalır. Bu nedenle, akciğerlerin bu kısımlarındaki alveol kapillerlerinde devamlı kan akımı veya 3. bölge kan akımı vardır. Yatar pozisyonunda olan bir kişide de akciğerlerin hiçbir bölgesi kalp seviyesini birkaç santimetreden daha fazla aşmaz. Bu durumda, normal bir kişide akciğerlerin apeksleri de dahil olmak üzere tamamında 3. bölge kan akımı görülür.

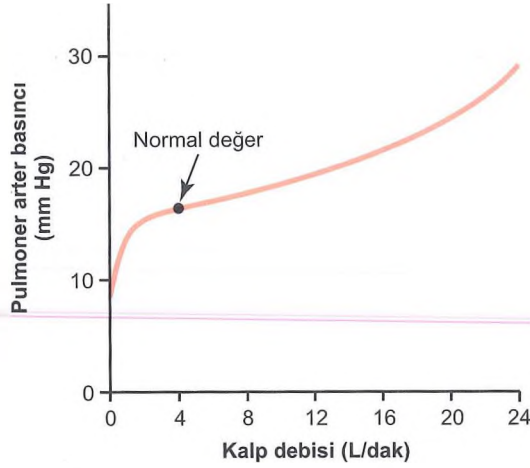
1. Bölge Kan Akımı Sadece Anormal Koşullarda Orta-ya Çıkar. Birinci bölge kan akımı, kalp döngüsünün hiçbir döneminde kan akımının gerçekleşmeyeceği anlamına gelmektedir ki bu durum ya sistolik pulmoner arter basıncının çok düşük olduğu ya da alveol basıncının kan akımına izin vermeyecek kadar yüksek olduğu koşullarda ortaya çıkabilir. Örneğin, ayakta duran bir kişi, sistolik pulmoner arter kan basıncı normalden alveoliçi hava basıncı normalden en az 10 mm Hg daha yüksek olacak şekilde pozitif hava basıncına karşı solutulursa, akciğerlerin apeksinde 1. bölge kan akımının görülmesi (kan akımının olmaması) beklenir. Ayakta duran bir kişide 1. bölge kan akımının gerçekleşmesinin beklendiği diğer bir durum da sistolik pulmoner arter basıncının ileri derecede düşük olmasıdır. Böyle bir durum aşırı kan kayıplarında görülür.

Egzersiz Akciğerlerin Farklı Kısımlarındaki Kan Akımı Üzerine Etkisi. Şekil 38-3 tekrar incelenecek olursa, akciğerin tüm bölgelerindeki kan akımının egzersiz sırasında arttığı görülecektir. Akciğerin tepe kısmındaki kan akımında görülen artış yüzde 700-800 kadar olabilirken, alt kısımlardaki artış yüzde 200-300'den fazla değildir. Bu farklılıkların nedeni, egzersiz sırasındaki pulmoner damar basınçlarının akciğer apeksindeki kan akımını 2. bölge kan akımından 3. bölge kan akımına dönüştürmeye yetecek kadar artmasıdır.

Ağır Egzersiz Sırasında Kalp Debisindeki Artışa Pulmoner Dolaşımın Uyumu Normal Olarak Pulmoner Arter Basıncında Büyük Artışlar Olmadan Sağlanır

Ağır egzersiz sırasında, akciğerlerin kan akımı dört-yedi kat artar. Akciğerler artan bu kan akımına karşı üç yolla uyum sağlar: (1) Açık kapillerlerin sayısını artırarak (bazen üç kata kadar artış görülür); (2) bütün kapillerleri genişletip her bir kapillerdeki kan akım hızını iki kattan daha fazla artırarak ve (3) pulmoner arter basıncını artırarak. Normal bir kişide, ilk iki değişiklik pulmoner damar direncini o kadar düşürür ki pulmoner arter basıncı maksimum egzersizde dahi çok az yükselir. Bu etki Şekil 38-5'te gösterilmiştir.

Akciğerlerin egzersiz sırasında fazlasıyla artmış kan akımına karşın pulmoner arter basıncını yükseltmeden uyum gösterebilme yeteneği sağ kalbin enerjisini korur. Bu yetenek aynı zamanda pulmoner kapiller basınçta belirgin bir artış olmasını önleyerek pulmoner ödem gelişmesini de engeller.



Şekil 38-5 Egzersiz sırasında artan kalp debisinin ortalama pulmoner arter basıncına etkisi.

Sol Kalp Yetmezliğinin Bir Sonucu Olarak Sol Atriyum Basıncı Yükseldiğinde Pulmoner Dolaşımın İşlevi

Sağlıklı bir kişide sol atriyum basıncı hemen hemen hiçbir zaman +6 mmHg'nın üzerine çıkmaz. Bu durum çok şiddetli bir egzersiz sırasında bile geçerlidir. Sol atriyum basıncında meydana gelen küçük değişikliklerin pulmoner dolaşımın işlevi üzerine etkisi neredeyse hiç yoktur. Çünkü sol atriyum basıncındaki bu küçük değişiklikler, sadece pulmoner venüllerin genişlemesine ve daha fazla kapiller damarın açılmasına neden olarak, kan akımının pulmoner arterlerde aynı kolaylıkla devam etmesini sağlar.

Sol kalp yetmezliği geliştiğinde, kan sol atriyumda göllenmeye başlar. Bunun sonucunda, sol atriyum basıncı normal değeri olan 1-5 mmHg'dan, zaman zaman 40-50 mmHg gibi değerlere yükselebilir. Atriyum basıncında başlangıçta görülen 7 mmHg'ya kadar olan artışların pulmoner dolaşımın işlevi üzerine çok az etkisi vardır. Sol atriyum basıncı 7 veya 8 mmHg'dan daha yüksek değerlere ulaştığında, bu düzeyin üzerindeki tüm artışlar pulmoner arter basıncının da neredeyse eşit bir şekilde artmasına neden olarak sağ kalbin yükünü artırır. Sol atriyum basıncında 7 veya 8 mmHg'nın üzerinde herhangi bir artış kapiller basıncın da neredeyse aynı seviyede artmasına neden olur. Bu bölümde daha sonra tartışılacağı üzere, sol atriyum basıncı 30 mmHg'dan daha yüksek bir değere yükseldiğinde kapiller basınç da benzer şekilde artar ve büyük bir olasılıkla pulmoner ödem gelişir.

Pulmoner Kapiller Dinamikler

Alveol havası ile pulmoner kapiller kan arasında gerçekleşen hava değişimi bir sonraki bölümde tartışılmıştır. Bununla birlikte, burada alveol duvarlarının çok sayıda kapiller ile kuşatıldığını ve bu kapillerlerin pek çok yerde neredeyse birbirleri ile temas halinde olduğunu belirtmek gerekir. Bu nedenle, alveollerin duvarlarındaki kapiller kan akımının her bir kapillerde ayrı ayrı gerçekleşmekten ziyade bir "akım tabakası" şeklinde gerçekleştiği söylenebilir.

Pulmoner Kapiller Basıncı. Pulmoner kapiller basıncının doğrudan ölçümü henüz yapılamamıştır. Ancak pul-

moner kapiller basıncın Bölüm 16'da tanımlanmış olan "izogravimetrik" yöntemle ölçümü 7 mmHg'lık bir sonuç vermiştir. Bu değer olasılıkla doğruya yakın bir değerdir. Çünkü ortalama sol atriyum basıncı yaklaşık 2 mmHg iken ortalama pulmoner arter basıncı sadece 15 mmHg'dır. Böylece, ortalama pulmoner kapiller basıncın bu iki değer arasında bir yerde olması gerekir.

Pulmoner Kapillerlerde Kanın Kalma Süresinin Uzunluğu. Tüm pulmoner kapillerlerin toplam kesit alanının histolojik olarak incelendiği çalışmalardan elde edilen veriler doğrultusunda, kalp debisi normal iken, kanın pulmoner kapillerlerden geçiş zamanının yaklaşık 0,8 saniye olduğu hesaplanmıştır. Kalp debisi arttığı zaman bu süre 0,3 saniyeye kadar kısalabilir. Eğer normal koşullarda kapalı olan ve kan akımı artışına karşı uyum göstermek için açılan kapillerler olmasaydı, süredeki bu kısalma daha da fazla olabilirdi. Sonuçta, alveol kapillerlerinden geçen kan saniyenin sadece bölümleri içinde fazla karbondioksitini kaybederken tekrar oksijenlenmiş olur.

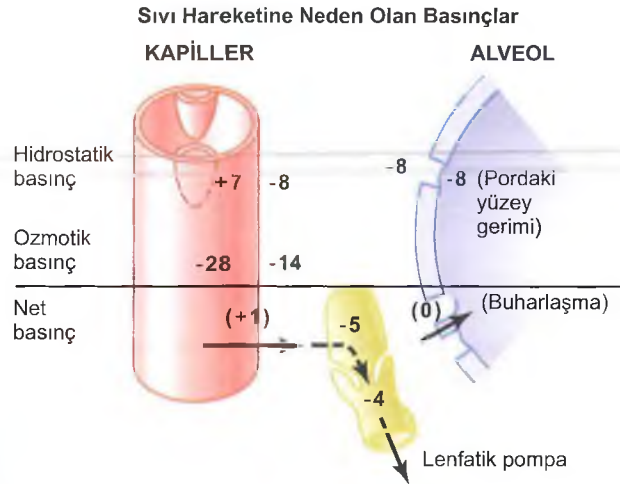
Akciğerlerde Kapiller Sıvı Değişimi ve Pulmoner İnterstiyel Sıvı Dinamiği

Akciğerlerin kapiller zarlarında sıvı değişiminin dinamiği *nitelik olarak* perifer dokularla aynı olmakla birlikte *nicelik olarak* aşağıda belirtilen önemli farklılıklara sahiptir:

1. Pulmoner kapiller basınç yaklaşık 7 mmHg'dır. Bu basınç perifer dokulardaki yaklaşık 17 mmHg'lık işlevsel kapiller basınçla kıyaslandığında oldukça düşüktür.
2. Akciğerlerde interstiyel sıvı basıncı, periferdeki deri altı dokusuna göre hafifçe daha negatiftir (Bu iki yolla ölçülmüştür: Bir yöntemde pulmoner interstisyuma yerleştirilen bir mikropipet -5 mmHg değerini vermiştir. Diğer yöntemde ise, sıvının alveollerden emilim basıncının ölçümü yaklaşık -8 mmHg'lık bir değer vermiştir).
3. Pulmoner kapillerlerin protein moleküllerine nispeten daha geçirgen olması nedeniyle pulmoner interstiyel sıvının kolloid ozmotik basıncı yaklaşık 14 mmHg'dır. Buna karşın perifer dokular bu değer yarısından daha az bir kolloid ozmotik basınç değerine sahiptir.
4. Alveol duvarları aşırı ince ve alveol yüzeyleri örten epitel o kadar zayıftır ki alveol hava basıncından daha yüksek (>0 mmHg) herhangi bir pozitif interstiyel basınç ile yırtılabilir. Bu da sıvının interstiyel boşluklardan alveollere dolmasına neden olur.

Şimdi bu niceliksel farklılıkların pulmoner sıvı dinamiğini nasıl etkilediğini görelim.

Akciğerlerde İnterstiyel Sıvı Basıncı ile Diğer Basınçlar Arasındaki İlişkiler. Şekil 38-6'da bir pulmoner kapiller, bir alveol ve kan kapilleriyle alveol arasındaki interstiyel boşluğu drene eden bir lenfatik kapiller gösterilmiştir. Kan kapiller zarında kuvvetlerin dengesi aşağıda verilmiştir.



Şekil 38-6 Akciğerin kapiller (solda) ve alveol (sağda) zarındaki hidrostatik ve ozmotik kuvvetler (mmHg cinsinden). Pulmoner interstisyel boşluktan sıvıyı pompalayan bir lenfatik damar ucu da (merkezde) gösterilmiştir. (Guyton AC, Taylor AE, Granger HJ: Circulatory Physiology II: Dynamics and Control of the Body Fluids. Philadelphia: WB Saunders Company, 1975'ten değiştirilerek).

	mmHg
Sıvıyı kapillerden dışarıya ve pulmoner interstisyuma doğru hareket ettiren kuvvetler:	
Kapiller basınç	7
İnterstisyel sıvı kolloid ozmotik basıncı	14
Negatif interstisyel sıvı basıncı	8
TOPLAM DIŞA DOĞRU KUVVET	29
Kapillerlerin içine sıvı emilimine neden olan kuvvetler:	
Plazma kolloid ozmotik basıncı	28
TOPLAM İÇE DOĞRU KUVVET	28

Böylece sıvıyı dışarıya yönlendiren kuvvetler, içeriye yönlendiren kuvvetlerden hafifçe daha fazladır. Bu durum pulmoner kapiller zarda *ortalama filtrasyon basıncı* sağlar. Filtrasyon basıncı aşağıdaki gibi hesaplanabilir.

	mmHg
Toplam dışa doğru kuvvet	+29
Toplam içe doğru kuvvet	-28
ORTALAMA FİLTRASYON BASINCI	+1

Bu filtrasyon basıncı pulmoner kapillerlerden interstisyel boşluklara doğru sürekli, zayıf bir sıvı akışına neden olur. Alveollerden buharlaşan küçük bir miktar dışında bu sıvı pulmoner lenfatik sistem tarafından do-
laşımına geri pompalanır.

Negatif Pulmoner İnterstisyel Basınç ve Alveolleri "Kuru" Tutma Mekanizması. Normal koşullarda alveolleri sıvı ile dolmaktan koruyan nedir? Alveol epitelinin interstisyel boşluklardan alveole sıvı sızmasını önleyecek kadar güçlü olduğu ve süreklilik gösterdiği düşünülebilir. Ancak bu doğru değildir. Çünkü yapılan deneyler, alveol epitel hücrelerinin arasında boşluklar olduğunu ve bu boşluklardan su ve elektrolitlerin yanı sıra büyük protein moleküllerinin de geçebileceğini göstermiştir.

Bununla birlikte, eğer pulmoner kapillerlerin ve pulmoner lenfatik sistemin interstisyel boşluklarda normalde hafifçe *negatif bir basınç* sağladığı hatırlanırsa, alveolde görülen fazladan sıvının, alveol epitel hücrelerinin aralarında bulunan küçük boşluklardan akciğer interstisyumuna mekanik olarak kolayca emileceği açıktır. Daha sonra fazla sıvı ya pulmoner lenfatiklerle uzaklaştırılacak ya da pulmoner kapillerlere emilecektir. Böylece, normal koşullarda alveolleri kaplayan yüzeyi nemli tutmak için epitelden sızan küçük bir miktar sıvı dışında alveoller "kuru" bir durumda tutulur.

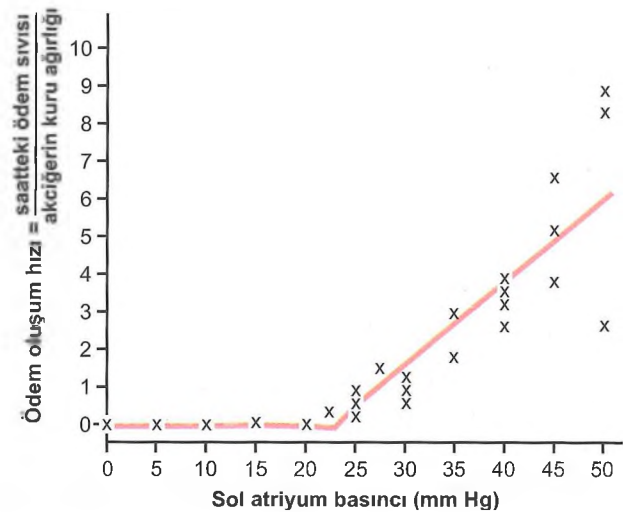
Pulmoner Ödem

Pulmoner ödem, vücudun herhangi bir yerinde oluşan ödemle aynı şekilde meydana gelir. Pulmoner kapillerlerden dışarıya sıvı filtrasyonunu artırarak veya pulmoner lenfatiklerin işlevini engelleyerek pulmoner interstisyel sıvı basıncının negatif değerlerden pozitif değerlere yükselmesine neden olan herhangi bir faktör, pulmoner interstisyel boşlukların ve alveollerin hızla büyük miktarda serbest sıvı ile dolmasına neden olur.

Pulmoner ödemin en sık görülen nedenleri şunlardır:

1. Sol kalp yetmezliği veya mitral kapak hastalığı. Bunlar pulmoner venöz basınç ve pulmoner kapiller basınçta büyük artışlara yol açarak alveollerin ve interstisyel boşlukların sıvı ile dolmasına neden olurlar.
2. Pulmoner kapiller zarların hasarı. Pnömoni gibi enfeksiyonlar veya klorin gazı veya sülfür dioksit gazı gibi zehirli gazların solunmasına bağlı nedenlerle ortaya çıkar. Bu nedenlerin her biri hem plazma proteinlerinin hem de sıvının kapillerlerden sızmasına, böylece hızla akciğer interstisyel boşluklarına ve alveollere dolmasına neden olur.

"Pulmoner Ödem Güvenlik Faktörü." Hayvanlarda yapılan deneyler, belirgin pulmoner ödem oluşmadan önce pulmoner kapiller basıncın en azından kapillerlerdeki plazmanın kolloid ozmotik basıncına eşit bir düzeye yükselmesi gerektiğini göstermiştir. Bir örnek vermek gerekirse, Şekil 38-7 köpeklerde farklı sol atriyum basıncı düzeylerinin, pulmoner ödem oluşum hızını nasıl artırdığını göstermektedir. Sol atriyum ba-



Şekil 38-7 Sol atriyum basıncı (aynı zamanda pulmoner kapiller basıncı) arttığında akciğer dokusuna olan sıvı kaybının hızı. (Guyton AC, Lindsey AW: Effect of elevated left atrial pressure and decreased plasma protein concentration on the development of pulmonary edema. Circ. Res. 7:649, 1959'dan).

sincinin her yükselişinde, pulmoner kapiller basıncın sol atriyum basıncından 1-2 mm Hg daha yüksek değerlere ulaşacağı hatırlanmalıdır. Bu deneylerde, sol atriyum basıncının 23 mm Hg üzerindeki değerlere çıkmasıyla (bu da pulmoner kapiller basıncın 25 mm Hg'nın üzerine çıkmasına neden olur) birlikte sıvı akciğerlerde birikmeye başlar. Bu sıvı birikimi, kapiller basıncın daha da yükselmesiyle orantılı olarak hızla artar. Bu deneyler sırasında plazma kolloid ozmotik basıncı 25 mm Hg'lık kritik basınç seviyesine eşittir. Bu nedenle, normal plazma kolloid ozmotik basıncı 28 mm Hg olan bir insanda pulmoner ödeme neden olabilmek için pulmoner kapiller basıncın normal düzeyi olan 7 mm Hg'dan 28 mm Hg'nın üzerinde bir değere çıkması gerektiği aşıkardır. Bu da *pulmoner ödeme karşı 21 mm Hg'lık bir akut güvenlik faktörü sağlar*.

Kronik Koşullarda Güvenlik Faktörü. Pulmoner kapiller basınç kronik olarak (en az 2 hafta süreyle) yüksek seyrettiğinde, akciğerler pulmoner ödeme karşı daha dirençli bir hal alırlar. Çünkü bu durumda lenf damarları büyük oranda genişleyerek interstisyel boşluklardan sıvı uzaklaştırma kapasitelerini olasılıkla on kata kadar artırır. Bu nedenle, kronik mitral stenoza olan hastalarda, ölümcül pulmoner ödem gelişimine neden olmayan 40-45 mm Hg'lık pulmoner kapiller basınçlar ölçülmüştür.

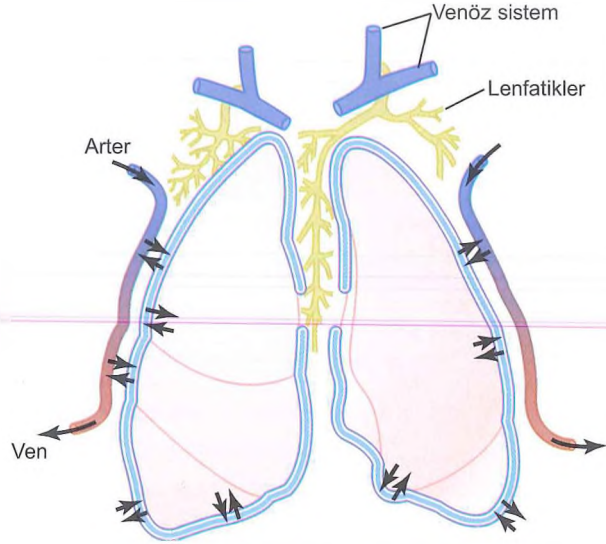
Akut Pulmoner Ödemde Ölümün Çabukluğu. Pulmoner kapiller basınç, güvenlik faktörü düzeyinin hafifçe üzerinde bir değere çıksa bile saatler içerisinde ölümcül pulmoner ödem ortaya çıkabilir. Pulmoner kapiller basıncın, güvenlik faktörü düzeyinin 25-30 mm Hg üzerinde bir değere yükselmesi durumunda, ölümcül pulmoner ödem 20-30 dakika içinde gelişebilir. Bu nedenle, pulmoner kapiller basıncın bazen 50 mm Hg'ya kadar yükseldiği akut sol kalp yetmezliğinde, akut pulmoner ödeme bağlı ölüm genellikle 30 dakikadan daha kısa bir süre içinde gerçekleşir.

Plevra Boşluğunda Sıvı

Akciğerler normal soluma sırasında genişleyip daralırken aynı zamanda plevra boşluğu içinde ileri ve geriye doğru kayarlar. Akciğerlerin plevra boşluğunda kaymasını kolaylaştırmak üzere paryetal ve viseral plevra arasında mukoid yapıda ince bir sıvı tabakası bulunur.

Şekil 38-8 plevra boşluğundaki sıvı değişiminin dinamiğini göstermektedir. Plevra zarı gözenekli, mezenkimal ve seröz bir yapıya sahiptir. Küçük miktarlarda interstisyel sıvı bu zardan sürekli olarak plevra boşluğuna sızar. Bu sıvılar beraberinde plevra sıvısına mukoid karakterini veren doku proteinlerini de taşır. Bu mukoid karakteri sayesinde plevra sıvısı, solunum hareketleri sırasında akciğerlerin plevra boşluğunda kolayca kaymasına olanak sağlar.

Her bir plevra boşluğunda bulunan sıvının miktarı normalde az olup sadece birkaç mililitredir. Plevra boşluğunda bulunan sıvı miktarı gereken miktarının üzerine çıktığında, fazla sıvı plevra boşluğundan doğrudan (1) mediastene, (2) diyaframın üst yüzeyine ve (3) paryetal plevranın yan yüzeylerine açılan lenfatik damarlarla uzaklaştırılır. Bu nedenle, *plevra boşluğu* -paryetal ve viseral plevra arasındaki- *potansiyel boşluk* olarak adlandırılır. Çünkü normal koşullarda belirgin bir fiziksel boşluk oluşturmayacak kadar dardır.



Şekil 38-8 Plevra arası boşluktaki sıvı değişiminin dinamiği.

Plevra Sıvısındaki “Negatif Basınç”. Akciğerleri genişlemiş bir halde tutabilmek için akciğerlerin dış yüzeyinde negatif bir kuvvetin varlığına ihtiyaç vardır. Bu negatif kuvvet normal plevra boşluğundaki negatif basınçla sağlanır. Bu negatif basıncın temel nedeni sıvının boşluktan lenfatiklerle pompalanmasıdır (bu aynı zamanda vücudun pek çok doku boşluğunda bulunan negatif basıncın da temelidir). Normalde akciğerlerin kollapsa eğilimleri -4 mm Hg'lık bir basınç olduğundan, akciğerleri genişlemiş bir halde tutabilmek için plevra sıvı basıncı daima en az -4 mm Hg'lık bir negatifliğe sahip olmalıdır. Gerçek ölçümler bu basıncın genellikle akciğerlerin kollaps basıncından birkaç milimetre cıva daha negatif olan -7 mm Hg civarında olduğunu göstermiştir. Böylece, bir kayganlaştırıcı olarak görev yapan çok ince bir tabaka halindeki mukoid sıvı hariç, plevra sıvısının negatifliği normal akciğerleri göğüs kafesinin paryetal plevrasına doğru çekilmiş olarak tutar.

Plevra Efüzyonu-Plevra Boşluğunda Büyük Miktarlarda Serbest Sıvı Birikmesi. Plevra efüzyonu dokularda görülen ödem sıvısına karşılık gelir ve “plevra boşluğunun ödemi” olarak adlandırılabilir. Efüzyonun nedenleri ile diğer dokularda görülen ödemin nedenleri aynıdır (Bölüm 25’te tartışılmıştır). Bunlar: (1) plevra boşluğundan lenf drenajının engellenmiş olması; (2) kalp yetmezliğinin, aşırı yüksek perifer ve pulmoner kapiller basınçlara neden olarak plevra boşluğuna aşırı miktarda sıvının sızmasına neden olması; (3) plazma kolloid ozmotik basıncının çok azalması ve böylece boşluğa aşırı sıvı sızması; ve (4) enfeksiyon veya plevra boşluğu yüzeylerinin diğer nedenlerle inflamasyonunun, kapiller zarların hasarına yol açarak hem plazma proteinlerinin hem de sıvının hızla boşluğa dolmasına neden olmasıdır.

Kaynaklar

- Bogaard HJ, Abe K, Vonk Noordegraaf A, et al: The right ventricle under pressure: cellular and molecular mechanisms of right-heart failure in pulmonary hypertension, *Chest* 135:794, 2009.
- Effros RM, Parker JC: Pulmonary vascular heterogeneity and the Starling hypothesis, *Microvasc Res* 78:71, 2009.
- Effros RM, Pornsuriyasak P, Porszasz J, et al: Indicator dilution measurements of extravascular lung water: basic assumptions and observations, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 294:L1023, 2008.
- Guyton AC, Lindsey AW: Effect of elevated left atrial pressure and decreased plasma protein concentration on the development of pulmonary edema, *Circ Res* 7:649, 1959.
- Guyton AC, Taylor AE, Granger HJ: *Circulatory Physiology. II. Dynamics and Control of the Body Fluids*, Philadelphia, 1975, WB Saunders.
- Hoschele S, Mairbaurl H: Alveolar flooding at high altitude: failure of reabsorption? *News Physiol Sci* 18:55, 2003.
- Hughes M, West JB: Gravity is the major factor determining the distribution of blood flow in the human lung, *J Appl Physiol* 104:1531, 2008.
- Lai-Fook SJ: Pleural mechanics and fluid exchange, *Physiol Rev* 84:385, 2004.
- Michelakis ED, Wilkins MR, Rabinovitch M: Emerging concepts and translational priorities in pulmonary arterial hypertension, *Circulation* 118:1486, 2008.
- Miserocchi G, Negrini D, Passi A, et al: Development of lung edema: interstitial fluid dynamics and molecular structure, *News Physiol Sci* 16:66, 2001.
- Parker JC: Hydraulic conductance of lung endothelial phenotypes and Starling safety factors against edema, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 292:L378, 2007.
- Parker JC, Townsley MI: Physiological determinants of the pulmonary filtration coefficient, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 295:L235, 2008.
- Peinado VI, Pizarro S, Barberà JA: Pulmonary vascular involvement in COPD, *Chest* 134:808, 2008.
- Robertson HT, Hlastala MP: Microsphere maps of regional blood flow and regional ventilation, *J Appl Physiol* 102:1265, 2007.
- West JB: *Respiratory Physiology—The Essentials*, ed 8, Baltimore, Lippincott, Williams & Wilkins, 2008.

Gaz Değişiminin Fiziksel İlkeleri; Solunum Zarında Oksijen ve Karbondioksit Difüzyonu



Alveollerin taze hava ile havalandırılmasından sonra, solunum sürecinin bir sonraki adımı, oksijenin alveollerden pulmoner kana ve karbondioksitin zıt yönde pulmoner kandan alve-

ollere *difüzyon*udur. Difüzyon süreci, moleküllerin solunum zarı ve komşu sıvılar arasında basitçe bütün yönlerde rastlantısal hareketleridir. Bununla birlikte, solunum fizyolojisinde, sadece difüzyon oluşumunun temel mekanizması ile değil, aynı zamanda difüzyonun *hızı* ile de ilgilenilir; bu da difüzyon fizığının ve gaz değişiminin derinlemesine anlaşılmasını gerektiren çok daha karmaşık bir problemidir.

Gaz Difüzyonu ve Gaz Parsiyel Basınçlarının Fiziki

Gaz Difüzyonunun Moleküler Temeli

Solunum fizyolojisi ile ilgili gazların hepsi, “difüzyon” olarak adlandırılan bir süreçle birbirleri arasında serbestçe hareket eden basit moleküllerdir. Bu durum ayrıca, vücut sıvı ve dokularında çözünmüş gazlar için de geçerlidir.

Difüzyonun oluşması için bir enerji kaynağı olmalıdır. Bu enerji, moleküllerin kendi kinetik hareketlerinden sağlanır. Mutlak sıfır sıcaklığındakiler hariç, maddelerin bütün molekülleri sürekli olarak hareket halindedir. Bu durum, fiziksel olarak birbirine bağlı olmayan ve serbestçe hareket eden moleküller için, moleküllerden birinin diğer moleküllerden biri ile çarpışınca kadar yüksek hızda doğrusal hareket ettikleri anlamına gelmektedir. Daha sonra, moleküller çarpışma ile yeni yönlerinde uzağa doğru sıçarlar ve diğer başka moleküllerle çarpışınca kadar hareketlerine devam ederler. Böylece, moleküller birbirleri arasında hızla ve rastgele hareket ederler.

Bir Gazın Tek Yöndeki Net Difüzyonu-Konsantrasyon Gradyanının Etkisi. Şekil 39-1’de gösterildiği gibi, bir gaz bölümünde veya bir eriyikte belirli bir gaz, bir tarafta yüksek konsantrasyonda, diğer tarafa düşük konsantrasyonda bulunuyorsa, gazın net difüzyonu yüksek konsantrasyon alanından düşük konsantrasyon alanına doğru olacaktır. Bunun nedeni açıktır: Bölmenin A ucundan B ucuna doğru difüze olacak olan moleküllerin miktarı, zıt yönde difüze olacak moleküllerin miktarından çok daha fazladır. Bu nedenle, şekilde okların uzunluğu ile gösterildiği gibi, her iki yöndeki difüzyon hızı orantısal olarak farklıdır.

Gaz Karışımındaki Gaz Basınçları-Gazların “Parsiyel Basınçları”. Basınç, bir yüzeye karşı hareket eden moleküllerin o yüzeye birçok defa çarpmasıyla oluşur. Dolayısıyla, solunum yolları ve alveollerin yüzeylerine etkiyen bir gazın basıncı, herhangi bir anda o gazın, yüzeye çarpan tüm moleküllerinin toplam çarpma kuvvetiyle orantılıdır. Bu, *basıncın doğrudan gaz moleküllerinin konsantrasyonu ile doğru orantılı* olduğu anlamına gelir.

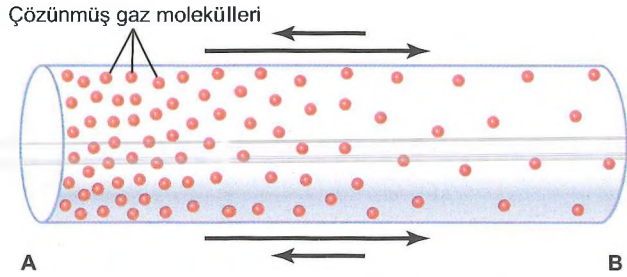
Solunum fizyolojisinde, başlıca *oksijen*, *azot* ve *karbondioksitten* oluşan gaz karışımları ile ilgilenilir. Bu gazların her birinin difüzyon hızı, gazın tek başına oluşturduğu basınç ile doğru orantılıdır. Buna, o gazın *parsiyel basıncı* denir. Parsiyel basınç kavramı aşağıdaki gibi açıklanabilir.

Bileşimi yaklaşık olarak, yüzde 79 azot ve yüzde 21 oksijen olan havayı incelediğimizde, deniz seviyesinde bu karışımın toplam basıncı yaklaşık 760 mmHg’dır. Basıncın moleküller temeli önceki tanımından da anlaşılacağı gibi, her gazın kendi konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak toplam basınca katkıda bulunmasıdır. Dolayısıyla, 760 mm Hg’lık basıncın yüzde 79’u azot tarafından (600 mm Hg) ve yüzde 21’i oksijen tarafından (160 mm Hg) oluşturulur. Böylece, karışımındaki azotun “parsiyel basıncı” 600 mm Hg, oksijenin “parsiyel basıncı” ise 160 mm Hg’dır; toplam basınç 760 mm Hg olup, parsiyel basınçların toplamıdır. Bir karışımındaki her bir gazın parsiyel basınçları PO_2 , PCO_2 , PN_2 , PHe ve bunun gibi semboller ile gösterilir.

Suda ve Dokularda Çözünmüş Gazların Basınçları

Çözünmüş moleküller kinetik enerjiye sahip oldukları ve rastgele hareket ettikleri için, suda veya vücut dokularında çözünmüş olan gazlar da basınç oluştururlar. Ayrıca, sıvıda çözünmüş bir gaz hücre zarı gibi bir yüzeyle karşılaştığında, gaz fazındaki bir gazın tıpkı kendi parsiyel basıncını oluşturduğu gibi basınç oluşturur. Çözünmüş gazların parsiyel basınçları, gaz fazındaki gazlarda olduğu gibi, PO_2 , PCO_2 , PN_2 , PHe ve bunun gibi sembollerle gösterilir.

Sıvıda Çözünmüş Bir Gazın Parsiyel Basıncını Belirleyen Faktörler. Bir çözeltideki gazın parsiyel basıncı, sadece onun konsantrasyonu ile değil, aynı zamanda o gazın *çözünbilirlik katsayısı* ile belirlenir. Yani, moleküllerin bazı tipleri, özellikle karbondioksit, fiziksel veya kimyasal olarak su molekülleri tarafından çekilirken, diğerleri itilirler. Moleküllerin çekimi sayesinde basıncın çok fazla artmasına gerek kalmadan, eriyikte daha çok molekül eriyebilir. Aksine, moleküllerin itildiği durumlarda, moleküllerin çok daha az erimesiyle parsiyel



Şekil 39-1 Oksijenin, bölmenin bir ucundan (A) diğer ucuna (B) difüzyonu. Okların uzunlukları arasındaki fark net difüzyonu gösterir.

basıncı gelişecektir. Bu ilişki *Henry yasası* adıyla bilinen aşağıdaki formülle belirtilir:

$$\text{Parsiyel basınç} = \frac{\text{Çözülmüş gazın konsantrasyonu}}{\text{Çözünübilirlik katsayısı}}$$

Parsiyel basınç atmosfer olarak (1 atmosfer basınç 760 mm Hg'ya eşittir) ve konsantrasyon da birim hacim suda çözülmüş olan gazın hacmi olarak ifade edildiğinde, vücut sıcaklığında önemli solunum gazlarının çözünübilirlik katsayıları aşağıdaki gibidir:

Oksijen	0,024
Karbondioksit	0,57
Karbonmonoksit	0,018
Azot	0,012
Helyum	0,008

Bu tablodan anlaşılabileceği gibi, karbondioksidin çözünübilirliği oksijenden 20 kat fazladır. Bu nedenle, karbondioksidin parsiyel basıncı (verilen bir konsantrasyon için) oksijenin oluşturduğu basıncın yirmide birinden azdır.

Alveollerdeki Gaz Fazı ile Pulmoner Kandaki Erimiş Faz Arasında Gazların Difüzyonu. Alveoldeki solunum gaz karışımında, her bir gazın parsiyel basıncı, o gazın moleküllerini alveol kapillerlerdeki kanda çözünmeye zorlama eğilimindedir. Bunun aksine, kanda daima çözülmüş halde bulunan aynı gazın molekülleri, kan sıvısında rastlantısal şekillerde sıçrar ve bu sıçrayan moleküllerin bazıları tekrar alveollere geri döner. Geri dönüş hızları, kandaki parsiyel basınçları ile doğru orantılıdır.

Fakat gazın net difüzyonu hangi tarafa doğru olacaktır? Bu sorunun cevabı, net difüzyon iki parsiyel basınç arasındaki fark tarafından belirlenir. Normalde oksijen için olduğu gibi, alveoldeki gaz fazında parsiyel basınç daha fazla ise, kandan alveole difüze olacak moleküllere oranla, alveolden kana çok daha fazla molekül difüze olacaktır. Diğer yandan, normalde karbondioksit için olduğu gibi, kanda erimiş haldeki gazın parsiyel basıncı daha fazla ise, net difüzyon alveollerdeki gaz fazına doğru olacaktır.

Su Buharı Basıncı

Nemlenmemiş hava solunum yollarına girdiğinde, bu yolların yüzeyinden su derhal buharlaşır ve havayı nemlendirir. Bunun sebebi, çeşitli çözülmüş gaz molekülleri gibi, su moleküllerinin

de sürekli olarak su yüzeyinden gaz fazına geçmesidir. Su moleküllerini yüzeyden ayırmaya çalışan parsiyel basınca, suyun buhar basıncı denir. 37 °C'lik normal vücut sıcaklığında, bu buhar basıncı 47 mm Hg'dır. Dolayısıyla, gaz karışımı tamamen nemlenmişse etrafındaki su ile "denge" demektir ve gaz karışımındaki su buharının parsiyel basıncı da 47 mm Hg olur. Diğer parsiyel basınçlar gibi, bu parsiyel basınç da P_{H_2O} ile gösterilir.

Su buharı basıncı tümüyle suyun sıcaklığına bağlıdır. Sıcaklık arttıkça moleküllerin kinetik aktivitesi de artar ve bu nedenle, su yüzeyinden su moleküllerinin gaz fazına geçme olasılığı da artar. Örneğin, suyun buhar basıncı 0 °C'de 5 mm Hg ve 100 °C'de 760 mm Hg'dır. Fakat vücut sıcaklığında 47 mm Hg olan buhar basıncı, hatırlanması gereken en önemli değerdir; bu değer sonraki tartışmalarımızın birçoğunda görülecektir.

Sıvılarda Gazların Difüzyonu– Basınç Farkı Net Difüzyona Neden Olur

Yukarıdaki açıklamadan anlaşılabileceği gibi, gazın parsiyel basıncı bir alanda diğer alandakinden daha yüksek olduğunda, yüksek basınç alanından düşük basınç alanına doğru net difüzyon olacaktır. Örneğin, Şekil 39-1'de görüldüğü gibi, yüksek basınç alanındaki moleküllerin sayıları fazla olduğundan, bunların rastlantısal olarak düşük basınç alanına hareket etme olasılıkları, diğer yönde hareket edecek moleküllerinkinden daha fazladır. Fakat bazı moleküller, düşük basınç alanından yüksek basınç alanına doğru rastlantısal olarak sıçrarlar. Bu nedenle, yüksek basınç alanından düşük basınç alanına doğru gazların net difüzyonu, yüksek basınç alanından sıçrayan moleküller ile zıt yönde sıçrayan moleküller arasındaki farka eşittir; bu, iki bölgenin gaz parsiyel basınçları arasındaki fark ile doğru orantılıdır ve basitçe difüzyona neden olan basınç farkı olarak tanımlanır.

Sıvılardaki Net Difüzyon Hızının Ölçülmesi. Basınç farkına ila ve olarak, diğer bazı faktörler de sıvıdaki gaz difüzyonunun hızını etkiler. Bunlar, (1) gazın sıvı içerisinde çözünübilirliği, (2) sıvının enine kesit alanı, (3) gazın difüze olması gereken uzaklık, (4) gazın molekül ağırlığı ve (5) sıvının sıcaklığıdır. Bu faktörlerin sonuncusu olan sıcaklık, vücutta belirli ölçüler içinde sabit kaldığından, genellikle dikkate alınmaz.

Herhangi bir parsiyel basınç farkında gazın çözünürlüğü ne kadar yüksekse, o kadar çok sayıda molekül difüzyona uğrar. Difüzyon yolunun enine kesit alanı ne kadar büyükse, difüze olan toplam molekül sayısı o kadar fazla olur. Bunun tersine, moleküllerin difüze olması gereken yol ne kadar uzunsa, difüzyonun tamamlanması o kadar uzun zaman alacaktır. Sonuç olarak, moleküllerin, molekül ağırlığının karekökü ile ters orantılı olan kinetik hareketlerinin hızı ne kadar büyükse, gazın difüzyon hızı da o kadar büyük olur. Bu faktörlerin tümü aşağıdaki gibi tek bir formülle ifade edilebilir:

$$D_{\mu} = \frac{D \times A \times S}{d \times \sqrt{MW}}$$

D difüzyon hızını, ΔP difüzyon yolunun iki ucu arasındaki basınç farkını, A bu yolun enine kesit alanını, S gazın çözünürlüğünü, d difüzyon yolunun uzaklığını ve MW gazın molekül ağırlığını ifade etmektedir.

Formülden de açıkça anlaşılacağı gibi, gazın özellikleri formüldeki iki faktörü belirler: Çözünürlük ve molekül ağırlığı. Bu iki faktör birlikte, $\frac{S \cdot MW}{d}$ ile orantılı olan *gazın difüzyon katsayısını* belirler. Yani, aynı parsiyel basınç düzeylerindeki farklı gazların difüzyon hızları difüzyon katsayısı ile orantılıdır. Oksijenin difüzyon katsayısı 1 kabul edilirse, vücut sıvıları içinde bulunan ve solunum açısından önemli olan farklı gazların görece difüzyon katsayıları aşağıdaki gibidir:

Oksijen	10
Karbondioksit	20,3
Karbonmonoksit	0,81
Azot	0,53
Helyum	0,95

Gazların Dokularda Difüzyonu

Solunum bakımından önemli olan gazların tümü, yağlarda ve dolayısıyla hücre zarlarında yüksek çözünürlüğe sahiptir. Bu nedenle, gazların dokulardaki hareketini geniş ölçüde sınırlayan etken hücre zarından geçiş hızları değil, doku sıvılarındaki difüzyon hızlarıdır. Bu nedenle, gazların solunum zarı da dahil olmak üzere dokulardaki difüzyonu, yukarıdaki listede gösterildiği gibi hemen hemen gazların sudaki difüzyonuna eşittir.

Alveol Havası ve Atmosfer Havaasının Bileşimleri Farklıdır

Tablo 39-1'de, alveol havaasının bileşimi, atmosfer havaasının bileşimiyle karşılaştırıldığında, alveol havaasının atmosfer havası ile aynı gaz konsantrasyonlarına sahip olmadığı görülmektedir. Bu farklılıkların çeşitli nedenleri vardır. İlk olarak, alveol havası her solukta atmosfer havasıyla sadece kısmen değişir. İkinci olarak, oksijen sürekli olarak alveol havasından pulmoner kana emilir. Üçüncü olarak, karbondioksit sürekli olarak pulmoner

kandan alveollere difüze olur. Dördüncü olarak, solunum yollarına giren kuru atmosfer havası alveollere ulaşmadan önce nemlendirilir.

Solunum Yollarında Havanın Nemlendirilmesi.

Tablo 39-1'de görüldüğü gibi, atmosfer havası hemen hemen tamamen oksijen ve azottan oluşmaktadır; normalde, hemen hemen hiç karbondioksit bulunmaz ve çok az miktarda su buharı içerir. Fakat atmosfer havası solunum yollarına girer girmez, solunum yüzeylerini kaplayan sıvılarla karşılaşır. Hatta alveollere girmeden önce (bütün işlevsel amaçlar için) tamamen nemlendirilir.

37 °C'lik normal vücut sıcaklığında su buharının parsiyel basıncı 47 mm Hg'dır. Dolayısıyla, alveol havasındaki su buharının parsiyel basıncı da 47 mm Hg'dır. Alveollerdeki toplam basınç, atmosfer basıncından (deniz seviyesinde 760 mm Hg) daha yüksek olamayacağı için, bu su buharı inspirasyon havasındaki tüm diğer gazları kolayca *seyretilir*. Tablo 39-1'de havanın su buharı ile doyurulmasının, deniz seviyesinde atmosfer havasında ortalama 159 mm Hg olan oksijenin parsiyel basıncını 149 mm Hg'ya ve azotun parsiyel basıncını da 597 mm Hg'dan 563 mm Hg'ya seyrelettiği görülmektedir.

Alveol Havaasının Atmosfer Havası ile Yenilenme Hızı

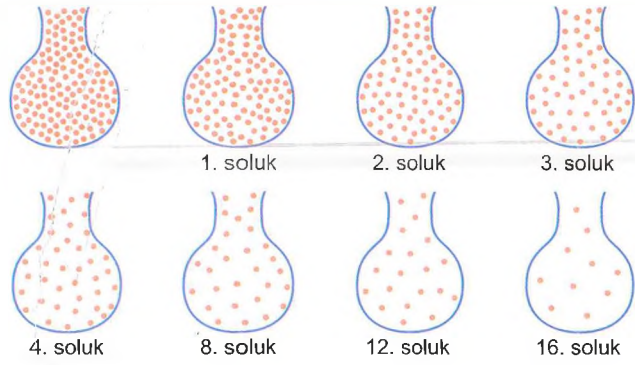
Bölüm 37'de, erkekte akciğerlerin ortalama *fonksiyonel rezidüel kapasitesinin* (normal ekspirasyon sonunda akciğerlerde kalan hava hacmi) yaklaşık 2300 mililitre olduğu belirtilmişti. Fakat her bir normal inspirasyonla alınan yeni havanın sadece 350 mililitresi alveollere ulaşır ve aynı miktar eski alveol havası dışarı verilir. Bu nedenle, her bir solunumla yeni atmosfer havası ile yenilenen alveol havaasının hacmi, toplamın sadece yedide biridir. Dolayısıyla, alveol havaasının çoğunun yenilenmesi için solunum sayısının artması gerekir. Şekil 39-2'de, alveol havaasının yavaş hızda yenilendiği görülmektedir. Şekildeki birinci alveolde çok miktarda gaz bulunmaktadır, fakat 16 adet solunumun sonunda bile, fazla gaz hala tam olarak alveolden uzaklaştırılamamıştır.

Şekil 39-3'de, alveoldeki fazla gazın normal olarak uzaklaştırılma hızı grafik olarak gösterilmiştir. Şekilden de anlaşılacağı gibi, normal alveol ventilasyonu ile yaklaşık olarak gazın yarısının 17 saniyede uzaklaştırıldığı görülmektedir. Kişinin alveol ventilasyon hızı sadece nor-

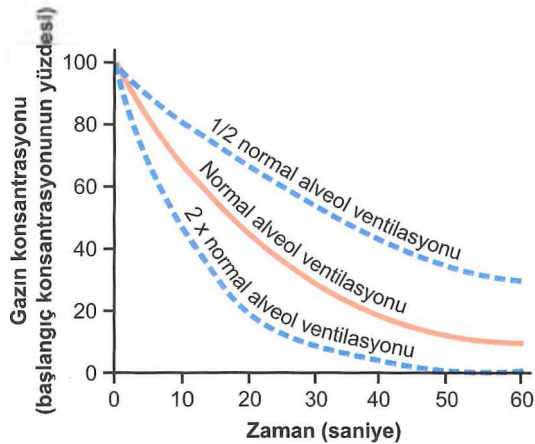
Tablo 39-1 Akciğerlere Giren ve Çıkan Solunum Gazlarının Parsiyel Basıncıları (Deniz Seviyesinde)

Atmosfer Havası* (mm Hg)	Nemlendirilmiş Hava (mm Hg)	Alveol Havası (mm Hg)	Ekspirasyon Havası (mm Hg)
N ₂ 597,0	(%78,62) 563,4	(%74,09) 569,0	(%74,9) 566,0
O ₂ 159,0	(%20,84) 149,3	(%19,67) 104,0	(%13,6) 120,0
CO ₂ 0,3	(%0,04) 0,3	(%0,04) 40,0	(%5,3) 27,0
H ₂ O 3,7	(%0,50) 47,0	(%6,20) 47,0	(%6,2) 47,0
TOPLAM 760,0	(%100,0) 760,0	(%100,0) 760,0	(%100,0) 760,0

* Ortalama serinlikte ve aydınlık bir günde.



Şekil 39-2 Bir gazın alveolden birbirini izleyen soluklarla ekspirasyonu.



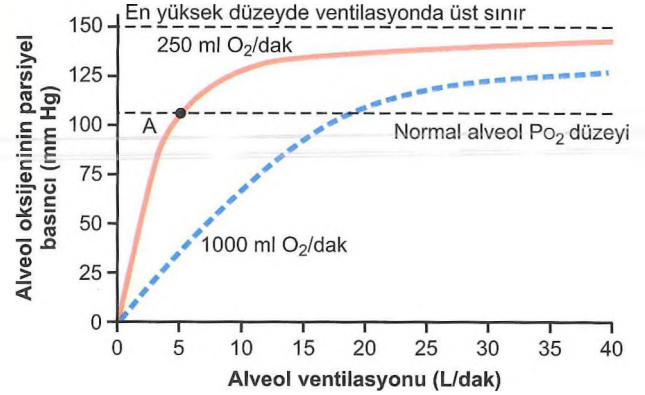
Şekil 39-3 Bir gazın alveollerden uzaklaştırılma hızı.

malin yarısı olduğunda, gazın yarısı 34 saniyede ve ventilasyon hızı normalin iki katı olduğunda, gazın yarısı yaklaşık 8 saniyede uzaklaştırılır.

Alveol Havaasının Yavaş Yenilenmesinin Önemi. Alveol havaasının yenilenmesinin yavaş olması, kandaki gaz konsantrasyonlarının ani değişimlerinin önlenmesi açısından önemlidir. Yenilenmenin yavaş olması, aksi durumda istikrarsız hale gelecek olan solunum kontrol mekanizmalarının çok daha istikrarlı olmasını sağlar ve solunum geçici olarak kesildiğinde doku oksijenasyonundaki, doku karbondioksit konsantrasyonundaki ve doku pH'sındaki aşırı artışların ve düşüşlerin önlenmesine yardımcı olur.

Alveollerde Oksijen Konsantrasyonu ve Parsiyel Basıncı

Oksijen sürekli olarak akciğerlerdeki alveollerden kana emilir ve yeni oksijen devamlı olarak atmosferden alveollere alınır. Oksijen çok hızlı emilir ve alveollerdeki konsantrasyonu düşer; diğer taraftan, atmosferden yeni oksijen alveollere çok hızlı alınır ve alveollerdeki konsantrasyonu yükselir. Bu nedenle, alveollerdeki oksijen konsantrasyonu oksijenin parsiyel basıncının yanı sıra, (1) oksijenin kana emilim hızı ve (2) ventilasyon süreci



Şekil 39-4 Alveolden 250 ml/dak ve 1000 ml/dak'lık iki farklı oksijen emilim hızında, alveol ventilasyonunun alveol PO_2 'si üzerine etkisi. A noktası normal işleviş noktasıdır.

ile yeni oksijenin akciğerlere giriş hızı tarafından kontrol edilir.

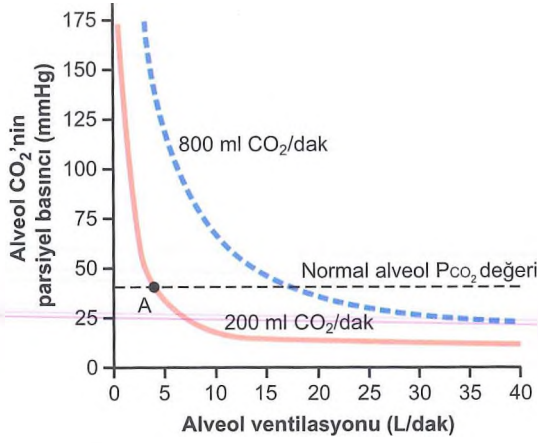
Şekil 39-4 hem alveol ventilasyonunun hem de oksijenin kana emilim hızının, oksijenin alveoldeki parsiyel basıncı (PO_2) üzerine etkisini göstermektedir. Eğrilerden biri 250 ml/dak, diğeri ise 1000 ml/dak hızdaki oksijen emilimlerini ifade etmektedir. 4,2 L/dak'lık normal ventilasyon hızında ve 250 ml/dak oksijen tüketiminde normal gösteren nokta, Şekil 39-4'de A noktasıdır. Bu şekil ayrıca, orta dereceli bir egzersiz sırasında olduğu gibi, dakikada 1000 mililitre oksijen emildiğinde, alveol PO_2 değerini normal değeri olan 104 mm Hg düzeyinde tutmak için, alveol ventilasyonun dört kat artması gerektiğini de göstermektedir.

Şekil 39-4'de gösterilen bir diğer etki ise, kişi deniz seviyesinde normal atmosfer havası soluduğu sürece, alveol ventilasyonunu belirgin şekilde artırsa bile alveol PO_2 değerini asla 149 mm Hg'nın üzerine çıkaramamasıdır. Çünkü bu değer, deniz seviyesinde su buharı ile doymuş havanın en yüksek PO_2 değeridir. Eğer kişiye, oksijen parsiyel basıncı 149 mm Hg'dan daha yüksek olan bir gaz karışımı solutulursa, alveol PO_2 değeri bu yüksek basınç değerlerine yüksek ventilasyon hızlarında ulaşabilir.

Alveollerde CO_2 Konsantrasyonu ve Parsiyel Basıncı

Karbondioksit vücutta sürekli şekilde oluşturulur ve sonra kanla alveollere taşınır; alveolden de ventilasyonla sürekli olarak uzaklaştırılır. Şekil 39-5 hem alveol ventilasyonunun hem de iki farklı karbondioksit atılma hızının (200 ve 800 ml/dak), alveoldeki karbondioksit parsiyel basıncı üzerine olan etkilerini göstermektedir. Düz çizgili eğri, karbondioksitin 200 ml/dak'lık normal hızla atılmasını göstermektedir. 4,2 L/dak'lık normal alveol ventilasyon hızında alveol PCO_2 için normal gösteren nokta, Şekil 39-5'te A noktasıdır (yani 40 mm Hg).

Şekil 39-5'te iki önemli nokta daha dikkati çekmektedir. Birincisi, eğrinin dört kat yükselmesiyle (dakikada 800 mililitre CO_2 atıldığında) temsil edildiği gibi, alveoldeki PCO_2 karbondioksit atılma hızıyla doğru orantılı olarak artar. İkincisi, alveoldeki PCO_2 alveol ventilasyonu



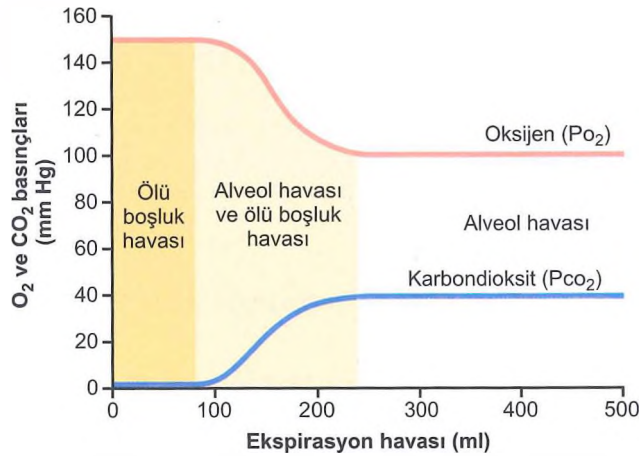
Şekil 39-5 Kandan 200 ml/dak ve 800 ml/dak'lık iki farklı CO_2 uzaklaştırılma hızında, alveol ventilasyonunun alveol PCO_2 'si üzerine etkisi. A noktası normal işleyiş noktasıdır.

nuyla ters orantılı olarak azalır. Bu nedenle, alveollerdeki hem oksijen hem de karbondioksitin konsantrasyonları ve parsiyel basınçları, bu iki gazın emilim veya atılma hızları ve alveol ventilasyon miktarı ile belirlenir.

Ekspirasyon Havaşı Ölü Boşluk Havaşı ile Alveol Havaşının Karışımıdır

Ekspirasyon havaşının genel karışımı (1) ekspirasyonla atılan hava miktarı yani ölü boşluk havaşı ve (2) alveoldeki hava miktarı ile belirlenir. Şekil 39-6'da ekspirasyon süresince, ekspirasyon havaşındaki oksijen ve karbondioksitin parsiyel basınçlarında peş peşe oluşan değişimler görülmektedir. Bu havaşın ilk bölümünü oluşturan ölü boşluk havaşı, Tablo 39-1'de görüldüğü gibi solunum yollarında nemlendirilmiş havadır. Daha sonra ölü boşluk havaşı tamamen boşaltılıncaya kadar gittikçe artan oranda alveol havaşı ile karışır, sonunda ölü boşluk havaşı tamamen boşaltılır ve ekspirasyonun sonunda burada sadece alveol havaşı kalır. Bu nedenle, alveol havaşını incelemek için, sadece zorlu bir ekspirasyon ile çıkarılan ve hiç ölü boşluk havaşı içermeyen ekspirasyon havaşının en son bölümünün bir örneğini toplamak gerekir.

Normal ekspirasyon havaşı, Tablo 39-1'de konsantrasyonları ve parsiyel basınçları yaklaşık olarak gösterildiği gibi, hem



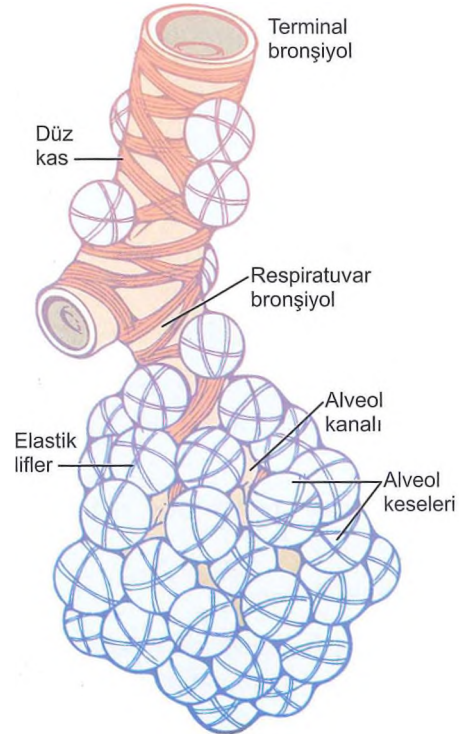
Şekil 39-6 Normal ekspirasyon havaşının çeşitli bölümlerinde oksijen ve karbondioksit parsiyel basınçları.

ölü boşluk havaşı hem de alveol havaşı içerir (yani, alveol havaşı ile su buharıyla doymuş atmosfer havaşı arasındaki konsantrasyonlar).

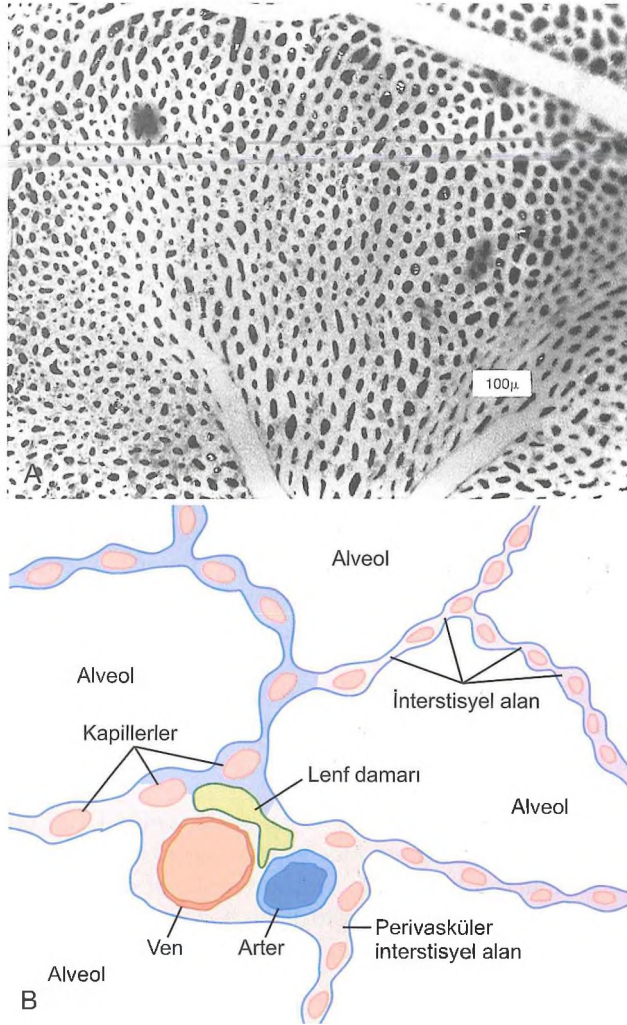
Solunum Zarında Gazların Difüzyonu

Solunum Birimi. Şekil 39-7'de görüldüğü gibi, *solunum birimi* (aynı zamanda "solunum lobülü" olarak adlandırılır) *respiratuvar bronşiyoller*, *alveol kanalları*, *atriyumlar* ve *alveollerden* oluşur. İki akciğerde yaklaşık 300 milyon alveol vardır ve her bir alveolün ortalama çapı 0,2 milimetredir. Alveol duvarları son derece incedir ve alveoller arasında birbiri ile bağlantılı, neredeyse kesintisiz bir kapiller ağ bulunduğu Şekil 39-8'de gösterilmektedir. Gerçekten de, yoğun bir kapiller ağ nedeniyle alveol duvarında kanın bir "tabaka" halinde aktığı söylenir. Bu nedenle, alveol gazları, pulmoner kapillerlerdeki kana çok yakın bulunurlar. Bundan başka, alveol havaşı ve pulmoner kan arasındaki gaz değişimi sadece alveollerde değil, aynı zamanda akciğerlerin tüm terminal kısımlarındaki zarlar boyunca da gerçekleşir. Bütün bu zarlar, topluca *solunum zarı* ya da *pulmoner zar* olarak adlandırılır.

Solunum Zarı. Şekil 39-9'da, solda, enine kesiti çizilmiş solunum zarının ince yapısı, sağda ise bir eritrosit görülmektedir. Şekilde aynı zamanda, oksijenin alveolden eritrosite ve karbondioksitin ters yönde difüzyonları da gösterilmiştir. Solunum zarının farklı tabakaları aşağıda belirtilmiştir:



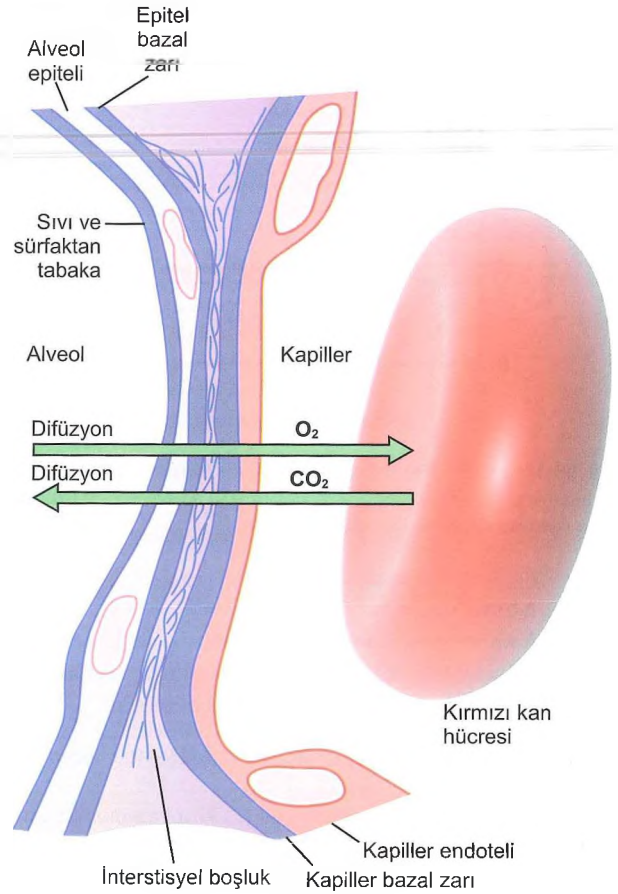
Şekil 39-7 Solunum birimi.



Şekil 39-8 A, Alveol duvarında kapillerlerin yüzeyden görünüşü. B, Alveol duvarları ve onları besleyen damarların enine kesiti. (A, Maloney JE, Castle BL'den: Kurbağa akciğerinde kapillerler ve küçük kan damarlarının basınç-çap ilişkileri, Respir Physiol 7: 150, 1969. ASP Biological and Medical Press North-Holland Division izniyle yeniden çizilmiştir).

1. Alveölü kaplayan sıvı tabakası ve alveol sıvısının yüzey gerimini azaltan sürfaktan
2. İnce epitel hücrelerinden oluşan alveol epitel
3. Epitel bazal zarı
4. Alveol epitel ile kapiller zar arasındaki ince interstisyel boşluk
5. Birçok yerde alveol epitel bazal zarı ile kaynaşmış olan kapiller bazal zar
6. Kapiller endotel zarı

Çok sayıdaki tabakaya rağmen, solunum zarının tüm kalınlığı bazı alanlarda 0,2 mikrometredir ve hücre çekirdeklerinin bulunduğu kısımlar hariç, kalınlık ortalama yaklaşık 0,6 mikrometredir. Histolojik çalışmalardan, normal erişkin erkekte solunum zarının toplam



Şekil 39-9 Alveol solunum zarının ince yapısının enine kesiti.

yüzey alanının yaklaşık 70 metrekare olduğu hesaplanmıştır. Bu alan 7 x 10 m büyüklüğünde bir odanın tabanına eşittir. Herhangi bir anda, akciğer kapillerlerinde bulunan toplam kan miktarı 60-140 mililitredir. Bu kadar az miktarda kanın 7x10 m büyüklüğünde bir odanın tüm tabanına yayıldığı düşünülürse, oksijen ve karbondioksitin solunumla değişim hızını anlamak kolaylaşır.

Pulmoner kapillerlerin ortalama çapı sadece 5 mikrometre olduğundan, eritrositlerin kapillerlerden sıkışarak geçmesi gerekir. Bu nedenle, eritrosit zarı genellikle kapiller duvara değdiği için, oksijen ve karbondioksitin pek fazla miktarda plazmadan geçmeleri gerekmeden alveol ve eritrosit arasında difüzyona uğrar. Bu da, difüzyon hızını artırır.

Solunum Zarında Gazların Difüzyon Hızını Etkileyen Faktörler

Daha önceki açıklamalarda belirtilen suyun difüzyonu ile ilgili ilkeler ve matematiksel formüller, solunum zarında gazların difüzyonu için de uygulanabilir. Böylece, bir gazın zardan geçiş hızını belirleyen faktörler: (1) *zarın kalınlığı*, (2) *zarın yüzey alanı*, (3) *zar içinde gazın difüzyon*

katsayısı ve (4) zarın iki tarafı arasındaki gazın *parsiyel basınç farkıdır*.

Solunum zarının kalınlığı bazen zarın interstisyel aralığında ve alveolde ödem oluşması örneğinde olduğu gibi artma gösterir. Böylece, solunum gazlarının sadece zar boyunca değil aynı zamanda bu sıvıdan da difüze olmaları gerekir. Aynı zamanda bazı akciğer hastalıkları akciğerde fibröz doku oluşumuna neden olarak, solunum zarının bazı bölümlerinin kalınlığını artırabilir. Zarda difüzyon hızı zar kalınlığı ile ters orantılı olduğundan, bu kalınlığı normalin iki-üç katın üstüne çıkaran herhangi bir faktör, normal solunumsal gaz değişimini önemli ölçüde bozabilir.

Solunum zarının yüzey alanı birçok koşulda büyük ölçüde azalabilir. Örneğin, bir akciğerin tamamen çıkarılması toplam yüzey alanını normalin yarısına indirir. Ayrıca, *amfizemde* olduğu gibi birçok alveol duvarının erimesiyle alveoller birleşebilir. Bu şekilde oluşan yeni boşluklar, asıl alveollerden çok daha geniş olduğu halde, alveol duvarlarının kaybindan dolayı solunum zarının yüzey alanı beş kat azalır. Toplam yüzey alanı normalin yaklaşık 1/3 ya da 1/4'üne indiğinde, gazların değişimi *dinlenim koşullarında bile* büyük ölçüde engellenir ve sportif yarışmalarda ve ağır egzersiz koşullarında, akciğer yüzeyindeki en küçük bir azalma bile solunum gazlarının değişimini ciddi şekilde bozabilir.

Solunum zarı boyunca her bir gazın geçişi için *difüzyon katsayısı*, o gazın zarda *çözünürlüğü* ile doğru, *molekül ağırlığının karekökü* ile ters orantılıdır. Daha önce açıklanan nedenlerle, solunum zarında difüzyon hızı hemen hemen sudakine eşittir. Bu nedenle, karbondioksit belirli bir basınç farkında zardan oksijene göre 20 kat daha hızlı difüze olur. Oksijen azottan iki kat hızlı difüze olur.

Solunum zarının iki tarafı arasındaki *basınç farkı*, alveollerdeki gazın parsiyel basıncı ile bu gazın pulmoner kapiller kandaki parsiyel basıncı arasındaki farktır. Parsiyel basınç, birim zamanda birim alveol yüzeyine çarpan belirli bir gazın toplam molekül sayısını gösterirken, kandaki gaz basıncı, kandan zarın karşı tarafına geçmeye çalışan molekül sayısını gösterir. Bu nedenle, bu iki basınç arasındaki fark, gazın zardan *net geçiş eğiliminin* bir ölçüsüdür.

Oksijende olduğu gibi, gazın alveoldeki parsiyel basıncı, kandaki basıncından daha büyükse alveolden kana net difüzyon olur; karbondioksitte olduğu gibi, gazın kandaki basıncı alveoldeki parsiyel basınçtan daha büyükse kandan alveollere net difüzyon olur.

Solunum Zarının Difüzyon Kapasitesi

Solunum zarının alveoller ile pulmoner kan arasındaki gaz değişimini sağlama yeteneği, *solunum zarının difüz-*

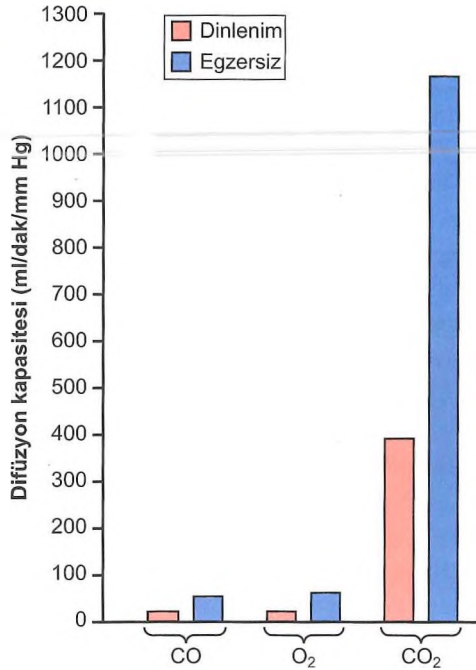
yon kapasitesi olarak ifade edilir ve *1 mm Hg'lık parsiyel basınç farkında, bir dakikada zardan difüzyona uğrayan gaz hacmi* olarak tanımlanır. Daha önce tartışılan ve solunum zarında difüzyonu etkileyen bütün faktörler difüzyon kapasitesini de etkileyebilir.

Oksijen için Difüzyon Kapasitesi. Ortalama genç bir erkekte dinlenim halinde, *oksijen için difüzyon kapasitesi* ortalama *21 ml/dak/mm Hg*'dır. İşlevsel açıdan bunun anlamı nedir? Normal sakin solunumunda, solunum zarının iki tarafı arasında oksijen için basınç farkı ortalama 11 mm Hg'dır. Bu basıncın difüzyon kapasitesi ile çarpımı (11 x 21) solunum zarından bir dakikada difüzyona uğrayan 230 ml oksijen hacmini verir; bu da vücudun dinlenim sırasındaki oksijen kullanım hızına eşittir.

Egzersizde Artmış Oksijen Difüzyon Kapasitesi. Alveol ventilasyonu ve pulmoner kan akımının büyük oranda arttığı ağır egzersizde veya diğer koşullarda, oksijen için difüzyon kapasitesi genç erkeklerde, istirahat koşullarındaki difüzyon kapasitesinin yaklaşık üç katı olan 65 ml/dak/mm Hg'ya yükselir. Bu artışı sağlayan faktörler arasında (1) önceden kapalı olan çok sayıda pulmoner kapillerin açılması veya açık olan kapillerlerin dilatasyonu ile oksijenin difüzyona uğrayabileceği kanın yüzey alanının artması ve (2) bu bölümde daha sonra detaylı bir şekilde açıklanacağı gibi, *ventilasyon-perfüzyon oranı* denilen, alveol kapillerlerinin perfüzyonu ve alveollerin ventilasyonu arasında daha iyi bir uyumun sağlanması sayılabilir. Bu nedenle, egzersiz sırasında kanın oksijenlenmesi, sadece alveol ventilasyonunun artması ile değil, aynı zamanda kana oksijen iletilmesi için solunum zarının difüzyon kapasitesinin büyük oranda artmasıyla sağlanır.

Karbondioksit için Difüzyon Kapasitesi. Aşağıda belirtilen teknik güçlükler nedeniyle karbondioksit için difüzyon kapasitesi şimdiye kadar ölçülemedi: Karbondioksit solunum zarından o kadar hızlı difüzyona uğrar ki, pulmoner kanda ortalama P_{CO_2} , alveoldeki P_{CO_2} 'den çok farklı değildir (ortalama fark 1 mm Hg'dan az) ve bu fark, mevcut tekniklerle ölçülemeyecek kadar küçüktür.

Bununla birlikte, diğer gazların difüzyon ölçümleri, difüzyon kapasitesinin gazların difüzyon katsayıları ile doğru orantılı değiştiğini göstermiştir. Karbondioksit difüzyon katsayısı oksijenin 20 katından hafifçe daha fazla olduğundan, karbondioksit için difüzyon kapasitesinin, dinlenim halinde yaklaşık 400-450 ml ve egzersizde yaklaşık 1200-1300 ml/dak/mm Hg olması beklenir. Şekil 39-10'da dinlenim ve egzersiz sırasında karbonmonoksit, oksijen ve karbondioksit için ölçülen veya hesaplanan difüzyon kapasitelerinin karşılaştırılması, egzersizde



Şekil 39-10 Normal akciğerlerde dinlenim ve egzersiz sırasında karbonmonoksit, oksijen ve karbondioksit difüzyon kapasiteleri.

karbondioksitin difüzyon kapasitesinin çok yüksek olduğu ve bu gazların her birinin difüzyon kapasiteleri üzerine egzersizin etkisi gösterilmektedir.

Difüzyon Kapasitesinin Ölçülmesi-Karbonmonoksit Yöntemi. Oksijen difüzyon kapasitesi, (1) alveoldeki P_{O_2} , (2) pulmoner kandaki P_{O_2} ve (3) oksijenin kan tarafından kullanım hızı ölçülerek hesaplanabilir. Fakat pulmoner kapiller kanında P_{O_2} ölçümü çok zor olduğundan ve çok kesin bir sonuç vermediğinden, deneysel bir amaç haricinde, oksijen difüzyon kapasitesinin bu yöntemle hesaplanması pratik değildir.

Oksijen difüzyon kapasitesinin doğrudan ölçümünde karşılaşılan güçlükleri gidermek için, fizyologlar karbonmonoksit difüzyon kapasitesini ölçerek, bundan oksijen difüzyon kapasitesini hesaplarlar. Karbonmonoksit yönteminin temel ilkesi şöyle tanımlanabilir: Küçük bir miktarda karbonmonoksit solunumla alveollere alınır ve uygun alveol havası örnekleri alınarak, alveollerdeki karbonmonoksit parsiyel basıncı ölçülür. Kanda karbonmonoksit parsiyel basıncı sıfırdır. Çünkü hemoglobinin karbonmonoksit ile o kadar hızlı birleşir ki, basınç oluşması için zaman kalmaz. Bu nedenle solunum zarının iki tarafı arasındaki karbonmonoksit basınç farkı, onun alveol havası örneğindeki parsiyel basıncına eşittir. Belli bir sürede emilen karbonmonoksit hacmini ölçerek bunu alveoldeki karbonmonoksit parsiyel basıncına bölmek suretiyle karbonmonoksit difüzyon kapasitesi doğru bir şekilde belirlenebilir.

Karbonmonoksit difüzyon kapasitesini oksijen difüzyon kapasitesine çevirmek için bu değer, oksijenin difüzyon katsayısı karbonmonoksitin difüzyon katsayısının 1,23 katı oldu-

ğundan, 1,23 faktörü ile çarpılır. Böylece, dinlenme durumunda genç erkeklerde karbonmonoksit için ortalama difüzyon kapasitesi 17 ml/dak/mm Hg ve oksijen için difüzyon kapasitesi bunun 1,23 katı veya 21 ml/dak/mm Hg'dır.

Ventilasyon-Perfüzyon Oranının Alveoldeki Gaz Konsantrasyonu Üzerine Etkisi

Bu bölümün önceki kısımlarında alveollerde P_{O_2} ve P_{CO_2} 'yi iki faktörün belirlediğini öğrenmiştik: (1) alveol ventilasyonunun hızı ve (2) solunum zarından oksijen ve karbondioksitin geçiş hızı. Daha önceki tartışmalarda, bütün alveollerde ventilasyonun eşit olduğu ve alveol kapillerleri boyunca kan akımının her bir alveol için aynı olduğu kabul edilmişti. Oysa özellikle birçok akciğer hastalıklarında ve hatta bazı normal durumlarda bile, akciğerlerin bazı alanları iyi ventile olurken neredeyse kan akımı yoktur, diğer alanları mükemmel kan akımına sahipken iyi ventile olamaz veya çok az olur. Her iki durumda da, solunum zarlarından gaz değişimi ciddi şekilde bozulur ve normal toplam ventilasyon ve normal toplam pulmoner kan akımına rağmen, hem ventilasyonun hem de kan akımının akciğerlerin farklı bölgelerine gitmesiyle, kişi şiddetli solunum güçlüğü içinde olabilir. Bu nedenle, alveol ventilasyonu ile alveol kan akımı arasında böyle bir dengesizlik bulunduğu, solunum gaz değişimini anlamamıza yardım eden yeni bir kavram geliştirilmiştir. Bu kavram *ventilasyon-perfüzyon oranı* olarak adlandırılır.

Ventilasyon-perfüzyon oranı, nicel olarak V_A/Q şeklinde ifade edilir. Bir alveolde hem V_A (alveol ventilasyonu) hem de Q (kan akımı) normalse, o alveolde ventilasyon-perfüzyon oranı (V_A/Q) da normaldir denir. Eğer ventilasyon (V_A) sıfır, fakat hala alveolde perfüzyon (Q) varsa, ventilasyon-perfüzyon oranı sıfır olur. Ya da diğer olağanüstü bir durumda, ventilasyon (V_A) yeterli, fakat perfüzyon (Q) sıfır ise oran sonsuzdur. Oranın sıfır ya da sonsuz olduğu durumda, ilgili alveollerin solunum zarlarından gaz değişimlerinin olmaması, bu kavramın önemini belirtir. Bu nedenle, bu iki olağan üstü durumu ve solunumda yarattığı sonuçları açıklayacağız.

V_A/Q Sıfır Olduğunda Alveolde Oksijen ve Karbondioksit Parsiyel Basınçları. Alveol ventilasyonunun hiç olmadığı ve V_A/Q 'nin sıfır olduğu durumda (yani herhangi bir alveol ventilasyonu olmadan) alveoldeki hava, kanın oksijen ve karbondioksidi ile dengelenir. Çünkü bu gazlar kan ve alveol havası arasında difüzyona uğrar. Kapillerleri perfüze eden kan, sistemik dolaşımdan akciğerlere geri dönen venöz kan olduğundan, bu venöz kandaki gazlar alveoldeki gazlarla dengelenir. Bölüm 40'da göreceğimiz gibi, normal venöz kanda ($\bar{V}$) P_{O_2} 40 mm Hg, P_{CO_2} 45 mm Hg'dır. Bu basınçlar aynı zamanda kan akımının olduğu, fakat ventilasyonun bulunmadığı alveollerde, bu iki gazın normal parsiyel basınçlarıdır.

V_A/Q Sonsuz Olduğunda Alveolde Oksijen ve Karbondioksit Parsiyel Basınçları. Alveoldeki gaz parsiyel basınçları üzerine, V_A/Q 'nin sıfır olduğu durum ile V_A/Q 'nin sonsuz olduğu durumun etkisi tamamen farklıdır. Çünkü alveolden karbondioksidi alacak ve oksijeni kana taşıyacak olan kapiller kan akımı yoktur. Bu durumda, alveoldeki gazlar venöz kanla

dengelemeyeceği için, alveol havası nemli inspirasyon havasına eşit olur. Diğer bir deyişle, inspirasyon havası kana oksijen veremez ve kandan karbondioksit alamaz. Bu şekilde, nemli inspirasyon havasında P_{O_2} 149 mm Hg, P_{CO_2} 0 mm Hg olacağından, bu değerler alveolde bu iki gazın parsiyel basınçlarını oluşturur.

$\dot{V}_A/\dot{Q}$ Normal Olduğunda Gaz Değişimi ve Alveol Parsiyel Basınçları. Hem alveol ventilasyonu hem de alveol kapiller kan akımı normal olduğunda (normal alveol perfüzyonu), solunum zarında oksijen ve karbondioksit değişimleri çok yüksektir ve alveoldeki P_{O_2} inspirasyon havası (149 mm Hg) ve venöz kan (40 mm Hg) değerleri arasında normal 104 mm Hg değerindedir. Aynı şekilde alveoldeki P_{CO_2} , venöz kanda 45 mm Hg ve inspirasyon havasında 0 mm Hg olan iki aşırı uç arasındaki normal 40 mm Hg değerindedir. Böylece, normal şartlar altında alveol havasının P_{O_2} 'si ortalama 104 mm Hg ve P_{CO_2} 'si ortalama 40 mm Hg'dir.

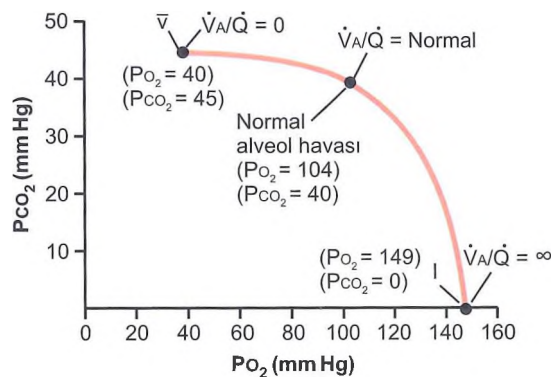
P_{O_2} - P_{CO_2} , $\dot{V}_A/\dot{Q}$ Çizelgesi

Önceki bölümlerde sunulan kavramlar Şekil 39-11'de gösterildiği gibi, P_{O_2} - P_{CO_2} , $\dot{V}_A/\dot{Q}$ çizelgesi denilen bir grafik şeklinde gösterilebilir. Bu çizelgedeki eğri, deniz seviyesinde hava soluyan ve venöz kanda gaz basınçları normal olan bir kişide, $\dot{V}_A/\dot{Q}$ 'nin sıfır ile sonsuza eşit olduğu sınırlar arasında olabilecek tüm P_{O_2} ve P_{CO_2} kombinasyonlarını göstermektedir. Böylece $\bar{V}$ noktası, $\dot{V}_A/\dot{Q}$ sıfıra eşit olduğunda P_{O_2} ve P_{CO_2} değerlerini göstermektedir. Bu noktada P_{O_2} 40 mm Hg ve P_{CO_2} 45 mm Hg olup normal venöz kan değerlerine eşittir.

Eğrinin diğer ucunda $\dot{V}_A/\dot{Q}$ sonsuza eşit olduğunda, inspirasyon havasını temsil eden I noktası, P_{CO_2} sıfır iken P_{O_2} 'nin 149 mm Hg olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, $\dot{V}_A/\dot{Q}$ normal olduğunda, normal alveol havasını gösteren nokta da eğri üzerinde çizilmiştir. Bu noktada P_{O_2} 104 mm Hg, P_{CO_2} 40 mm Hg'dir.

"Fizyolojik Şant" Kavramı ($\dot{V}_A/\dot{Q}$ Normalin Altında Olduğunda)

$\dot{V}_A/\dot{Q}$ normalin altında olduğu zaman, alveol kapillerlerindeki kanın tam olarak oksijenlenmesini sağlayacak yeterli ventilasyon yoktur. Bu nedenle, pulmoner kapillerler boyunca geçen venöz kanın belirli bir bölümü oksijenlenmez. Bu bölüme *şantlı kan* denir. Ayrıca, bronş damarlarından da, normalde kalp debisinin yaklaşık yüzde 2'si kadar olan bir miktar ilave kan akar; bu da oksijenlenmemiş şantlı kandır.



Şekil 39-11 Normal P_{O_2} - P_{CO_2} , $\dot{V}_A/\dot{Q}$ çizelgesi.

Şantlı kanın dakikadaki toplam miktarına *fizyolojik şant* denir. Bu fizyolojik şant, karışık venöz kandaki ve arter kanındaki oksijen konsantrasyonlarını kalp debisiyle eşzamanlı olarak analiz eden klinik akciğer fonksiyon laboratuvarlarında ölçülür. Bu değerlerden fizyolojik şant aşağıdaki eşitliğe göre hesaplanabilir:

$$\frac{\dot{Q}_{Ps}}{\dot{Q}_T} = \frac{C_{iO_2} - C_{aO_2}}{C_{iO_2} - C_{vO_2}}$$

Bu formülde $\dot{Q}_{Ps}$ dakikadaki fizyolojik şant kan akımını, $\dot{Q}_T$ dakikadaki kalp debisini, C_{iO_2} ventilasyon-perfüzyon oranı "ideal" durumda olduğunda arter kanındaki oksijen konsantrasyonunu, C_{aO_2} arter kanında ölçülen oksijen konsantrasyonunu, C_{vO_2} karışık venöz kanda ölçülen oksijen konsantrasyonunu ifade etmektedir. Fizyolojik şant arttıkça akciğerlerden oksijenlenmeden geçen kan miktarı da artar.

"Fizyolojik Ölü Boşluk" Kavramı ($\dot{V}_A/\dot{Q}$ Normalden Büyük Olduğunda)

Alveollerin bazılarında, ventilasyon yüksek fakat kan akımı düşük olduğu zaman, alveolden kan akımıyla taşınabilecek miktardan çok daha fazla oksijen bulunur. Bu durumda bu alveollerin ventilasyonunun büyük bir kısmı boşuna *harcanmış* olur. Solunum yollarının anatomik ölü boşluk alanlarının ventilasyonu da boşuna harcanmıştır. Bu iki tip boşa giden ventilasyon toplamına *fizyolojik ölü boşluk* denir. Fizyolojik ölü boşluk, klinik akciğer fonksiyon laboratuvarında uygun kan ve ekspirasyon havası ölçümleri yapılarak, Bohr eşitliği diye adlandırılan aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplanır:

$$\frac{\dot{V}_{D_{fiz}}}{\dot{V}_T} = \frac{P_{aCO_2} - \bar{P}_{eCO_2}}{P_{aCO_2}}$$

Bu eşitlikte $\dot{V}_{D_{fiz}}$ fizyolojik ölü boşluğu, $\dot{V}_T$ soluk hacmini, P_{aCO_2} arter kanındaki karbondioksit parsiyel basıncını ve $\bar{P}_{eCO_2}$ tüm ekspirasyon havasındaki ortalama karbondioksit parsiyel basıncını ifade etmektedir.

Fizyolojik ölü boşluk büyüdüğünde, *ventilasyon işi*'nin büyük bir kısmı ventilasyon havasının çoğu kana ulaşmadığı için boşuna harcanmış olur.

Ventilasyon Perfüzyon Oranında Anormallikler

Normal Akciğerin Üst ve Alt Bölgelerinde Anormal $\dot{V}_A/\dot{Q}$ Değerleri. Ayakta duran normal bir kişinin akciğerlerinin üst bölümünün hem kan akımı hem de alveol ventilasyonu, alt bölgelerinden belirgin olarak daha azdır; fakat kan akımı ventilasyona göre çok daha fazla azalmıştır. Bu nedenle, akciğerin üst bölgesinde $\dot{V}_A/\dot{Q}$ oranı ideal değer 2,5 katına çıktığında, akciğerin bu bölgesinde *orta derecede bir fizyolojik ölü boşluk* oluşur.

Akciğer tabanında, diğer bir aşırı uç durum olan $\dot{V}_A/\dot{Q}$ oranının, ideal değer 0,6 katı kadar azalması durumunda, kan akımına kıyasla ventilasyonun oranı çok az azalır. Bu alanda kanın küçük bir kısmı normal olarak oksijenlenemez ve *fizyolojik şant* oluşturur.

Her iki aşırı uç durumunda ventilasyon ve perfüzyon arasındaki eşitsizlik, oksijen ve karbondioksit değişiminde akciğerin verimliliğini hafifçe azaltır. Fakat egzersiz sırasında akciğerin üst kısmına kan akımı belirgin şekilde artarak, fizyolojik ölü boşluğu küçültür ve böylece gaz değişiminin verimliliği ideal duruma yaklaşır.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalıklarında Anormal $\dot{V}_A/\dot{Q}$.

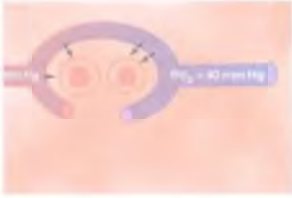
Uzun yıllar sigara içen kişilerin çoğunda çeşitli derecelerde bronş tıkanıklığı gelişir; bu kişilerin büyük bir bölümünde bu durum, er ya da geç alveol havasının ciddi şekilde hapsedilmesi sonucu *amfizem* geliştirecek kadar şiddetli hale gelir. Amfizem, alveol duvarlarının birçoğunda hasara yol açar. Böylece sigara içenlerde anormal $\dot{V}_A/\dot{Q}$ 'ye neden olan iki normal dışı durum oluşur. Birincisi, birçok küçük bronşiyol tıkanığından, tıkanıklığın ötesindeki alveollerde ventilasyonun olmayışı $\dot{V}_A/\dot{Q}$ değerini sıfıra yaklaştırır. İkincisi, alveol duvarlarının hasarlandığı fakat alveol ventilasyonunun henüz devam ettiği akciğer bölgelerinde, kan gazlarını taşıyacak yeterli kan akımı olmadığından ventilasyonun büyük kısmı boşa gitmiştir.

Böylece, kronik obstrüktif akciğer hastalığında, akciğerin bazı bölgelerinde *ciddi fizyolojik şant* oluşurken, diğer bölgelerinde *ciddi fizyolojik ölü boşluk* oluşur. Her iki durum, gaz değişim organı olan akciğerlerin verimliliğini büyük ölçüde azaltır ve bazen bu verimliliği normalin 1/10'una indirirler. Gerçekte, bu durum günümüzde akciğer yetersizliğinin en yaygın nedenidir.

Kaynaklar

- Albert R, Spiro S, Jett J: *Comprehensive Respiratory Medicine*, Philadelphia, 2002, Mosby.
- Guazzi M: Alveolar-capillary membrane dysfunction in heart failure: evidence of a pathophysiologic role, *Chest* 124:1090, 2003.
- Hughes JM: Assessing gas exchange, *Chron Respir Dis* 4:205, 2007.
- Hopkins SR, Levin DL, Emami K, et al: Advances in magnetic resonance imaging of lung physiology, *J Appl Physiol* 102:1244, 2007.
- MacIntyre NR: Mechanisms of functional loss in patients with chronic lung disease, *Respir Care* 53:1177, 2008.
- Moon RE, Cherry AD, Stolp BW, et al: Pulmonary gas exchange in diving, *J Appl Physiol* 106:668, 2009.
- Otis AB: Quantitative relationships in steady-state gas exchange. In Fenn WQ, Rahn H, eds. *Handbook of Physiology*, Sec 3, vol 1, Baltimore, 1964, Williams & Wilkins, pp 681.
- Powell FL, Hopkins SR: Comparative physiology of lung complexity: implications for gas exchange, *News Physiol Sci* 19:55, 2004.
- Rahn H, Farhi EE: Ventilation, perfusion, and gas exchange-the $\dot{V}_A/\dot{Q}$ concept. In Fenn WO, Rahn H, eds. *Handbook of Physiology*, Sec 3, vol 1, Baltimore, 1964, Williams & Wilkins, pp 125.
- Robertson HT, Hlastala MP: Microsphere maps of regional blood flow and regional ventilation, *J Appl Physiol* 102:1265, 2007.
- Wagner PD: Assessment of gas exchange in lung disease: balancing accuracy against feasibility, *Crit Care* 11:182, 2007.
- Wagner PD: The multiple inert gas elimination technique (MIGET), *Intensive Care Med* 34:994, 2008.
- West JB: *Pulmonary Physiology-The Essentials*, Baltimore, 2003, Lippincott Williams & Wilkins.

Kanda ve Doku Sıvılarında Oksijen ve Karbondioksitin Taşınması



Oksijen, alveollerden pulmoner kana difüzyonla geçtikten sonra, perifer doku kapillerlerine, hemen hemen tamamı hemoglobinle birleşmiş halde taşınır. Eritrositlerde bulunan hemoglobin,

kanın sıvı kısmında çözülmüş olarak taşınabilen oksijen miktarından 30 ile 100 kat daha fazla oksijen taşınmasını sağlar.

Vücudun doku hücrelerinde, çeşitli besin maddeleri ile reaksiyona giren oksijen, büyük miktarlarda *karbondioksit* oluşturur. Bu karbondioksit doku kapillerlerine girer ve geriye akciğerlere taşınır. Karbondioksit de, oksijen gibi kanda taşınmasını 15 ile 20 kat artıran kimyasal maddelere bağlanır.

Bu bölümün amacı, kanda ve doku sıvılarında oksijen ve karbondioksit taşınmasının fiziksel ve kimyasal prensiplerinin nitelik ve niceliklerini sunmaktır.

Akciğerlerden Vücut Dokularına Oksijen Taşınması

Bölüm 39'da, gazların bir noktadan diğerine difüzyonla hareket edebileceği ve bu hareket nedeninin her zaman için ilk nokta ile sonraki arasındaki parsiyel basınç farkı olduğu belirtilmişti. Böylece, alveollerdeki oksijen parsiyel basıncı (P_{O_2}) pulmoner kapiller kandaki P_{O_2} 'den daha fazla olduğundan, oksijen alveollerden pulmoner kapiller kana difüze olur. Daha sonra vücudun diğer dokularında, kapiller kanda dokulardakinden daha yüksek olan P_{O_2} , oksijenin hücrelere doğru difüzyonuna neden olur.

Buna karşın, oksijen hücrelerde karbondioksit oluşturmak üzere metabolize olduğu zaman, hücre içi karbondioksit basıncı (P_{CO_2}) yüksek bir değere ulaşır. Bu olay karbondioksitin doku kapillerine difüzyonuna neden olur. Kan akciğerlere geldikten sonra, pulmoner kapiller kandaki P_{CO_2} alveollerdekinden büyük olduğu için, kar-

bondioksit kandan alveollere geçer. Böylece, oksijenin ve karbondioksitin kan yoluyla taşınması, difüzyona ve kan akımına bağlıdır. Şimdi bu etkilerden sorumlu faktörlerin niceliklerini tartışacağız.

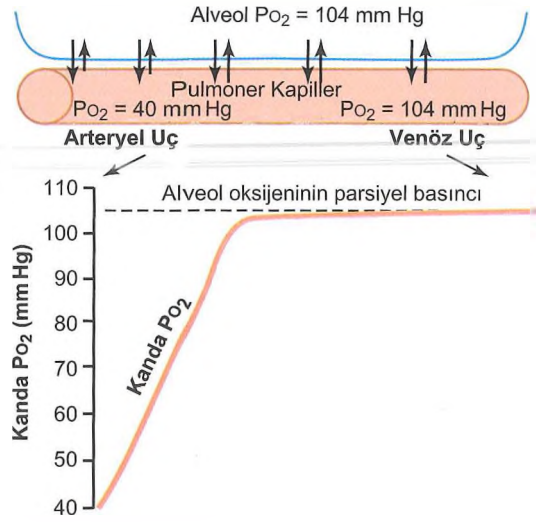
Oksijenin Alveolden Pulmoner Kapiller Kana Difüzyonu

Şekil 40-1'in üst bölümünde, pulmoner kapillere komşu bir pulmoner alveol ile, oksijen moleküllerinin alveol havası ve pulmoner kan arasındaki difüzyonu gösterilmiştir. Alveolde gaz halindeki oksijenin parsiyel basıncı (P_{O_2}) ortalama 104 mm Hg iken, arter ucunda pulmoner kapillere giren venöz kanda, oksijenin büyük bir bölümü kanın perifer dokulardan geçişi sırasında uzaklaştırıldığından, P_{O_2} ortalaması sadece 40 mm Hg'dır. Bundan dolayı, oksijenin pulmoner kapillere difüzyonuna neden olan *başlangıç* basınç farkı 104-40 yani 64 mm Hg'dır. Şeklin alt kısmındaki çizim, kanın kapillere geçtikçe kan P_{O_2} 'sinin hızla yükseldiğini göstermektedir. Kan, kapiller boyunca olan uzaklığın üçte birine ulaştığında kan P_{O_2} 'si, alveol havası ile eşit hale gelerek yaklaşık 104 mm Hg olur.

Egzersiz Süresince Pulmoner Kana Oksijenin Alınması. Ağır egzersiz sırasında, kişinin vücudunun oksijen ihtiyacı normalin 20 katına çıkar. Aynı zamanda egzersiz sırasında artan kalp debisi nedeniyle, kanın pulmoner kapillerlerde kalış süresi, normalin yarısından daha az olabilir. Pulmoner zardan oksijenin difüzyonu için olan büyük *güvenlik faktörü* nedeniyle, yine de kan pulmoner kapillerleri terkederken *neredeyse tamamen oksijenle doyurulmuştur*. Bu aşağıdaki gibi açıklanabilir.

Birincisi, Bölüm 39'da egzersiz süresince oksijen difüzyon kapasitesinin yaklaşık üç kat arttığı belirtilmişti. Bu olay difüzyona katılan kapillerlerin yüzey alanı artışının ve akciğerlerin üst kısmında ventilasyon-perfüzyon oranının ideale yaklaşmasının bir sonucudur.

İkincisi, Şekil 40-1'de görüldüğü gibi, istirahat koşullarında kan pulmoner kapillerlerin üçte birini geçtiğinde, hemen hemen oksijenle doymuş duruma gelir. Bu geçişin



Şekil 40-1 Oksijenin pulmoner kapiller kanı tarafından alınması (Bu şekildeki eğri Milhorn HT and Pulley PE Jr: A theoretical study of pulmonary capillary gas exchange and venous admixture. Biophys. J 8: 337, 1968 verilerinden çizilmiştir).

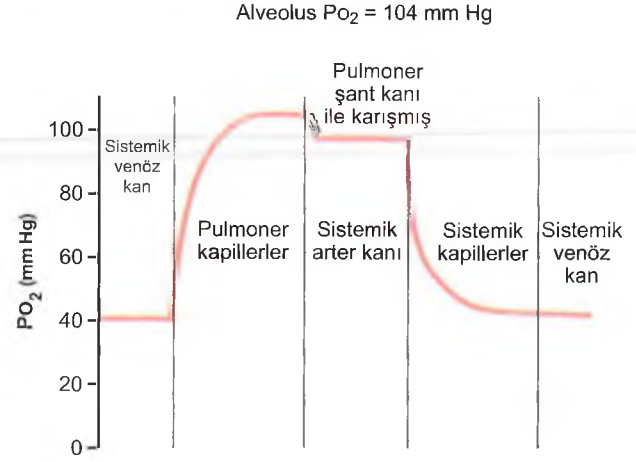
kalan üçte ikilik kısmında ise, çok az ilave oksijen kana girer. Yani, kan normalde tam olarak oksijenlenmesi için gereken süreden üç kat daha uzun bir süre akciğer kapillerlerinde kalmaktadır. Bundan dolayı, egzersiz sırasında, kanın kapillerlerde kalma süresi kılsalsa dahi, kan hala tam veya tama yakın oksijenlenebilmektedir.

Oksijenin Arter Kanında Taşınması

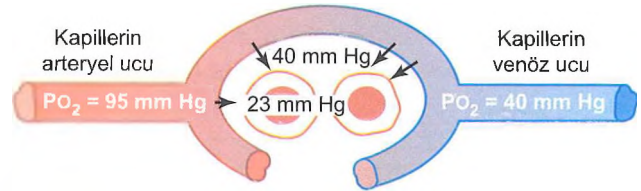
Akciğerlerden sol atriya giren kanın yaklaşık yüzde 98'i alveol kapillerlerinden geçer ve açıklandığı gibi yaklaşık 104 mm Hg'lık bir Po₂ düzeyine kadar oksijenlenir. Kanın diğer yüzde 2'si aorttan bronş dolaşımına geçerek akciğerlerin derin dokularını kanlandırır ve pulmoner hava ile temas etmez. Bu kan akımı gaz değişim bölgelerine uğramadığı için "şant akımı" adını alır. Akciğerleri terkeden şant kanının Po₂'si normal venöz kanda olduğu gibi yaklaşık 40 mm Hg'dır. Bu kan, pulmoner venlerde, alveol kapillerlerinden gelen oksijenlenmiş kanla karışır. *Kanın venöz harmanlanması* adı verilen bu olay, sol kalbe gelen ve aorta pompalanan kanın Po₂'sinin 95 mm Hg'ya düşmesine neden olur. Dolaşım sisteminde farklı noktadaki kan Po₂'sindeki değişiklikler, Şekil 40-2'de gösterilmiştir.

Oksijenin Periferi Kapillerlerinden Doku Sıvısına Difüzyonu

Arter kanı perifer dokulara ulaştığında, kapillerlerdeki Po₂ hala 95 mm Hg'dır. Diğer yandan, Şekil 40-3'de gösterildiği gibi, doku hücrelerini çevreleyen *hücrelerarası sıvı* Po₂'si sadece 40 mm Hg'dır. Böylece, başlangıçta, oksijenin kapiller kandan dokulara doğru hızla difüzyona uğramasına neden olacak çok yüksek basınç farkı sağlanmıştır. Bu nedenle, kapiller Po₂ hemen hemen interstisyumdaki



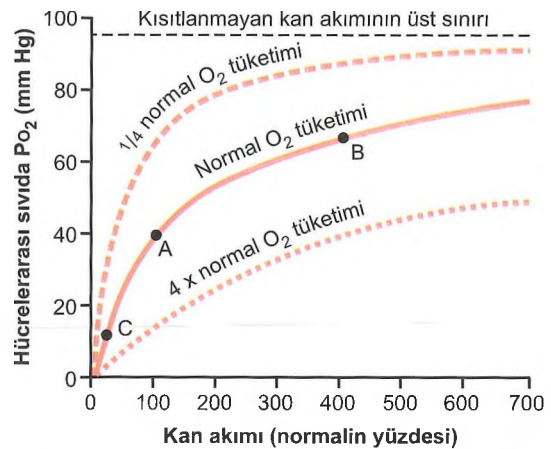
Şekil 40-2 Pulmoner kapiller kan, arter kanı ve sistemik kapiller kanındaki PO₂ değişiklikleri ve "venöz harmanlanma" etkisi gösterilmiştir.



Şekil 40-3 Bir perifer doku kapillerinden hücrelere oksijen difüzyonu. (Hücrelerarası sıvıda PO₂ = 40 mm Hg, doku hücrelerinde PO₂ = 23 mm Hg)

40 mm Hg'lık basınç düzeyine düşer. Böylece, doku kapillerlerini terkeden ve sistemik venlere giren kanda Po₂ düzeyi 40 mm Hg kadardır.

Kan Akım Hızının İnterstisyel Sıvı Po₂'sine Etkisi. Eğer bir dokuda kan akımı artarsa, o dokuya daha fazla miktarda oksijen taşınır ve buna bağlı olarak doku Po₂'si artar. Bu etki Şekil 40-4'te gösterilmiştir. Akımda, normale göre yüzde 400'lük bir artış, Po₂'yi şekilde görülen A noktasındaki 40



Şekil 40-4 Kan akımı ve oksijen tüketim hızının doku PO₂'si üzerine etkisi.

mm Hg'dan, B noktasındaki 66 mm Hg'lık düzeye yükselir. Buna rağmen, en üst düzeyde kan akımında bile, P_{O_2} 'nin yükselebileceği üst sınır, arter kanındaki oksijen basıncı olan 95 mm Hg'dır. Buna karşın, eğer dokudan geçen kan akımı azalır, C noktasında gösterildiği gibi, doku P_{O_2} 'si de azalır.

Doku Metabolizma Hızının Hücrelerarası Sıvı P_{O_2} 'sine Etkisi. Eğer hücreler metabolizma için normalden fazla oksijen kullanırsa, hücrelerarası sıvı P_{O_2} 'si azalır. Şekil 40-4'de bu etki, hücrel oksijen kullanımı arttığında hücrelerarası sıvı P_{O_2} 'sinin düşmesi ve kullanımı azaldığında P_{O_2} 'nin artması şeklinde görülmektedir.

Özetle, doku P_{O_2} 'si (1) oksijenin kanda dokulara taşınma hızı ve (2) dokularda oksijenin kullanım hızı arasındaki denge ile belirlenir.

Oksijenin Periferdeki Kapillerlerden Doku Hücrelerine Difüzyonu

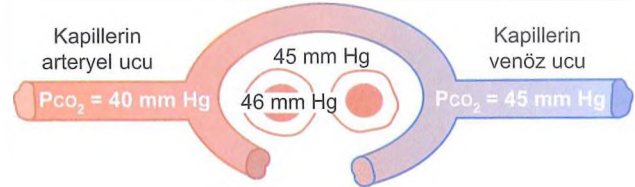
Oksijen hücreler tarafından sürekli kullanılmaktadır. Bu nedenle, periferdeki doku hücrelerinde hücre içi P_{O_2} , periferdeki kapillerlerde bulunan P_{O_2} 'den düşüktür. Birçok durumda, kapillerler ve hücreler arasında belirgin bir uzaklık vardır. Bundan dolayı, normal hücre içi P_{O_2} düzeyleri, 5 mm Hg kadar olan alt sınırdan 40 mm Hg'lık üst sınıra (basit canlılarda doğrudan ölçüm ile) değişmekle beraber, ortalama 23 mm Hg'dır. Hücrede, oksijen kullanan kimyasal süreçlerin tam oluşması için normalde gereken oksijen basıncı sadece 1-3 mm Hg olduğundan, 23 mm Hg'lık düşük hücre içi P_{O_2} düzeyi bile yeterlidir ve büyük bir güvenlik faktörü sağlamaktadır.

Karbondioksitin Periferdeki Doku Hücrelerinden Kapillerlere ve Pulmoner Kapillerlerden Alveollere Difüzyonu

Oksijen hücreler tarafından kullanıldığı zaman, çoğu karbondioksit haline döner ve hücre içi P_{CO_2} artar. Doku hücresinin yüksek P_{O_2} 'si nedeniyle, karbondioksit hücrelerden doku kapillerlerine difüze olur ve kan yoluyla akciğerlere taşınır. Akciğerlerde pulmoner kapillerlerden alveollere difüze olur ve ekspirasyonla atılır.

Böylece, karbondioksit, gaz taşınma zincirindeki her bir noktada oksijen difüzyonunun tam aksi doğrultusunda difüze olmaktadır. Yine de, karbondioksit ve oksijen difüzyonları arasında önemli bir fark vardır: *Karbondioksit, oksijenden 20 kat daha hızlı difüzyona uğramaktadır.* Bu nedenle, karbondioksit difüzyonuna neden olan basınç farkları, her durumda oksijen difüzyonuna yetecek olan basınç farklarından çok daha azdır. CO_2 basınçları yaklaşık olarak aşağıdaki gibidir.

1. Hücre içi P_{CO_2} , 46 mm Hg; hücrelerarası P_{CO_2} , 45 mm Hg; dir. Böylece, Şekil 40-5'de gösterildiği gibi sadece 1 mm Hg'lık bir basınç farkı oluşmaktadır.

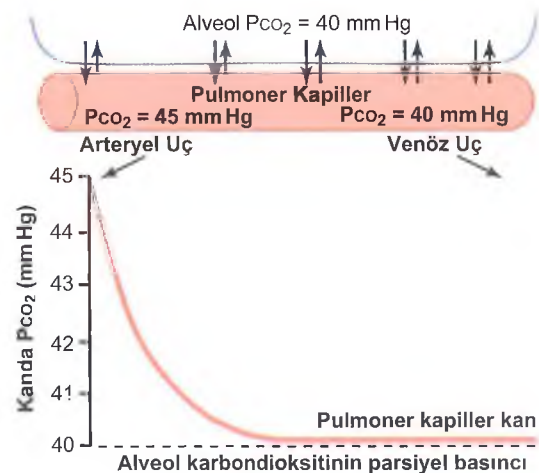


Şekil 40-5 Doku kapillerlerinde kan tarafından karbondioksit alımı. (Doku hücrelerinde $PCO_2 = 46$ mm Hg ve hücrelerarası sıvıda $PCO_2 = 45$ mm Hg).

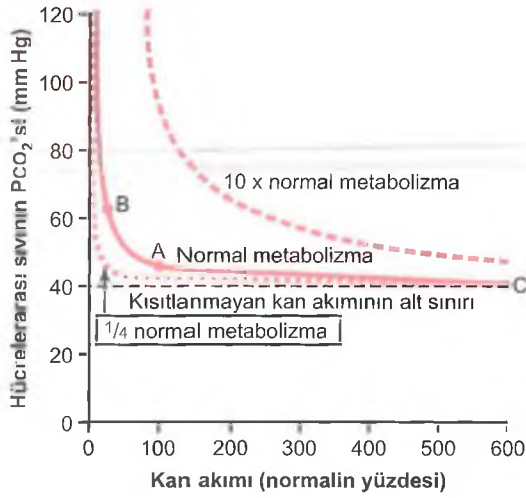
2. Dokulara giren arter kanındaki P_{CO_2} , 40 mm Hg; dokulardan ayrılan venöz kanda P_{CO_2} 45 mm Hg'dır. Böylece Şekil 40-5'te gösterildiği gibi, doku kapiller kanı, 45 mm Hg olan hücrelerarası P_{CO_2} ile tam denge haline gelir.
3. Pulmoner kapillerlere giren kanın P_{CO_2} 'si 45 mm Hg, alveol havasında P_{CO_2} 40 mm Hg'dır. Böylece sadece 5 mm Hg'lık bir basınç farkı, pulmoner kapillerlerden alveollere doğru gerekli olan karbondioksit difüzyonunu sağlar. Ayrıca, Şekil 40-6'da gösterildiği gibi, pulmoner kapiller kanda P_{CO_2} , kapiller uzunluğunun üçte birini geçmeden önce alveol P_{CO_2} düzeyi olan 40 mm Hg'ya düşer. Bu etki oksijen difüzyonu için daha önce görülen etkinin aynısıdır; fakat ters yöndedir.

Doku Kan Akımı ve Doku Metabolizma Hızının Hücrelerarası P_{CO_2} 'ye Etkisi. Doku kapiller kan akımı ve doku metabolizması, P_{CO_2} düzeyini, P_{O_2} 'yi etkilediğinin tam tersi bir yolla etkiler. Aşağıda sıralanan bu etkiler Şekil 40-7'de görülmektedir.

1. Kan akımında, normalden (A noktası) normalin dörtte birine (B noktası) olan bir azalma, perifer dokunun P_{CO_2} 'sini normal değeri olan 45 mm Hg'dan, 60 mm Hg'ya yükseltir. Buna karşın, kan akımının normalin altı katı kadar artması (C noktası), P_{CO_2} 'yi normal değeri olan 45 mm Hg'dan, 41 mm Hg'ya düşürür. Bu



Şekil 40-6 Pulmoner kandan alveole karbondioksitin difüzyonu. (Bu şekildeki eğri Milhorn HT and Pulley PE Jr: A theoretical study of pulmonary capillary gas exchange and venous admixture. Biophys. J 8: 337, 1968 verilerinden çizilmiştir.)



Şekil 40-7 Kan akımı ve metabolizma hızının doku PCO_2 'si üzerine etkisi.

değer doku kapillerlerine giren arter kanındaki PCO_2 düzeyi olan 40 mm Hg'ya oldukça yakındır.

2. Doku metabolizma hızında 10 katlık bir artış kan akımının her düzeyinde hücrelerarası sıvının PCO_2 'sini büyük oranda artırır. Metabolizmanın normalin dörtte birine düşmesi ise hücrelerarası sıvının PO_2 'sini, arter kan değeri olan 40 mm Hg'ya çok yakın bir değere, 41 mm Hg'ya düşürür.

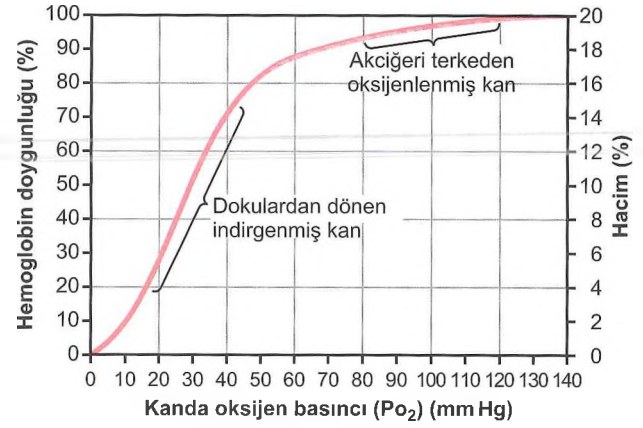
Oksijenin Taşınmasında Hemoglobinin Rolü

Normalde, akciğerlerden dokulara taşınan oksijenin yaklaşık yüzde 97'si eritrosit içinde hemoglobinle kimyasal bileşik halinde taşınır. Kalan yüzde 3'ü, plazmanın ve kan hücrelerinin sıvısında çözülmüş olarak taşınır. Böylece, *normal koşullar altında*, oksijen dokulara neredeyse tamamen hemoglobin ile taşınır.

Oksijenin Hemoglobinle Geri Dönüşümlü Bağlanması

Hemoglobinin kimyası Bölüm 32'de anlatılmış ve oksijen molekülünün, hemoglobinin hem kısmıyla zayıf bir şekilde ve geri dönüşümlü olarak bağlandığı belirtilmişti. Pulmoner kapillerlerde olduğu gibi, PO_2 yüksek olduğu zaman oksijen hemoglobine bağlanır; fakat doku kapillerlerinde olduğu gibi PO_2 düşük ise oksijen hemoglobinden ayrılır. Bu olay, oksijenin akciğerlerden dokulara taşınması için temeldir.

Oksijen-Hemoglobin Disosiyasyon Eğrisi. Oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrisini gösteren Şekil 40-8'de, kan PO_2 'si arttıkça, oksijenle bağlanmış hemoglobin yüzdesinin de giderek arttığı görülmektedir. Buna *hemoglobinin yüzde doymunluğu* (satürasyonu) denir. Akciğerlerden ayrılıp sistemik arterlere giren kan PO_2 'si yaklaşık 95 mm Hg olduğu için, disosiyasyon eğrisinden *sistemik ar-*



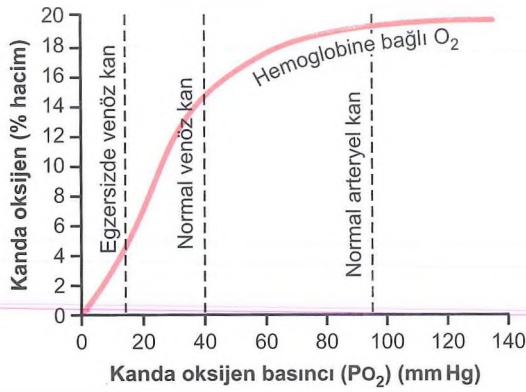
Şekil 40-8 Oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrisi.

ter kanının oksijen doymunluğunun genellikle ortalama yüzde 97 olduğunu görebiliriz. Diğer yandan, perifer dokulardan gelen normal venöz kanda PO_2 yaklaşık 40 mm Hg ve hemoglobin doymunluğu ortalama yüzde 75'tir.

Kanda Hemoglobin ile Birleşebilen Maksimum Oksijen Miktarı. Normal bir kişinin kanı, her 100 mililitre kanda 15 gram hemoglobin içerir ve hemoglobinin her gramı en fazla yaklaşık 1,34 mililitre oksijen bağlayabilir (hemoglobin kimyasal olarak saf olduğunda 1,39 mililitredir, fakat bu methemoglobinde olduğu gibi saflığını bozan etkenlerle azaltılır). Bundan dolayı, ortalama olarak 100 mililitre kandaki 15 gram hemoglobin yüzde yüz doymunluğa ulaştığında, tam olarak 20 mililitre (15x1,34=20,1 ml) oksijen bağlar. Bu genellikle *yüzde 20 hacim* olarak ifade edilir. Normal bir kişi için oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrisi, hemoglobinin doymunluk yüzdesinin yanısıra Şekil 40-8'in en sağdaki ekseninde gösterildiği gibi, yüzde oksijen hacmi olarak da belirtilebilir.

Sistemik Arter Kanı Dokulardan Geçerken Hemoglobinden Serbestlenen Oksijen Miktarı. Yüzde 97 oranında doymuş olan normal sistemik arter kanında, *hemoglobine bağlı* toplam oksijen miktarı her 100 ml. kanda yaklaşık 19,4 ml'dir. Bu Şekil 40-9'da gösterilmiştir. Bu miktar, doku kapillerlerinden geçerken ortalama 14,4 ml'ye düşer (40 mm Hg PO_2 , yüzde 75 doymuş hemoglobin). Böylece, *normal koşullar altında kanın her 100 ml'si ile akciğerlerden dokulara yaklaşık 5 ml oksijen taşınmaktadır.*

Ağır Egzersiz Süresince Oksijen Taşınması. Ağır egzersizde, kas hücreleri hızla oksijen tüketir ve aşırı durumlarda hücrelerarası sıvıda 40 mm Hg olan PO_2 15 mm Hg'ya kadar düşebilir. Şekil 40-9'da görüldüğü gibi, bu düşük basınçta, her 100 ml kanda sadece 4,4 ml kadar oksijen hemoglobine bağlı olarak kalır. Böylece, her 100 ml kan ile dokulara verilen gerçek oksijen miktarı 19,4-4,4 veya 15 ml'dir. Bu durumda dokulardan geçen kanın her bir hacminde, normalden üç kat daha fazla oksijen taşınır.



Şekil 40-9 Kanın her 100 ml'sinde hemoglobine bağlanmış olarak taşınan oksijen miktarına kan P_{O_2} 'sinin etkisi.

İyi antrenmanlı maraton koşan atletlerde, kalp debisinin normale göre altı ile yedi kat arttığını hatırlayalım. Böylece, bu kalp debisindeki artış (6-7 kat) ile kanın her bir hacmindeki oksijen taşınmasındaki artışın (3 kat) çarpımıyla, dokulara oksijen taşınmasında 20 kat artış sağlanmış olur. Bölüm içinde daha sonra göreceğimiz gibi, birkaç diğer faktör daha egzersiz sırasında kaslara oksijenin taşınmasını kolaylaştırır. Bu şekilde, kas dokusu P_{O_2} 'si, çok ağır egzersizde bile, çoğu kez normalin çok az altına düşer.

Kullanma Katsayısı. Doku kapillerlerinden geçerken oksijenini bırakan kan yüzdesine *kullanma katsayısı* denir. Normal değeri, önceki tartışmalardan da anlaşılacağı gibi, yüzde 25 civarındadır. Bu yüzde 25 oksijenlenmiş hemoglobinden oksijenin dokulara verilmesi demektir. Ağır egzersiz süresince, tüm vücutta bu katsayı yüzde 75-85'e çıkabilir. Kan akımının aşırı yavaş olduğu veya metabolizma hızının çok yüksek olduğu yerel doku bölgelerinde, kullanma katsayısının yüzde 100'e yaklaştığı belirlenmiştir. Bu şekilde, aslında tüm oksijen dokulara bırakılmıştır.

Hemoglobinin Doku P_{O_2} 'sini "Tamponlama" Etkisi

Hemoglobinin, dokulara oksijen taşınması için gerekli olduğu gibi, yaşam için vazgeçilmez olan temel bir işlev daha görür. Bu da, bir "doku oksijen tampon" sistemi gibi işlev görmesidir. Kandaki hemoglobin esas olarak dokulardaki oksijen basıncının değişmemesinden sorumludur. Bu olay aşağıdaki şekilde açıklanabilir.

Dokularda Yaklaşık Sabit P_{O_2} 'nin Sürdürülmesinde Hemoglobinin Rolü. İstirahat koşullarında altında dokular, doku kapillerlerinden geçen kanın her 100 mililitresinden yaklaşık 5 ml oksijene gereksinim duyarlar. Şekil 40-9'daki oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrisine tekrar dönecek olursak, 5 ml oksijen serbestlenmesi için, P_{O_2} 'nin 40 mm Hg'ya düşmesi gerektiği görülür. Bu nedenle, dokuda P_{O_2} normal olarak 40 mm Hg'nın üzerine yükselmeyecektir. Çünkü, eğer bu gerçekleşecek olursa dokuların gereksindiği oksijen hemoglobinden

serbestlenemeyecektir. Bu durumda hemoglobin normal olarak dokulardaki oksijen basıncına 40 mm Hg düzeyinde bir üst sınır oluşturur.

Diğer yandan ağır egzersizde, çok fazla miktarlarda oksijen (normalin 20 katından fazla) hemoglobinden dokulara verilmelidir. Fakat, (1) disosiyasyon eğrisinin eğiminin dik olması ve (2) azalmış P_{O_2} sonucunda doku kan akımının artması nedenleriyle, bu ancak doku P_{O_2} 'sinin bir miktar daha düşmesi ile sağlanabilir. Böylece, P_{O_2} 'de küçük bir düşme büyük miktarlarda oksijenin hemoglobinden serbestlenmesine neden olur. Görülüyor ki, kandaki hemoglobin, oksijeni dokulara oldukça sabit tutulan 15-40 mm Hg'lık bir basınçta otomatik olarak verir.

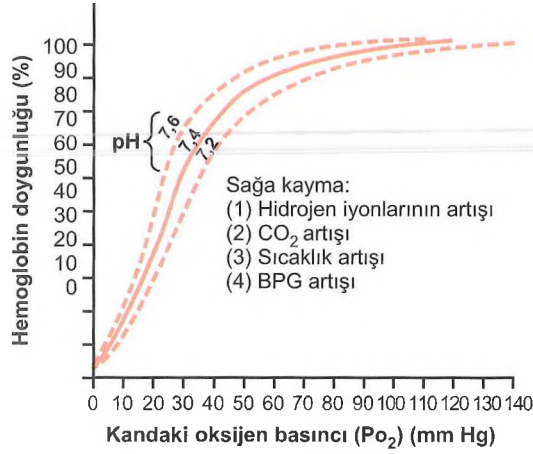
Atmosferdeki Oksijen Konsantrasyonu Belirgin Şekilde Değiştirdiği Zaman Hemoglobinin Tamponlama Etkisi Dokuda P_{O_2} 'yi Neredeyse Sabit Tutar. Alveollerdeki normal P_{O_2} 104 mm Hg civarındadır; fakat dağa çıkıldığında veya bir uçakla yükseğe çıkıldığında, P_{O_2} kolayca bu değer yarısından daha aşağıya düşebilir. Buna karşılık, basınç odaları ya da derin sularda olduğu gibi, sıkıştırılmış hava bulunan alanlara girildiği zaman, P_{O_2} bu değer 10 katına yükselebilir. Bu durumda dahi, doku P_{O_2} düzeyi çok az değişir.

Şekil 40-8'deki oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrisinden de görülebileceği gibi, alveoldeki P_{O_2} 60 mm Hg düzeyine kadar düştüğünde, arter kanındaki hemoglobin hala oksijenle yüzde 89 doyunluktadır. Bu şekilde, normal doyunluk olan yüzde 97'den sadece yüzde 8 düşüktür. Bundan başka, dokular hala buradan geçen kanın her mililitresinden 5 mililitrelik oksijeni almaktadır. Bu oksijeni alabilmek için venöz kandaki P_{O_2} 40 mm Hg olan normal değer 5 mm Hg altına, 35 mm Hg'ya düşer. Böylece, alveoldeki P_{O_2} 'de 104'den 60 mm Hg'ya olan belirgin düşmeye rağmen, doku P_{O_2} 'si çok zor değişir.

Diğer yandan, alveoldeki P_{O_2} 500 mm Hg kadar yüksek bir değere ulaştığı zaman, hemoglobinin maksimum oksijen doyunluğu asla yüzde 100'ün üzerine çıkamaz. Bu da normal düzey olan yüzde 97'den sadece yüzde 3 fazladır. Aynı zamanda, birazdan tartışılacağı gibi, sadece az miktar ilave oksijen kan sıvısında çözünür. Daha sonra kan doku kapillerlerinden geçerken birkaç mililitre oksijen daha dokular tarafından alınır. Bu kayıp da, otomatik olarak kapiller kandaki P_{O_2} 'yi normal 40 mm Hg'nın sadece birkaç milimetre üzerinde bir değere düşürür. Sonuçta, alveoldeki P_{O_2} düzeyi -60 mm Hg'dan 500 mm Hg'ya çok büyük değişkenlik göstermesine rağmen dokudaki P_{O_2} düzeyinin normale göre birkaç milimetre Hg'dan fazla değişmemesi, *kan hemoglobin sisteminin doku "oksijen tamponu" olarak işlevini güzel bir şekilde göstermektedir.*

Oksijen-Hemoglobin Disosiyasyon Eğrisini Kaydıran Faktörler ve Oksijen Taşınmasındaki Önemleri

Şekil 40-8 ve 40-9'daki oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrileri normal, ortalama kan içindir. Buna rağmen, Şekil 40-10'da gösterildiği gibi, bir takım faktörler bu eğriyi



Şekil 40-10 Hidrojen iyonlarının artışı (pH'da azalma) ile oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrisinin sağa kayması. BPG, 2,3-bifosfoglisarat.

sağa ya da sola kaydırabilir. Şekilde, pH'nın normal değer olan 7,4'ten 7,2'ye düşmesi ile kan hafifçe asidik olduğu zaman, oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrisinin ortalama yüzde 15 kadar sağa kaydığı gösterilmiştir.

Diğer yandan, pH 7,4 den 7,6'ya çıkarsa, eğri aynı derecede sola kayar. pH değişimlerine ek olarak, eğriyi kaydıran birkaç faktör daha bilinmektedir. Eğriyi sağa kaydıranlardan üç tanesi, (1) karbondioksit konsantrasyonunda artma, (2) vücut sıcaklığında artma ve (3) 2,3-bifosfoglisarat (BPG)'ta artmadır. BPG, farklı metabolik koşullarda farklı konsantrasyonlarda kanda bulunan metabolik olarak önemli bir fosfat bileşiğidir.

Karbondioksit ve Hidrojen İyonlarının Oksijen—Hemoglobin Disosiyasyon Eğrisini Kaydırdığında Dokulara Verilen Oksijenin Artması—Bohr Etkisi. Kandaki karbondioksit ve hidrojen iyonlarındaki artışa yanıt olarak gelişen oksijen-hemoglobin eğrisindeki sağa kaymanın, akciğerlerde kanın oksijenlenmesinin artışı ve oksijenin kandan dokulara geçişinin artışıyla anlamlı bir etkisi vardır. Buna *Bohr etkisi* denir ve şöyle açıklanabilir: Kan dokulardan geçtiğinde, karbondioksit dokulardan kana difüze olur. Böylece kanın P_{CO_2} 'si artarken, kanda H_2CO_3 (karbonik asit) ve hidrojen iyon konsantrasyonu yükselir. Her iki etki Şekil 40-10'da gösterildiği gibi, oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrisini sağa ve aşağı kaydırır; hemoglobinden oksijenin ayrılması kuvvetlenir ve böylece dokulara oksijen verilmesi artar.

Karbondioksidin kandan alveollere difüze olduğu akciğerlerde, tamamen zıt bir etki meydana gelir. Burada, kanın P_{CO_2} 'si ve dolayısıyla hidrojen iyon konsantrasyonu azalır ve oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrisi sola ve yukarı kayar. Bu nedenle, herhangi bir alveol P_{O_2} 'si düzeyinde hemoglobinle bağlanan oksijen miktarı belirgin olarak artar. Böylece dokulara daha fazla oksijen taşınır.

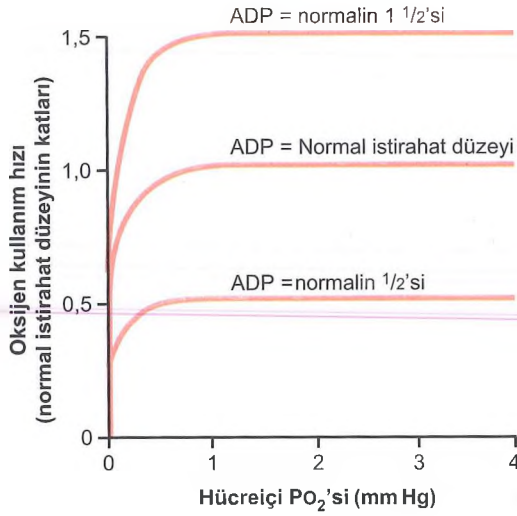
BPG'nin Oksijen-Hemoglobin Disosiyasyon Eğrisini Kaydırma Etkisi. Kandaki normal BPG, oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrisini her zaman hafifçe sağa kaymış durumda tutar. Birkaç saatten daha fazla süren hipoksik koşullarda kandaki BPG miktarı artar ve bu oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrisini daha fazla sağa kaydırır. Bu durumda, BPG artışının olmadığı duruma göre 10 mm Hg daha yüksek oksijen basınçlarında dokulara oksijen serbestlenmesi gerçekleşir. Dolayısıyla, bazı koşullar altında, BPG mekanizması özellikle doku kan akımının yetersizliği ile oluşan hipoksiye adaptasyon için önemli olabilir.

Egzersiz Süresince Disosiyasyon Eğrisinin Sağa Kayması. Egzersiz sırasında, birkaç faktör disosiyasyon eğrisini sağa kaydırarak, aktif, egzersiz yapan kas liflerine büyük miktarda oksijen verilmesine yol açar. Buna karşın, egzersiz yapan kaslardan büyük miktarda karbondioksit ve ek olarak birçok asidin serbestlenmesi sonucu, *kas kapiller kanında* hidrojen iyon konsantrasyonu artar. Ayrıca, kasın sıcaklığının 2-3°C artması da, kas liflerine daha fazla oksijen sağlanmasını artırabilir. Tüm bu faktörler beraberinde kas kapiller kanına ait oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrisini sağa kaydırır. Eğrinin sağa kayması 40 mm Hg kadar yüksek P_{O_2} seviyelerinde, hatta oksijenin yüzde 70'i hemoglobinden ayrılmış olsa bile, oksijenin kan hemoglobinden kasa verilmesini kuvvetlendirir. Daha sonra akciğerlerde, kayma zıt yönde oluşarak alveollerden daha fazla miktarlarda oksijen alınması sağlanır.

Oksijenin Hücreler Tarafından Metabolik Kullanımı

Hücre içi P_{O_2} 'nin Oksijen Kullanım Hızına Etkisi. Hücrelerde sadece küçük bir düzeyde oksijen basıncı, normal hücre içi kimyasal reaksiyonları için yeterlidir. Çünkü, Bölüm 67'de tartışıldığı gibi hücrenin solunumsal enzim sistemleri öyle ayarlanmıştır ki, hücresel P_{O_2} 1 mm Hg'dan fazla olduğu zaman oksijenin varlığı artık kimyasal reaksiyonların hızları için sınırlayıcı bir faktör olmaz. Bu durumda, esas sınırlayıcı faktör, hücrelerdeki *adenozin difosfat* (ADP) konsantrasyonudur. Bu etki, ADP'nin değişik konsantrasyonlarında, hücre içi P_{O_2} 'si ile oksijen kullanım hızı arasındaki ilişkiyi gösteren Şekil 40-11'de görülmektedir. Hücre içi P_{O_2} 'nin 1 mm Hg'nın üzerinde olduğu her durumda, oksijen kullanım hızı hücrede herhangi bir ADP konsantrasyonu için sabittir. Diğer yandan, ADP konsantrasyonu değiştiği zaman, bununla orantılı olarak oksijen kullanım hızı değişir.

Bölüm 3'de açıklandığı gibi, adenozin trifosfat (ATP) hücrelerde enerji sağlamak için kullanıldığında, ADP'ye çevrilir. ADP'nin artan konsantrasyonu, oksijen çeşitli



Şekil 40-11 Hücreler tarafından O₂ kullanım hızına hücre içi adenozin difosfat (ADP) ve PO₂'nin etkisi. Hücre içi PO₂'nin 1 mmHg'nin üzerinde olduğunda, oksijen kullanım hızını kontrol eden faktörün ADP'nin hücre içi konsantrasyonu olduğuna dikkat ediniz.

hücre besinleriyle birleştiğinde onun metabolik kullanımını artırarak enerji serbestlenmesine neden olur ve serbestlenen enerji ADP'yi tekrar ATP'ye çevirir. *Bundan dolayı, normal koşullar altında hücrelerin oksijen kullanım hızı, enerji tüketim hızları ile kontrol edilir. Bu da ATP'den ADP yapım hızıdır.*

Oksijen Kullanımında Kapillerden Hücreye Difüzyon Uzaklığının Etkisi. Doku hücreleri bir kapillerden nadiren 50 mikrometreden daha fazla uzaklıkta bulunabilir ve oksijen, metabolizma için gerekli olan oksijen miktarlarını temin etmek için, kapillerden hücreye rahatça difüze olabilir. Buna rağmen, nadiren, hücreler kapillerlerden bu mesafeden daha uzakta yerleşmiş olabilir. Bu nedenle, bu hücrelere oksijen difüzyon hızı, hücre içi metabolizmayı en üst düzeyde devam ettirmek için gerekli olan hücre içi PO₂'yi kritik düzeyinin altına indirecek kadar düşük olabilir. Böylece, bu koşullar altında, hücrelerin oksijen kullanımı *difüzyonla sınırlıdır* denilebilir ve artık hücrelerde oluşan ADP miktarları ile düzenlenmez. Bu olay patolojik durumlar dışında asla görülmez.

Oksijenin Metabolik Kullanımına Kan Akımının Etkisi. Herhangi bir dokuda bir dakikada sağlanabilen toplam oksijen miktarı (1) kanın her 100 mililitresi içinde dokulara taşınan oksijen düzeyine ve (2) kan akım hızına bağlıdır. Eğer kan akım hızı sıfıra düşerse, sağlanabilecek oksijen miktarı da sıfıra düşer. Böylece, bazı durumlarda dokudaki kan akım hızının bu kadar düşük olduğu zaman, doku PO₂ düzeyi hücre içi metabolizması için gereken 1 mm Hg'lık kritik düzeyin altına düşebilir. Bu koşullar altında, dokunun oksijen kullanım hızı, *kan akımı ile*

sınırlandırılır. Difüzyon ile sınırlı olan ya da kan akımıyla sınırlı olan oksijen kullanımı uzun süreli devam edemez. Çünkü, hücreler bu durumlarda hayatlarının devamı için gereken oksijenden daha azını alırlar.

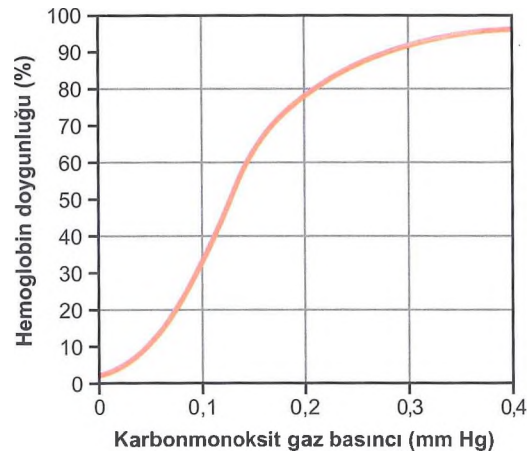
Çözünmüş Halde Oksijen Taşınması

95 mm Hg'lık normal arter kanı PO₂'sinde, kan sıvısının her 100 mililitresinde yaklaşık 0,29 mililitre oksijen çözünmüş olarak bulunur. Doku kapillerlerinde kan PO₂'si 40 mm Hg'ya düştüğü zaman sadece 0,12 mililitre oksijen çözünmüş halde kalır. Diğer bir deyişle, normalde arter kan akımının her 100 mililitresinde 0,17 mililitre oksijen çözünmüş olarak dokulara taşınır. Bu miktar, eritrosit hemoglobininin taşıdığı 5 mililitre ile kıyaslanabilir. Bundan dolayı, çözünmüş olarak dokulara taşınan oksijen miktarı normalde çok az olup, hemoglobinle taşınan yüzde 97'lik kısımla karşılaştırılırsa, toplamın sadece yüzde 3'ü kadardır.

Ağır egzersiz süresince, hemoglobinin dokulara oksijen bırakması 3 kat arttığı zaman, çözünmüş halde taşınan miktar yüzde 1,5'a kadar düşer. Eğer bir kişi çok yüksek alveol PO₂'si seviyelerinde oksijen solursa, çözünmüş halde taşınan miktar daha çok artabilir. Bazen, dokulardaki bu aşırı oksijen, "oksijen zehirlenmesi"ne neden olabilir. Bu durum, beyin konvülsiyonlarına ve hatta ölüme yol açar. Bu konu, Bölüm 44'de derine dalanlarda yüksek basınçlı oksijen solunması ile ilişkili olarak tartışılmıştır.

Hemoglobinin Karbonmonoksitle Birleşmesi-Oksijenin Ayrılması

Karbonmonoksit, hemoglobin molekülünde oksijenin bağlandığı aynı noktaya bağlanır ve bundan dolayı, oksijeni hemoglobinden ayırabilir. Bu şekilde kanın oksijen taşıma kapasitesini azaltır. Bunun da ötesinde oksijene göre hemoglobine afinitesi 250 kat fazladır. Bu özellik Şekil 40-12'deki karbonmonoksit-hemoglobin disosiyasyon eğrisinde görülmektedir. Bu eğri oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrisiyle hemen hemen aynıdır. Sadece yatay eksen gösterilen karbonmonoksit basıncı, Şekil 40-8'deki oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrisindeki 1/250'si düzeyindedir. Bu nedenle, alveollerdeki sadece 0,4 mm



Şekil 40-12 Karbonmonoksit-hemoglobin disosiyasyon eğrisi. Karbonmonoksitin hemoglobin ile birleştiği çok düşük karbonmonoksit basınç düzeylerine dikkat ediniz.

Hg'lık karbonmonoksit basıncı, hemoglobine bağlanma açısından normal alveol oksijeninin 1/250'si olup (100 mm Hg), oksijenle eşit olarak yarışmaya yeterlidir ve hemoglobinin yarısı, oksijen yerine karbonmonoksitde bağlanabilir. Bu nedenle, sadece 0,6 mm Hg'lık bir karbon monoksit basıncı (havadakinin yaklaşık yüzde 0,1'i) ölümcül olabilir.

Karbonmonoksit zehirlenmesinde kanın oksijen içeriği çok azalmış olsa bile, kanın PO_2 'si normal olabilir. Karbonmonoksit maruz kalmak bu nedenle tehlikelidir. Çünkü, kan parlak kırmızıdır ve parmak ve dudaklarda mavimsi renk (siyanoz) gibi hipokseminin açık bir belirtisi yoktur. Aynı zamanda, PO_2 azalmaz ve oksijen eksikliğine cevap olarak solunum hızını uyaran geribildirim mekanizması (düşük PO_2 ile uyarılan) yoktur. Beyin oksijen eksikliğinden etkilenen ilk organlardan biri olduğu için, kişi tehlikeyi fark etmeden önce oryantasyonu bozulur ve bilincini yitirir.

Karbonmonoksitle ciddi olarak zehirlenmiş bir hasta saf oksijen uygulanmasıyla tedavi edilebilir. Çünkü yüksek alveol basınçlarındaki oksijen, karbonmonoksidi hemoglobinden çok daha hızlı ayırır. Hasta, oksijenle birlikte yüzde 5'lik karbondioksit uygulanmasından da faydalanabilir. Çünkü, bu yolla solunum merkezi kuvvetle uyarılmış olur. Böylece alveol ventilasyonu artar ve alveol karbonmonoksit konsantrasyonu azalarak kandan karbonmonoksit daha çabuk uzaklaştırılır. Kandaki karbonmonoksit, yoğun oksijen ve karbondioksit tedavisi ile tedavisiz duruma göre, 10 kat daha hızlı uzaklaştırılabilir.

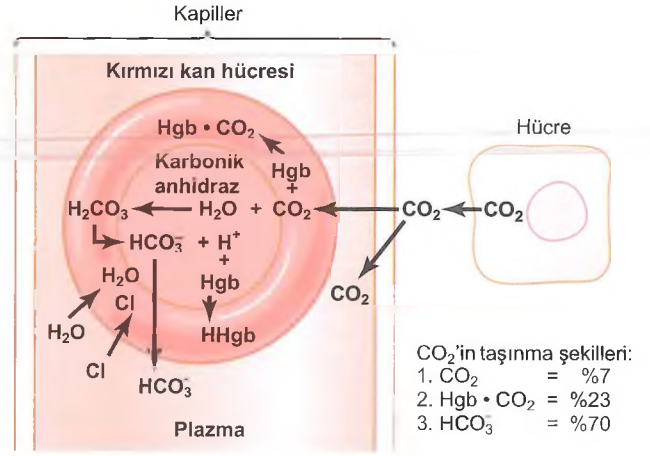
Karbondioksitin Kanda Taşınması

Karbondioksitin kan yoluyla taşınması, oksijen taşınması gibi sorun yaratmaz. Çünkü, birçok anormal koşullarda dahi, karbondioksit oksijene göre çok daha büyük miktarlarda taşınabilir. Bununla birlikte, kandaki karbondioksit miktarı Bölüm 30'da tartışıldığı gibi, vücut sıvılarındaki asit-baz dengesi açısından önemlidir. Normal istirahat koşulları altında, *kanın her 100 mililitresinde ortalama 4 mililitrelik karbondioksit dokulardan akciğerlere taşınır.*

Karbondioksitin Kimyasal Taşınma Şekilleri

Karbondioksitin taşınma sürecinin başlangıcında, çözünmüş karbondioksit molekülü şeklinde doku hücrelerinin dışına çıkar. Karbondioksit doku kapillerlerine girişte, çok kısa süren fiziksel ve kimyasal reaksiyonları başlatır. Şekil 40-13'te gösterildiği gibi, bu reaksiyonlar karbondioksit taşınması için esastır.

Çözünmüş Durumdaki Karbondioksitin Taşınması. Karbondioksitin küçük bir kısmı, akciğerlere çözünmüş halde taşınır. Bu noktada, P_{CO_2} 'nin ven kanında 45 mm Hg ve arter kanında 40 mm Hg olduğunu hatırlayalım. 45 mm Hg'da kan sıvısında çözünmüş karbondioksit miktarı 2,7 ml/dL (yüzde 2,7 hacim)'dir. 40 mm Hg'da çözünmüş



Şekil 40-13 Kanda karbondioksitin taşınması.

miktar yaklaşık 2,4 mililitredir yani 0,3 mililitrelik fark vardır. Bundan dolayı, her 100 mililitre kan akımı içinde sadece 0,3 mililitrelik karbondioksit çözünmüş halde taşınır. Bu miktar normalde karbondioksit taşınmasının yaklaşık yüzde 7'sidir.

Karbondioksitin Bikarbonat İyonu Şeklinde Taşınması

Eritrositlerde Karbondioksitin Su ile Reaksiyonu—Karbonik Anhidrazın Etkisi. Kanda çözünmüş karbondioksit su ile reaksiyona girerek *karbonik asidi* oluşturur. Eğer eritrositlerin içinde karbondioksit ve su arasındaki bu reaksiyonu katalizleyerek reaksiyon hızını 5000 kat artıran ve *karbonik anhidraz* adı verilen protein yapılı bir enzim bulunmasaydı, bu reaksiyon önem kazanmayacak kadar yavaş gerçekleşecekti. Bu reaksiyon, plazmada birçok saniyeler veya dakikalar içinde gerçekleşirken eritrositlerde, saniyenin çok küçük bir bölümünde tam dengeye ulaşır. Bu sayede, kan doku kapillerlerini terk etmeden önce, çok büyük miktarlarda karbondioksit eritrositlerdeki su ile reaksiyona girebilir.

Karbonik Asidin, Bikarbonat ve Hidrojen İyonlarına Ayrışması. Saniyenin bir başka bölümünde eritrositlerde oluşan karbonik asit (H_2CO_3), *hidrojen ve bikarbonat iyonlarına* (H^+ ve HCO_3^-) ayrışır. Hidrojen iyonlarının çoğu, hemoglobin proteini kuvvetli bir asit-baz tamponu olduğundan eritrositlerdeki hemoglobinle birleşir. Daha sonra, bikarbonat iyonlarının çoğu alyuvarlardan plazmaya geçerken klorür iyonları da onların yerini almak üzere alyuvarlara girer. Bu olay, alyuvar zarında bulunan ve bu iki iyonu zıt yönlerde hızla taşıyan özel bir *bikarbonat-klorür taşıyıcı protein* ile gerçekleştirilir. Böylece, vendeki eritrositlerin klorür içeriği arterdeki eritro-

sitlerdekinden daha fazla olur. Buna *klorür kayması* adı verilir.

Eritrositlerde karbondioksit ve suyun, karbonik anhidraz etkisi altında geri-dönüşümlü birleşmeleri dokulardan akciğerlere karbondioksit taşınmasının yüzde 70'inden sorumludur. Dolayısıyla, karbondioksitin bu şekilde taşınması, tüm taşıma yöntemlerinin en önemlisidir. Gerçekten de, bir hayvana eritrositlerdeki karbonik anhidrazin etkisini engellemek için bir karbonik anhidraz inhibitörü (asetazolamid) uygulandığı zaman dokulardan karbondioksit taşınması öyle zayıflar ki, dokunun P_{CO_2} 'si normal değeri olan 45 mm Hg'dan 80 mm Hg'ya yükselir.

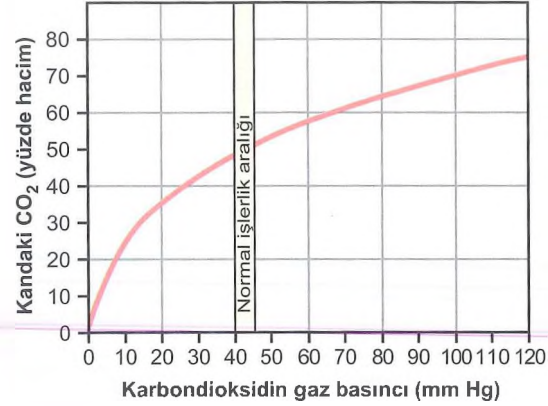
Karbondioksitin Hemoglobin ve Plazma Proteinleri ile Birleşmiş Olarak Taşınması—Karbaminohemoglobin. Su ile etkileşimine ilave olarak, karbondioksit hemoglobin moleküllerinin amin radikalleri ile de reaksiyona girerek *karbaminohemoglobin* (CO_2Hgb) bileşimini oluşturur. Karbondioksitin ve hemoglobinin bu birleşimi gevşek bir bağ ile oluşan geri-dönüşümlü bir reaksiyondur. Böylece karbondioksit, P_{CO_2} 'nin doku kapillerlerine göre daha düşük olduğu alveollere kolayca bırakılır.

Karbondioksitin küçük bir bölümü de aynı yoldan doku kapillerlerindeki plazma proteinleri ile reaksiyona girer. Fakat bu proteinlerin miktarı, hemoglobin miktarının dörtte biri kadar olduğu için, karbondioksit taşınmasında çok daha az önemlidir.

Periferdeki dokulardan akciğerlere, hemoglobin ve plazma proteinleri ile birleşmiş halde taşınabilen karbondioksit miktarı teorik olarak taşınan toplam miktarın yüzde 30'u kadardır. Bu da normalde, her 100 mililitre kanda 1,5 mililitre karbondioksit eder. Ancak, bu reaksiyon, karbondioksitin eritrositlerde bulunan su ile girdiği reaksiyona göre çok daha yavaş olduğundan, normal koşullar altında bu karbamin mekanizmasının toplam karbondioksitin yüzde 20'sinden daha fazlasını taşıyacağı kuşkuludur.

Karbondioksit Disosiyasyon Eğrisi

Şekil 40-14'te, *karbondioksit disosiyasyon eğrisi* denilen eğride, tüm taşıma şekilleri içinde toplam kan karbondioksitin P_{CO_2} 'ye bağımlılığı gösterilmektedir. Normal kanda P_{CO_2} değişikliklerinin, arter kanında 40 mm Hg ve ven kanında 45 mm Hg olmak üzere çok dar bir aralıkta olduğuna dikkat ediniz. Çeşitli şekillerdeki karbondioksitin kandaki normal konsantrasyonunun yüzde 50 hacim olduğuna ve dokulardan akciğerlere normal karbondioksit taşınmasında, sadece yüzde 4 hacimlik kısmının alınıp verildiğine de dikkat ediniz. Buna göre, kan dokulardan geçerken konsantrasyonu yaklaşık yüzde 52 hacime yükselir ve akciğerlerden geçerken yüzde 48 hacime düşer.



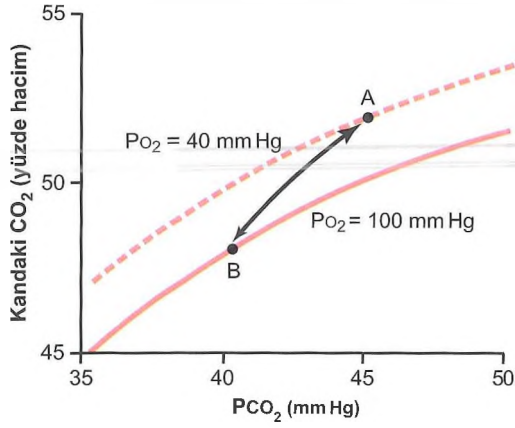
Şekil 40-14 Karbondioksit disosiyasyon eğrisi.

Oksijen Hemoglobinle Bağlandığında Karbondioksit Taşınmasını Artırmak İçin Karbondioksit Serbestlenir (Haldane Etkisi)

Bu bölümde daha önce, kandaki karbondioksit artışının, oksijenin hemoglobinden ayrılmasına neden olduğundan (Bohr etkisi) ve bunun oksijen taşınmasını artırmada önemli bir faktör olduğundan söz edilmişti. Bunun tersi de doğrudur: oksijenin hemoglobinle bağlanması, karbondioksidi kandan uzaklaştırma eğilimi yaratır. Gerçekten de, *Haldane etkisi* adı verilen bu etki, karbondioksit taşınmasını artırmada, nicel olarak, oksijen taşınmasını artıran Bohr etkisine kıyasla çok daha önemlidir.

Haldane etkisi sonucunda akciğerlerde hemoglobinin birleşen oksijen, hemoglobini güçlü bir asit haline getirir. Bu durumda karbondioksit kandan alveollere iki yolla geçer: (1) Daha fazla asidik olan hemoglobinin karbondioksitle birleşerek karbaminohemoglobin oluşturma eğilimi daha azdır. Böylece kanda karbaminohemoglobin halinde bulunan karbondioksitin çoğu ayrılarak uzaklaştırılmış olur. (2) Hemoglobinin artan asiditesi aynı zamanda hidrojen iyonlarının serbestlenmesine neden olur. Bu iyonlar bikarbonat iyonlarıyla birleşerek karbonik asit oluşturur. Daha sonra bu asit, su ve karbondioksit ayrılır. Karbondioksit kandan alveollere ve en sonunda havaya geçer.

Şekil 40-15'te nicel olarak dokulardan akciğerlere karbondioksit taşınmasında Haldane etkisinin önemi görülmektedir. Bu şekil, iki karbondioksit disosiyasyon eğrisinin küçük birer kısımlarını göstermektedir. (1) Akciğerlerin kapiller kanında olduğu gibi P_{O_2} 'nin 100 mm Hg olduğu zamanı, (2) doku kapillerlerinde olduğu gibi P_{O_2} 'nin 40 mm Hg olduğu zamanı göstermektedir. A noktası dokulardaki 45 mm Hg'lık normal P_{CO_2} 'de karbondioksitin yüzde 52 hacminin kanla birleşmesini göstermektedir. Akciğerlere girilince, P_{O_2} 100 mm Hg'ya yükselirken P_{CO_2} 40 mm Hg'ya düşer. Eğer karbondioksit disosiyasyon eğrisi Haldane etkisi nedeniyle kayma göstermeseydi, kanın karbondioksit içeriği sadece yüzde 50 hacime düşecek ve karbondioksitte sadece yüzde 2 hacimlik bir azalma olacaktı. Buna rağmen, akciğerlerde P_{O_2} artışı karbondioksit disosiyasyon eğrisini,



Şekil 40-15 P_{O_2} 'nin 100 mm Hg veya 40 mm Hg olduğunda karbondioksit disosiyasyon eğrilerinin bölümleri. Yazıda tartışıldığı gibi, karbondioksitin taşınması üzerine Haldane etkisi ok ile gösterilmiştir.

şeklin yukarıdaki eğriden, aşağıdaki eğriye doğru indirir. Böylece karbondioksit içeriği yüzde 48 hacime düşer (B noktası). Bu olay yüzde 2 hacimlik ilave bir karbondioksit kaybı sağlar. Böylece, Haldane etkisi, kandan akciğerlere bırakılan karbondioksit miktarını ve dokulardan alınan karbondioksit miktarını yaklaşık iki kat artırır.

Karbondioksit Taşınması Süresince Kan Asiditesindeki Değişim

Karbondioksitin periferdeki dokulardan kana geçtiğinde oluşan karbonik asit, kan pH'sını düşürür. Yine de, bu asidin kandaki asit baz tamponlarla reaksiyonu, hidrojen iyon konsantrasyonunun büyük ölçüde yükselmesini engeller (ve pH'nın büyük ölçüde düşmesini de engeller). Genellikle arter kanında pH yaklaşık 7,41'dir. Kan, doku kapillerlerinden karbondioksidi aldığı anda pH'nın venöz değeri yaklaşık 7,37 olur. Diğer bir deyişle, 0,04 birimlik bir pH değişikliği gerçekleşir. Karbondioksit, kandan akciğerlere bırakıldığında ise pH tekrar arterdeki değeri olan 7,41'e yükselir. Ağır egzersizde, yüksek metabolik aktivite durumlarında veya dokulardaki kan akımı çok yavaş olduğunda, doku kanında (ve dokuların kendinde) pH düşüklüğü 0,50 kadar, yaklaşık normalin 12 katı kadar olabilir. Böylece ciddi doku asidozuna yol açar.

Solunumsal Değişim Oranı

Akciğerlerden dokulara normal oksijen taşınması kanın her 100 mililitresinde yaklaşık 5 ml iken, dokulardan ak-

cigerlere normal karbondioksit taşınması 4 ml'dir. Bu durumda, normal istirahat koşullarında, akciğerlere alınan oksijenin yüzde 82'si kadar karbondioksit akciğerlerden atılır. Atılan karbondioksitin alınan oksijene oranına *solunumsal değişim oranı (R)* denir.

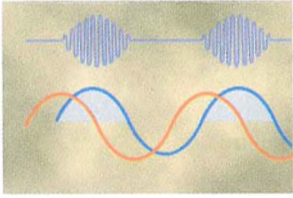
$$R = \frac{\text{Karbondioksit atılma hızı}}{\text{Oksijen alınma hızı}}$$

R değeri, farklı metabolik koşullar altında değişir. Eğer bir kişi vücut metabolizması için özellikle karbonhidrat kullanıyorsa R değeri 1,00'e yükselir. Diğer yandan, bir kişi metabolik enerji için özellikle yağları kullanıyorsa R değeri 0,7'ye düşer. Bu farklılığın sebebi şudur: oksijen, karbonhidratlarla metabolize edildiğinde harcanan bir molekül oksijenden, 1 molekül karbondioksit oluşur. Oksijen, yağlarla reaksiyona girdiği zaman, yağlardaki hidrojen atomları ile birleşerek karbondioksit yerine su oluşturur. Diğer bir deyişle, yağlar metabolize olduğunda dokulardaki *kimyasal reaksiyonların solunum bölümleri* 1,00 yerine 0,7 olur. (Doku solunum bölümü Bölüm 71'de tartışılmıştır.) Ortalama miktarlarda karbonhidrat, yağ ve protein içeren normal bir diyetle beslenen kişi için ortalama R değeri 0,825 olarak kabul edilmektedir.

Kaynaklar

- Albert R, Spiro S, Jett J: Comprehensive Respiratory Medicine, Philadelphia, 2002, Mosby.
- Amann M, Calbet JA: Convective oxygen transport and fatigue, J Appl Physiol 104:861, 2008.
- Geers C, Gros G: Carbon dioxide transport and carbonic anhydrase in blood and muscle, Physiol Rev 80:681, 2000.
- Hopkins SR, Levin DL, Emami K, et al: Advances in magnetic resonance imaging of lung physiology, J Appl Physiol 102:1244, 2007.
- Hughes JM: Assessing gas exchange, Chron Respir Dis 4:205, 2007.
- Jensen FB: Red blood cell pH, the Bohr effect, and other oxygenation-linked phenomena in blood O_2 and CO_2 transport, Acta Physiol Scand 182:215, 2004.
- Maina JN, West JB: Thin and strong! The bioengineering dilemma in the structural and functional design of the blood-gas barrier, Physiol Rev 85:811, 2005.
- Piiper J: Perfusion, diffusion and their heterogeneities limiting blood-tissue O_2 transfer in muscle, Acta Physiol Scand 168:603, 2000.
- Richardson RS: Oxygen transport and utilization: an integration of the muscle systems, Adv Physiol Educ 27:183, 2003.
- Sonveaux P, Lobysheva II, Feron O, et al: Transport and peripheral bioactivities of nitrogen oxides carried by red blood cell hemoglobin: role in oxygen delivery, Physiology (Bethesda) 22:97, 2007.
- Tsai AG, Johnson PC, Intaglietta M: Oxygen gradients in the microcirculation, Physiol Rev 83:933, 2003.
- West JB: Respiratory Physiology-The Essentials, ed 8, Baltimore, 2008, Lippincott, Williams & Wilkins.

Solunumun Düzenlenmesi



Sinir sistemi, normalde alveol ventilasyon hızını, organizmanın gereksinimine göre, şiddetli egzersiz ve çeşitli solunum güçlüklerinde bile, arteryel oksijen (PO_2) ve karbondioksit (PCO_2) ba-

sınçlarını sabit tutacak şekilde düzenler. Bu bölümde solunumun düzenlenmesinde sinir sisteminin rolü ele alınacaktır.

Solunum Merkezi

Solunum merkezi, beyin sapında *medulla oblongata* ve ponsa *bilateral* olarak yerleşim gösteren çeşitli nöron gruplarından oluşmuştur. Bunlar Şekil 41-1'de görülmektedir. Bu nöronlar üç ana gruba ayrılmıştır (1) *dorsal solunum grubu*, medullanın dorsal bölgesinde yer alır ve esas olarak inspirasyondan sorumludur, (2) *ventral solunum grubu*, medullanın ventrolateral kısmında yer alır, esas olarak ekspirasyonu gerçekleştirir ve (3) *pnömotaksik merkez*, ponsun dorsal üst kısmında yer alır, solunum hızının ve derinliğinin belirlenmesine yardım eder.

Dorsal Solunum Grubu Nöronları—İnspirasyon ve Solunum Ritminin Kontrolündeki Görevleri

Dorsal solunum nöron grubu nöronlar, yaklaşık tüm medulla boyunca uzanır ve solunumun kontrolünde en önemli rolü oynarlar. Nöronların hemen tümü *nükleus traktus solitariusta* yerleşmişlerdir. Ayrıca, medullanın retiküler maddesi yakınında bulunan çeşitli nöronların da solunum kontrolüne katkısı vardır. Nükleus traktus solitariusta aynı zamanda (1) periferik kemoreseptörlerden, (2) baroreseptörlerden ve (3) akciğerlerdeki çeşitli reseptör tiplerinden duysal uyarıları solunum merkezine taşıyan vagus ve glossofaringeus sinirlerinin duysal lifleri de sonlanır.

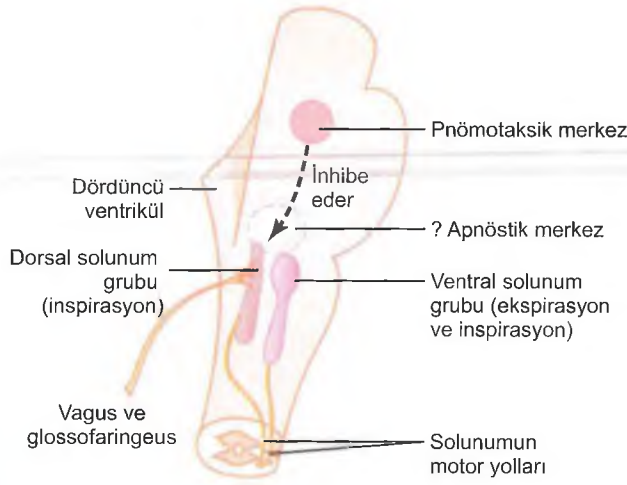
Dorsal Solunum Grubu Nöronların Ritmik İnspirasyon Deşarjları. Solunum ritmi esas olarak dorsal solunum

grubu nöronlarda oluşturulur. Bu alana periferden gelen tüm sinirler bloke edilip beyin sapı medullanın üst ve alt bölgelerinden enine olarak kesilse bile, *ritmik inspirasyon dönemlerini yaratan aksiyon potansiyelleri* oluşmaya devam eder. Bu kendiliğinden tekrarlayan deşarjların nedeni hala bilinmemektedir. İlkel hayvanlarda, sinir ağındaki bir grup nöronun ikinci bir grubu uyardığı ve uyarılan bu ikinci nöron grubunun da kendisini uyaran sinir grubunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Belirli bir zaman sonra, bu mekanizma kendini tekrarlayarak hayvanın yaşamı boyunca sürer. Bu nedenle, solunum fizyologlarının çoğu medullada benzer nöron ağının insanda bulunduğu ve solunumun temel ritminden sadece dorsal solunum grubunun değil, medulla ve medullaya komşu bölgelerde yer alan sinir ağlarının da sorumlu olduklarına inanmaktadırlar.

İnspirasyonda "Rampa" Sinyali. Diyafram gibi esas inspirasyon kaslarına iletilen sinir sinyali, aksiyon potansiyelinin doğuşu ile anında bir patlama şeklinde gelişmez. Normal solunumda bu sinyal ilk önce zayıf olarak başlayıp, rampa tarzında 2 saniye kadar giderek yükselir. Sonra bunu izleyen 3 saniye için aniden kesilir. Böylece diyafram gevşer, akciğer ve göğüs kafesinin geri çekilme kuvveti ile ekspirasyon sağlanır. Başka bir döngü için inspirasyon sinyali yeniden başlar ve arada ekspirasyon oluşur. Bu olay tekrarlayarak devam eder. Bu nedenle, inspirasyon sinyali bir *rampa sinyali*dir. Bu sinyal tipi, inspirasyonda akciğer hacminin hızla değil, yavaş yavaş genişlemesini sağlar.

İnspirasyon rampasının kontrol edilen iki niteliği aşağıdaki gibidir:

1. *Rampa sinyalinin artma hızının* kontrolü ile, çok hızlı solunum sırasında, rampa hızlanarak akciğerlerin hızlı dolması sağlanır.
2. *Rampanın ani olarak kesildiği sınır noktasının* kontrolü. Bu solunum hızının kontrolünde genel yöntemdir; yani rampa ne kadar erken biterse, inspirasyon süresi de o kadar kısa olur ve henüz anlaşılamayan bir nedenle, bu aynı zamanda ekspirasyon süresini de kısaltır. Böylece solunum hızlanır.



Şekil 41-1 Solunum merkezinin organizasyonu.

Pnömotaksik Merkez İspirasyon Süresini Sınırlandırır ve Solunum Hızını Artırır

Ponsun üst bölümünde *nucleus parabrachialis*'te dorsal olarak yerleşen *pnömotaksik merkez*, sinyallerini inspirasyonla ilgili alanlara iletir. Bu merkezin primer etkisi, inspirasyon rampasının "kapanma noktasını" kontrol ederek akciğer döngüsünün dolma süresini düzenlemektir. Pnömotaksik sinyaller kuvvetlendiği zaman inspirasyon 0,5 saniye gibi kısa bir sürede tamamlanır ve böylece akciğerlere giren hava miktarı azalır. Aksine pnömotaksik sinyaller zayıfladığı zaman inspirasyon 5 saniye veya daha uzun bir süre devam eder; böylece akciğerler daha fazla hava ile dolar.

Bu nedenle pnömotaksik merkezin işlevi, esas olarak inspirasyonu sınırlamaktır. İspirasyonun kısıtlanması, aynı zamanda ekspirasyonun ve tüm solunumun süresini kısaltmak suretiyle solunumun hızını artıran ikincil bir etkiye sahiptir. Güçlü bir pnömotaksik sinyal, solunum hızını dakikada 30-40'a yükseltebilirken, zayıf pnömotaksik sinyal, hızı dakikada sadece 3 ile 5 solunuma indirebilir.

Hem İspirasyon Hem de Ekspirasyonda Görev Yapan Ventral Solunum Grubu Nöronları

Dorsal solunum grubu nöronlarına göre yaklaşık 5 mm anterior ve lateral olarak medullanın her iki tarafında yerleşmiş olan, rostral olarak *nucleus ambiguus* ve kaudal olarak *nucleus retroambiguus*'ta yerleşik nöronlar, *ventral solunum grubu nöronlarıdır*. Bu nöron grubunun işlevi, birçok önemli yönden dorsal solunum grubununkilerden farklıdır.

1. Ventral solunum grubu nöronlar, normal sakin solunum sırasında hemen hemen tamamıyla *inaktif* durumdadır. Bu nedenle, normal sakin solunum sadece dorsal solunum grubu tarafından tekrarlanan inspirasyon sinyallerinin esas olarak diyaframa iletilmesiyle meydana getirilir. Ekspirasyon ise, akciğerlerin ve göğüs kafesinin elastik geri çekilme özelliğiyle oluşur.

2. Ventral solunum nöronlarının, solunumu düzenleyen asıl ritmik osilasyonda doğrudan görev aldığını gösteren bir bulgu yoktur.
3. Artan pulmoner ventilasyonu karşılamak üzere, solunum uyarıları normalden daha büyük bir değere eriştiğinde, solunum sinyalleri dorsal solunum alanının temel osilatör mekanizmasından, ventral solunum nöronlarına ulaşır. Sonuç olarak, ventral solunum alanı solunum dürtülerine normalden fazla katkıda bulunur.
4. Ventral gruptaki nöronların bazılarının elektriksel olarak uyarılması inspirasyona; buna karşın diğerlerinin uyarılması ekspirasyona neden olur. Bu nedenle, bu nöronlar hem inspirasyon ve hem de ekspirasyona katkıda bulunurlar. Bunlar özellikle çok kuvvetli ekspirasyon sırasında abdominal kaslar için güçlü ekspiratuvar sinyallerin oluşturulmasında önemlidirler. Böylece bu alan yüksek düzeyde pulmoner ventilasyon gerektiğinde, özellikle ağır egzersizde, az çok aşırı bir dürtü mekanizması olarak görev yapar.

Akciğerin Genişleme Sinyalleri ile İspirasyonun Sınırlandırılması—Hering-Breuer Genişleme Refleksi

Beyin sapındaki solunum kontrol mekanizmalarına ilave olarak, akciğerlerden kaynaklanan sinirsel uyarılar da, solunum kontrolüne yardım ederler. Bunlardan en önemlisi, akciğerlerin her yanında bronş ve bronşiyollerin duvarlarındaki kas tabakası içinde yerleşik olan ve akciğerler aşırı gerildiği zaman sinyallerini *vagus* sinirleri içinde dorsal solunum grubu nöronlarına gönderen *gerim reseptörleridir*. Bu sinyaller, inspirasyonu pnömotaksik merkezden gelen sinyallerle aynı yönde etkiler. Şöyle ki; akciğerler aşırı derecede genişlediği zaman, gerim reseptörleri, inspirasyon rampasını "kapanan" ve böylece daha ileri bir inspirasyonu durduran uygun bir geribildirim mekanizmasını harekete geçirir. Bu mekanizma *Hering-Breuer genişleme refleksi* olarak adlandırılır. Bu refleks, aynı zamanda, pnömotaksik merkezden gelen sinyaller için geçerli olduğu gibi, solunum hızını da artırır.

İnsanlarda soluk hacmindeki artış, normalin üç katından (yaklaşık 1,5 litre ve üzeri) daha büyük bir değere ulaşmaya kadar belki de Hering-Breuer refleksi uyarılmaz. Bu nedenle, bu refleks normal solunum kontrolüne önemli bir katılımdan çok, esas olarak akciğerin aşırı gerilmesini önleyen koruyucu bir mekanizma gibi görülmektedir.

Solunum Merkezi Aktivitesinin Genel Kontrolü

Şimdiye kadar, inspirasyon ve ekspirasyona neden olan temel mekanizmaları tartıştık. Fakat, aynı zamanda vücudun solunum gereksinimlerine göre, solunum kontrol sinyallerinin nasıl arttığını veya azaldığını bilmek de önemlidir. Örneğin, ağır egzersiz sırasında, oksijen kullanımı ve karbondioksit oluşum hızları sıklıkla normalin 20 katı kadar artmaktadır. Bu durum, pulmoner ventilasyonda uygun artışı gerektirir. Bu bölümün geri kalan kısmının

esas amacı, solunumun vücudun gereksinimlerine cevap verecek şekilde düzenlenmesini tartışmaktır.

Solunumun Kimyasal Kontrolü

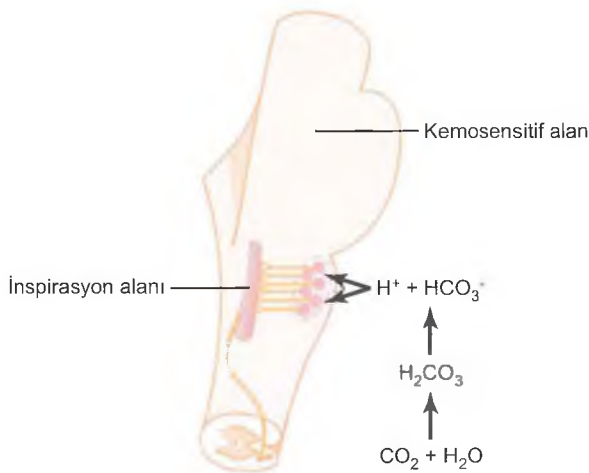
Solunumun esas amacı, dokularda oksijen, karbondioksit ve hidrojen iyonlarının uygun konsantrasyonlarını devam ettirmektir. Solunum aktivitesinin bunların her birindeki değişikliklere karşı çok duyarlı olması, bu amacı gerçekleştirmek açısından bir avantajdır.

Kanda karbondioksit veya hidrojen iyonlarının fazlalığı esas olarak bizzat solunum merkezini uyarır. Sonuçta solunum kaslarına giden hem inspirasyon ve hem de ekspirasyon sinyalleri önemli ölçüde artar.

Diğer yandan oksijen, solunum kontrolü açısından beyindeki solunum merkezleri üzerine önemli doğrudan bir etkiye sahip değildir. Bunun yerine hemen hemen tamamıyla *aort* ve *karotis cisimciklerinde* bulunan perifer kemoreseptörleri üzerine etki eder ve bunlar, solunum kontrolü için uygun sinirsel sinyalleri solunum merkezine iletirler.

Solunum Merkezi Aktivitesinin Karbondioksit ve Hidrojen İyonları ile Doğrudan Kimyasal Kontrolü

Solunum Merkezinin Kemosensitif Alanı. Şimdiye kadar solunum merkezinin üç esas alanından bahsetmiştik: dorsal solunum grubu nöronlar, ventral solunum grubu ve pnömotaksik merkez. Bunların hiçbirinin, kanın karbondioksit veya hidrojen iyon konsantrasyonundaki değişiklikler ile doğrudan etkileneceğine inanılmaktadır. Bunun yerine medulla oblongata'nın ventral yüzeyinin sadece 0,2 mm altında iki taraflı olarak uzanan ve Şekil 41-2'de görülen farklı bir nöron alanı, *duysal kemosensitif alan* yerleşmiştir. Bu alan, kanın P_{CO_2} veya hidrojen iyon konsan-



Şekil 41-2 Beyin sapı inspirasyon merkezinin, ventral medulla yüzeyinin sadece 1 mm'nin bölümleri kadar altında iki taraflı olarak yerleşmiş bulunan *kemosensitif alandan* başlayan sinyallerle uyarılması. Kemosensitif alanı hidrojen iyonlarının uyardığına ancak sıvıdaki karbondioksitin hidrojen iyonlarının büyük kısmının oluşumunu sağladığına dikkat ediniz.

rasyonundaki değişikliklerine karşı çok duyarlıdır ve solunum merkezinin diğer bölümlerini uyarır.

Kemosensitif Nöronların Hidrojen İyonlarına Yanıtı Olasılıkla Primer Uyarandır

Kemosensitif alandaki duyarlı nöronlar, özellikle hidrojen iyonları ile uyarılırlar. Gerçekte bu nöronlar için olasılıkla tek önemli doğrudan uyarının hidrojen iyonları olduğuna inanılmaktadır. Bununla birlikte, hidrojen iyonları kan-beyin bariyerini kolayca geçemezler. Bu nedenle, daha ileride açıklandığı gibi, karbondioksitin bu nöronları hidrojen iyon konsantrasyonunu değiştirmek suretiyle ikincil olarak uyardığına inanılmasına rağmen, kanda hidrojen iyon konsantrasyonundaki değişiklikler, kemosensitif nöronları uyarmada, karbondioksit göre belirgin olarak daha zayıf bir etkiye sahiptir.

Kemosensitif Alanın Uyarılmasında Karbondioksitin Etkisi

Karbondioksitin kemosensitif alandaki nöronları uyarmada zayıf bir doğrudan etkiye sahip olmasına karşın dolaylı etkisi çok daha kuvvetlidir. Bu etkisini, dokulardaki su ile reaksiyona girerek karbonik asit meydana getirmek suretiyle gösterir. Bu da hidrojen ve bikarbonat iyonlarına ayrışır; hidrojen iyonlarının solunum üzerine kuvvetli bir doğrudan uyarıcı etkisi bulunmaktadır. Bu reaksiyonlar Şekil 41-2'de gösterilmiştir.

Neden kanda karbondioksit kemosensitif nöronları uyarmada hidrojen iyonlarından daha kuvvetli bir etkiye sahiptir? Bunun cevabı, kan-beyin bariyerinin hidrojen iyonlarına karşı hemen hemen hiç geçirgen olmaması, buna karşın karbondioksitin bu bariyerlerden sanki bariyer yokmuşçasına kolaylıkla geçebilmesidir. Sonuçta, kan P_{CO_2} 'si arttığı zaman, hem medulla oblongata interstisyel sıvısında ve hem de beyin-omurilik sıvısında P_{CO_2} artar. Karbondioksit bu sıvılarda derhal su ile hidrojen iyonlarını meydana getirmek üzere reaksiyona girer. Böylece, kanda karbondioksit konsantrasyonu arttığı zaman solunumsal kemosensitif duysal alan içinde, kanın hidrojen iyon konsantrasyonu arttığı zamankinden çok daha fazla hidrojen iyonu serbestlenir. Bu nedenle, solunum merkezinin aktivitesi, kanın hidrojen iyon değişikliğinden çok kanda karbondioksit değişikliklerinden etkilenecektir. Bu gerçeği daha sonra nicel olarak tartışacağız.

İlk 1-2 Günden Sonra Karbondioksitin Uyarıcı Etkisinin Azalması. Kanda karbondioksitin artmasından sonra solunum merkezinin karbondioksit ile uyarılması ilk birkaç saatte yüksektir; fakat daha sonra kademeli olarak azalarak bir ile iki gün içinde başlangıçtaki etkinin yaklaşık 1/5'ine kadar düşer. Bu azalmanın bir bölümü karbondioksitin ilk olarak hidrojen iyon konsantrasyonunu artırmasından sonra böbreklerin hidrojen iyon konsantrasyonunu eski normal düzeyine ayarlaması ile sağlanır. Böbrekler bunu kanda bikarbonat miktarını artırarak gerçekleştirir. Bikarbonat iyonları hidrojen iyonları ile birleşerek kanda ve beyin-omurilik sıvısında hidrojen konsantrasyonunun azalmasına neden olur. Fakat çok daha önemlisi, saatler süren bir dönem sonunda bikarbonat iyonları aynı zamanda kan-beyin ve kan-beyin-

omurilik sıvı bariyerlerinden yavaş olarak difüzyonla solunum nöronları üzerine ulaşır ve oradaki hidrojen iyonları ile birleşerek konsantrasyonunu normal veya normale yakın bir değere indirir. Bu nedenle, kan karbondioksit konsantrasyonundaki bir değişiklik solunum kontrolü üzerinde kuvvetli *akut* bir etkiye ve buna karşın birkaç günlük adaptasyondan sonra zayıf bir *kronik* etkiye sahiptir.

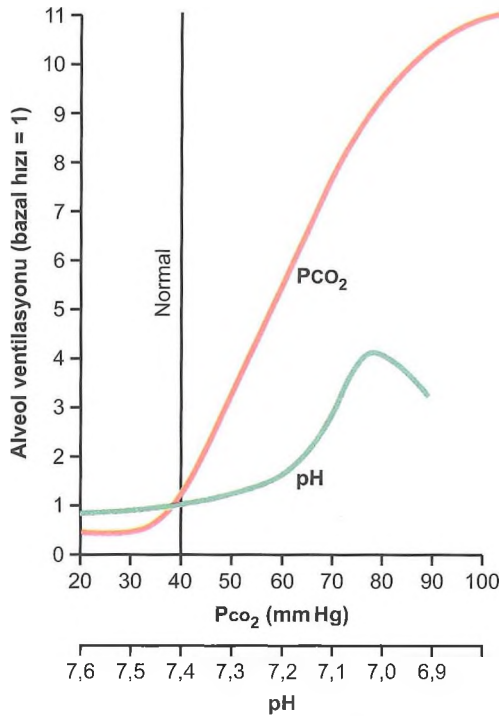
Kan P_{CO_2} 'si ve Hidrojen İyon Konsantrasyonunun Alveol Ventilasyonu Üzerine Nicel Etkileri

Şekil 41-3, kan P_{CO_2} ve kan pH'sının (hidrojen iyon konsantrasyonuna ters orantılı logaritmik bir ölçü olan) alveol ventilasyonu üzerine etkilerini yaklaşık nicel bir şekilde göstermektedir. Özellikle, kanda P_{CO_2} değerinin *normal sınırları* olan 35-75 mm Hg arasında olduğu zaman ventilasyonda büyük artış meydana geldiğine dikkat ediniz. Bu, solunumun düzenlenmesinde karbondioksit değişikliklerinin çok büyük bir etkiye sahip olduğunu gösterir. Buna karşılık, 7,3-7,5 değerleri arasında değişen normal kan pH'sında solunumdaki değişiklik 10'da birden daha azdır.

Oksijendeki Değişiklikler Solunum Merkezinin Kontrolünde Çok Az Doğrudan Etkiye Sahiptir

Oksijen konsantrasyonundaki değişikliklerin bizzat solunum dürtülerini değiştirmede solunum merkezi üzerine *doğrudan* bir etkisi yoktur (diğer yandan, diğer bölümde açıklanacağı gibi, perifer kemoreseptörleri üzerinden dolaylı etkisi bulunmaktadır).

Bölüm 40'ta hemoglobin-oksijen tampon sisteminin, pulmoner P_{O_2} 'nin 60 mm Hg gibi düşük bir değer ile 1000



Şekil 41-3 Arteriyel P_{CO_2} 'de artışın ve arteriyel pH'da azalmanın (hidrojen iyon konsantrasyonu artışının) alveol ventilasyon hızına etkileri.

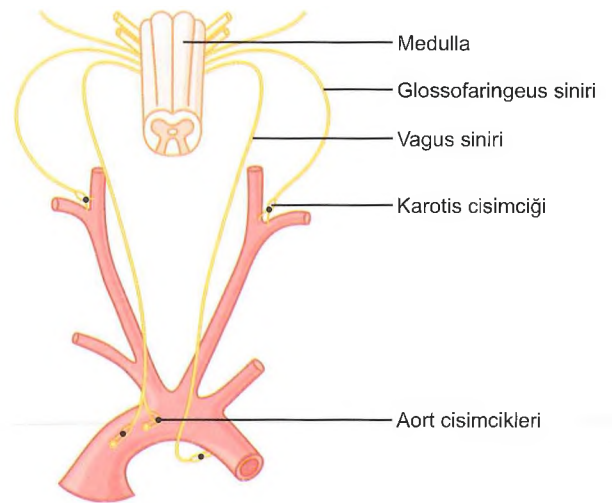
mm Hg gibi yüksek bir değer arasında değişmesi durumunda bile, dokulara hemen hemen tamamiyle normal değerlerde oksijen sağladığını öğrendik. Bu nedenle, özel durumlar dışında, akciğer ventilasyonu normalin yarısının biraz aşağısından, normalin 20 veya daha fazla katı yüksek değerlere kadar değişmesine rağmen dokulara uygun oksijen taşınabilmektedir. Ancak, hem kan ve hem de doku P_{CO_2} 'si pulmoner ventilasyon hızı ile hemen hemen tamamiyle ters orantılı olduğundan bu durum karbondioksit için geçerli değildir. Bu nedenle, evrim oksijeni değil, karbondioksidi solunumun temel denetleyicisi yapmıştır.

Bu özel durumlara rağmen, dokularda oksijen eksikliği oluşturacak bir aksaklık meydana geldiğinde vücut, solunumun kontrolü için beyindeki solunum merkezi dışında perifer kemoreseptörlerinde yerleşmiş olan özel bir mekanizmaya sahiptir. Sonraki kısımda açıklanacağı gibi, bu mekanizma kan oksijeni çok düşük değerlere, esas olarak P_{O_2} 70 mm Hg'nin altına indiğinde yanıt vermektedir.

Solunum Aktivitesinin Kontrolünde Perifer Kemoreseptör Sistemi—Solunumun Kontrolünde Oksijenin Rolü

Solunum aktivitesinin kontrolünde solunum merkezine ilave olarak bir başka mekanizma daha bulunmaktadır. Bu Şekil 41-4'te görülen *perifer kemoreseptör sistemidir*. *Kemoreseptör* denilen özel, kimyasal maddelere karşı duyarlı sinir reseptörleri, beyin dışında birçok alana yerleşmişlerdir. Bunlar karbondioksit ve hidrojen iyon konsantrasyonundaki değişikliklere de daha az oranda yanıt vermelerine karşın özellikle kandaki oksijen değişikliklerini algılamada önemlidirler. Kemoreseptörler solunum aktivitesinin düzenlenmesine yardımcı olmak üzere sinirsel sinyalleri beyindeki solunum merkezine iletirler.

Kemoreseptörlerin büyük kısmı *karotis cisimciğinde* bulunurlar. Bununla birlikte, daha az oranda Şekil 41-4'ün alt kısmında gösterilen *aort cisimciklerinde* de bulunurlar.



Şekil 41-4 Solunumun aort cisimciği ve karotis cisimciğinde bulunan perifer kemoreseptörleriyle düzenlenmesi.

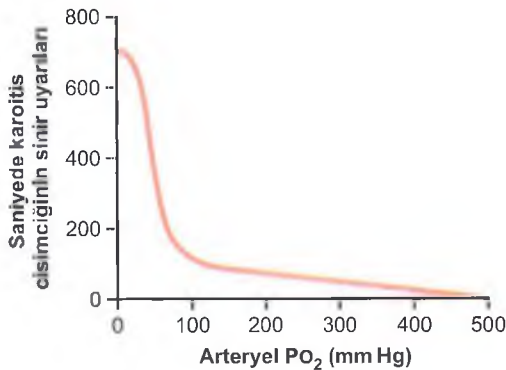
Birkaçı da başka yerlerde; vücudun torasik ve abdominal bölgelerindeki diğer arterlerle yakın ilişkili olarak yerleşim gösterirler.

Karotis cisimcikleri, iki taraflı olarak, arteria karotis kommunislerin çatallanma bölgelerinde bulunur. Bunların aferent sinir lifleri Hering siniri ile *glossofaringeus sinirine* katılır ve daha sonra medullanın dorsal solunum alanına ulaşırlar. **Aort cisimcikleri**, aort kavsi boyunca yerleşim gösterirler; aferent sinir lifleri *vaguslar* içinde yine dorsal solunum alanına ulaşırlar.

Bu kemoreseptör cisimciklerinin her biri doğrudan yakınındaki arter gövdesinden küçük bir arter yoluyla özel bir kan akımına sahiptirler. Üstelik, cisimciklere gelen kan akımı, dakikada kendi ağırlıklarının 20 katı gibi aşırı bir değere ulaşmaktadır. Bu nedenle, akan kandan uzaklaştırılan oksijen yüzdesi gerçekten sıfırdır. Bunun anlamı, kemoreseptörler venöz kanla değil, sürekli olarak *arter kanıyla* temas halindedir ve PO_2 'leri arter PO_2 'si ile aynıdır.

Azalmış Arter Oksijeni Kemoreseptörleri Uyarır. Arter kanında oksijen konsantrasyonu normal değerinin altına düştüğünde kemoreseptörler aşırı derecede uyarılırlar. Farklı düzeylerde *arter PO_2 'sinin* karotis cisimciğinden başlayan sinir uyarısının frekansı üzerine etkisi Şekil 41-5'te gösterilmiştir. Uyarı hızının, hemoglobinin oksijenle doygunluğunun hızla azaldığı arter PO_2 'sinin 60 ile 30 mm Hg arası sınırlardaki değişikliklerine özellikle duyarlı olduğuna dikkat ediniz.

Artmış Karbondioksit ve Hidrojen İyon Konsantrasyonu Kemoreseptörleri Uyarır. Karbondioksit veya hidrojen iyon konsantrasyonunda artma kemoreseptörleri uyarır ve bu yolla solunum aktivitesini dolaylı bir şekilde artırır. Bununla birlikte, bu iki faktörün bizzat solunum merkezi üzerine doğrudan etkisi, kemoreseptörler aracılığıyla olan etkisinden çok daha güçlüdür (yaklaşık yedi kat daha güçlü). Karbondioksitin periferdeki ve merkezdeki etkileri arasındaki fark perifer kemoreseptörlerin uyarılmasının, merkezi uyarılmadan beş kat daha hızlı olmasıdır. Bu nedenle, perifer kemoreseptörleri olasılıkla egzersizin başlangıcında karbondioksit karşı cevap hızını artırmada özellikle önemlidirler.



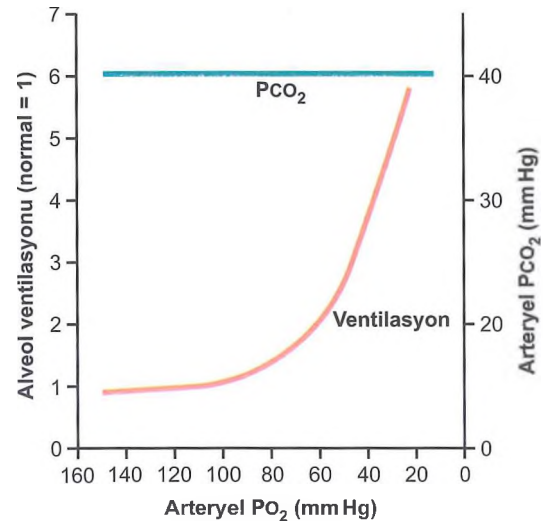
Şekil 41-5 Arteriyel PO_2 'nin karotis cisimciğinden kaynaklanan uyarı frekansı üzerine etkisi.

Oksijen Eksikliğinde Kemoreseptörlerin Uyarılmasının Temel Mekanizması. Düşük PO_2 'nin aort ve karotis cisimciklerindeki sinir uçlarını nasıl uyardığı tam anlamıyla bilinmemektedir. Bununla birlikte, bu cisimciklerin sinir uçları ile doğrudan veya dolaylı olarak sinaps yapan ve *glomus hücreleri* adı verilen bez hücrelerine benzer, çok sayıda karakteristik hücreleri bulunmaktadır. Bazı araştırmacılar, glomus hücrelerinin kemoreseptör olarak görev yapabileceğini ve sinir uçlarını uyarabileceğini öne sürmüştür. Ancak, diğer çalışmalar bizzat sinir uçlarının düşük PO_2 'ye doğrudan duyarlı olduğunu öne sürmektedir.

Arterde Karbondioksit ve Hidrojen İyon Konsantrasyonları Normal Düzeydeyken Düşük Arter PO_2 'sinin Alveol Ventilasyonunu Uyarıcı Etkisi

Şekil 41-6, PCO_2 ve hidrojen iyon konsantrasyonları normal değerlerinde sabit kaldığı sürece, düşük arter PO_2 değerinin alveol ventilasyonu üzerine etkisini göstermektedir. Başka bir deyişle, bu şekilde, sadece kemoreseptörler üzerine düşük oksijenin etkisiyle oluşan solunumsal uyarılma mevcuttur. Şekil, arter PO_2 'sinin 100 mm Hg'dan daha yüksek değerlerde bulunduğu sürece solunum üzerine hemen hemen hiç etkisinin olmadığını göstermektedir. 100 mm Hg'dan daha düşük basınçlarda, örneğin arter PO_2 değeri 60 mm Hg'ya düştüğünde, solunum yaklaşık olarak iki kat; çok düşük PO_2 'lerde ise beş kat kadar artabilir. Bu koşullarda, düşük arter PO_2 değeri tahmin edileceği gibi solunum olaylarını şiddetli bir şekilde uyarır.

PO_2 60 ile 80 mm Hg arasında olduğunda, hipoksinin ventilasyon üzerine etkisi orta seviyededir. Bu nedenle, deniz seviyesinde sağlıklı insanlarda ventilasyonun düzenlenmesinden esas olarak PCO_2 ve hidrojen iyonları yanıtı sorumludur.



Şekil 41-6 Altteki eğri, alveol ventilasyonu üzerine farklı düzeylerde arteriyel PO_2 'nin etkisini göstermektedir. PO_2 normal düzeyi olan 100 mm Hg'dan 20 mm Hg'ya düştüğünde solunumda altı kat artma meydana gelmektedir. Üstteki eğri, arteriyel PCO_2 'nin deney süresince sabit düzeyde tutulduğunu göstermektedir; pH da sabit tutulmuştur.

Kronik Olarak Düşük Oksijen Solunması Solunumu Daha Fazla Uyarır; "Aklimatizasyon" Olayı

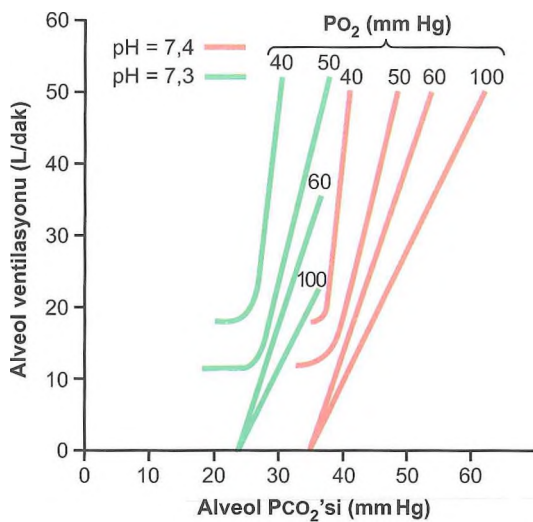
Dağcılar, saatlerce değil de günlerce sürecek şekilde yavaş olarak dağa çıktıklarında, atmosferdeki çok daha düşük oksijen konsantrasyonlarına, hızlı olarak çıktıkları zamankinden daha fazla dayanabildiklerini gözlemişlerdir. Buna *aklimatizasyon* denir.

Aklimatizasyonun nedeni, beyin sapındaki solunum merkezinin 2-3 gün içinde arteriyel P_{CO_2} ve hidrojen iyonları değişikliklerine karşı duyarlılığının beşte dördünü kaybetmesidir. Normal koşullarda, karbondioksitin azalması solunumu inhibe eder. Oysa bu durumda böyle bir etki görülmez ve kronik oksijen azalması, akut oksijen azalmasına oranla alveol ventilasyonunu çok daha fazla artırır. Düşük oksijene akut olarak maruz kalındığında solunumda meydana gelmesi beklenen yüzde 70 artış yerine alveol ventilasyonu 2-3 günlük düşük oksijenden sonra çoğu kez yüzde 400-500 artar. Bu, dağcıya ilave oksijen için en büyük yardımı sağlar.

P_{CO_2} , pH ve P_{O_2} 'nin Alveol Ventilasyonu Üzerine Birlikte Etkileri

Şekil 41-7, P_{O_2} , P_{CO_2} ve pH gibi kimyasal faktörlerin birlikte alveol ventilasyonunu etkileme yolunu özetlemektedir. Bu şekli anlamak için, ilk önce dört kırmızı eğriye dikkat ediniz. Bu eğriler 40 mm Hg, 50 mm Hg, 60 mm Hg ve 100 mm Hg gibi farklı arteriyel P_{O_2} seviyelerinde kaydedilmiştir. Bu eğrilerin her biri için, P_{CO_2} düşükten yüksek seviyelere değiştirilmiştir. Böylece, bu kırmızı eğriler "topluluğu" alveol P_{CO_2} 'si ve P_{O_2} 'sinin ventilasyon üzerine birlikte etkilerini açıklar.

Şimdi de yeşil eğrileri inceleyelim. Kırmızı eğriler kan pH'sı 7,4 iken yeşil eğriler ise pH 7,3 iken ölçülmüştür. Şimdi elimizde iki farklı pH değerinde, P_{CO_2} ve P_{O_2} 'nin



Şekil 41-7 P_{CO_2} , P_{O_2} ve pH'nin alveol ventilasyonu üzerine ortak etkilerini gösteren çizim. (Cunningham DJC ve Lloyd BB tarafından sunulan verilere göre çizilmiştir. The Regulation of Human Respiration. Oxford: Blackwell Scientific Publication, 1963.)

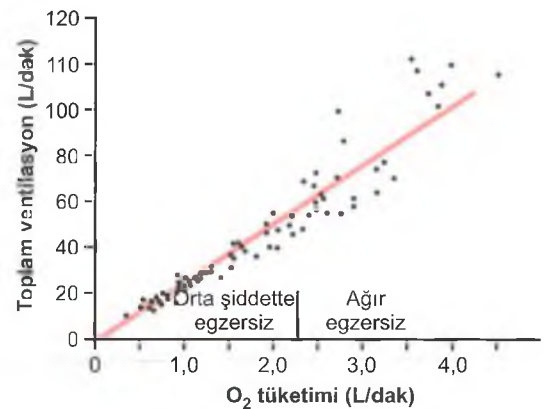
solunum üzerine birlikte etkilerini gösteren iki eğri grubu bulunmaktadır. Daha yüksek pH'larda şeklin sağına, daha düşük pH'larda şeklin soluna yerleştirilecek şekilde başka eğriler de çizebiliriz. Böylece, bu çizim kullanılarak, alveol P_{CO_2} 'si alveol P_{O_2} 'si ve arteriyel pH'nın farklı kombinasyonlarında alveol ventilasyon düzeyi önceden hesaplanabilir.

Egzersizde Solunumun Düzenlenmesi

Ağır egzersizde, oksijen tüketimi ve karbondioksit yapımı 20 kat kadar artabilir. Yine Şekil 41-8'deki oksijen tüketimi ile ventilasyon arasındaki ilişkide gösterildiği gibi, sağlıklı bir sporcuda, alveol ventilasyonu tamamen uygun oksijen metabolizmasının artmış düzeyine tamamen uygun biçimde artar. Bu yüzden, arteriyel P_{O_2} , P_{CO_2} ve pH *neredeyse tamamen normal* düzeyde kalır.

Egzersiz sırasında ventilasyonda artmaya neden olan faktörleri analiz ederken, egzersiz sırasındaki bu durum kanda karbondioksit ve hidrojen iyonları artışına ve oksijenin düşüşüne bağlanabilir. Ancak, arteriyel P_{CO_2} , pH ve P_{O_2} ölçümleri genellikle anlamlı değişiklikler göstermez; bu yüzden bunların hiçbiri solunumu uyuracak değerlere ulaşmazlar. Bu durumda şu soru sorulmalıdır: Egzersiz sırasında ventilasyonun şiddetle artması neye bağlıdır? En azından bir etkinin ağır bastığı söylenebilir. Beynin, kas kasılması için kaslara uyarılar gönderirken, aynı zamanda solunum merkezini uyarmak üzere beyin sapına da kolateral uyarılar gönderdiğine inanılmaktadır. Bu, egzersiz sırasında beyindeki üst merkezlerin beyin sapındaki vazomotor merkezi uyarak arter basıncını artırmasına benzemektedir.

Gerçekten, solunumdaki toplam artışın büyük bir bölümü, henüz kanda kimyasal değişiklikler oluşmadan, egzersizin hemen başlangıcında meydana gelir. Olasılıkla, solunumdaki artışın en önemli bölümü kas kasılmasını oluşturmak üzere vücut kaslarına giden sinyallerle eş-



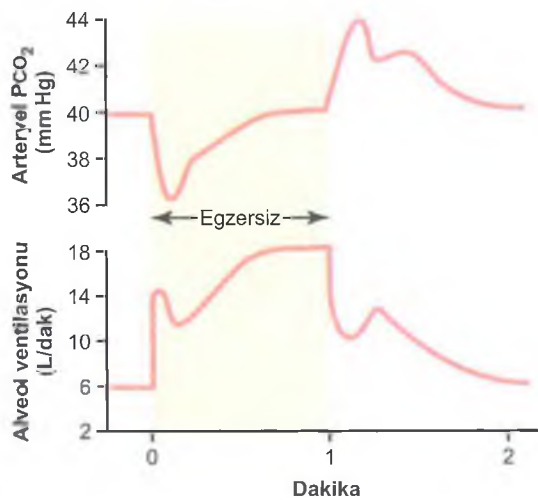
Şekil 41-8 Egzersizin oksijen tüketimi ve ventilasyon hızı üzerine etkisi. (J.S. Gray'den: Pulmonary Ventilation and Its Physiological Regulation. Springfield, Illinois, Charles C Thomas, 1950.)

zamanlı olarak beyin sapı solunum merkezlerine doğrudan iletilen sinirsel sinyallerden kaynaklanır.

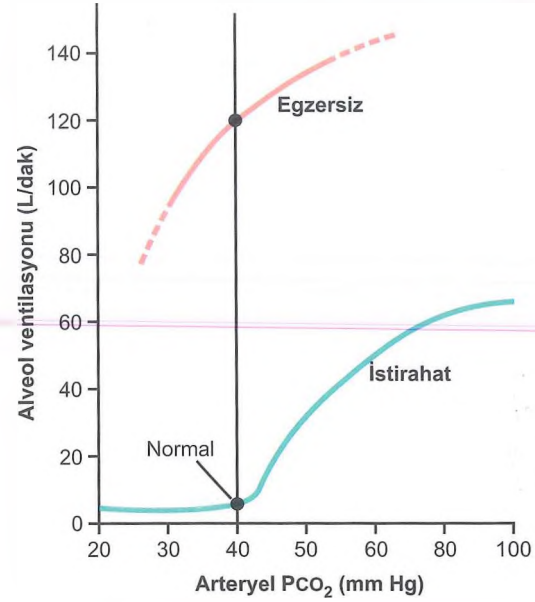
Egzersiz Süresince Solunumun Düzenlenmesinde Sinirsel ve Kimyasal Faktörler Arasındaki İlişkiler. Bir kişi egzersiz yaptığı zaman genellikle sinirsel faktörler, solunum merkezini tam olarak egzersiz için gerekli olan fazla oksijen ihtiyacını karşılayacak ve fazla karbondioksidi atacak düzeyde uyarır. Bununla birlikte, nadiren sinirsel uyarılar solunum merkezini uyarda çok kuvvetli veya çok zayıf kalabilir. İşte, o zaman kimyasal faktörler, oksijen, karbondioksit ve vücut sıvılarındaki hidrojen iyon konsantrasyonunu normal düzeyde tutabilmek için solunumdaki son düzenlenmeyi yapmada önemli bir rol oynarlar.

Bu etki 41-9'da gösterilmiştir. Burada alttaki eğri bir dakikalık egzersiz dönemi süresince alveol ventilasyonundaki değişiklikleri, üstteki eğri arteriyel P_{CO_2} değişikliklerini göstermektedir. Egzersiz başladığı sırada alveol ventilasyonundaki ilk artışın arteriyel P_{CO_2} 'deki artışla aynı anda olmadığına dikkat ediniz. Aslında, ventilasyondaki bu artış genellikle arteriyel P_{CO_2} 'yi, şekilde görüldüğü gibi, normalin altına *azaltır*. Egzersiz başladığında kan karbondioksitinin ventilasyonla atılmasının nedeni, beyin solunumu "beklenen" şekilde uyarmasıdır. Böylece, ihtiyaç doğmadan önce fazladan alveol ventilasyonu sağlanır. Ancak yaklaşık 30-40 saniye sonra, aktif kaslardan kana geçen karbondioksit miktarı, artmış ventilasyon düzeyi ile dengelenir. Böylece, arteriyel P_{CO_2} şekilde görüldüğü gibi egzersiz döneminin birinci dakikasının sonuna doğru normale döner.

Şekil 41-10, solunumun kontrolünü, bu defa daha nicel olarak, diğer bir yoldan özetlemektedir. Şekilde alttaki eğri, dinlenme esnasında alveol ventilasyonu üzerine



Şekil 41-9 Bir dakikalık egzersiz dönemi sırasında ve egzersizden sonra alveol ventilasyonu (alttaki eğri) ve arteriyel P_{CO_2} (üstteki eğri) değişiklikleri. (Köpeklerdeki bulgulardan insan için hesaplanmıştır. Bainton CR: Effect of speed vs grade and shivering on ventilation in dogs during active exercise. J Appl Physiol 33: 778, 1972.)



Şekil 41-10 Atlette maksimal egzersizin arteriyel P_{CO_2} -ventilasyon cevap eğrisini, normal düzeyden çok daha yüksek düzeye kaydırması. Kaymanın nörojenik faktörlerden kaynaklandığına inanılmaktadır. Kaymanın nörojenik faktörlerle oluştuğuna inanılmaktadır ve hem dinlenme hem de egzersiz sırasında arteriyel P_{CO_2} 'nin hemen hemen tam olarak normal 40 mm Hg'da kalmasını sağlayan miktardadır.

farklı düzeylerdeki arteriyel P_{CO_2} 'nin etkisini göstermektedir. Üstteki eğri ise, ağır egzersiz süresince, solunum merkezinden gelen nörojenik uyarının oluşturduğu yaklaşık kaymayı göstermektedir. İki eğrinin üzerindeki işaretli noktalar, önce dinlenme durumunda ve sonra da egzersizde P_{CO_2} 'yi işaret etmektedir. Her iki örnekte de P_{CO_2} 'nin 40 mm Hg'lık normal düzeylerde olduğuna dikkat ediniz. Diğer bir deyişle, nörojenik faktör eğriyi yaklaşık 20 kat yukarı doğru kaydırır. Böylece ventilasyon, oksijen tüketimi ve karbondioksit serbestlenme hızını karşılayarak, arteriyel P_{CO_2} 'yi normal değerlerine yakın düzeyde tutar. Şekil 41-10'da üstteki eğri, egzersiz süresince, arteriyel P_{CO_2} 40 mm Hg'lık normal değerini aşacak olursa bunun ventilasyon üzerine uyarıcı etki ettiğini ve 40 mm Hg'nın altına düşen P_{CO_2} değerlerinin de baskılayıcı etkisi olduğunu göstermektedir.

Egzersizde Ventilasyonun Nörojenik Kontrolü Kısmen Öğrenilmiş Bir Yanıt Olabilir. Birçok deney, beyin egzersiz süresince ventilasyon yanıtı eğrisini kaydırma yeteneğinin, Şekil 41-10'da gösterildiği gibi, en azından kısmen, *öğrenilmiş* bir yanıt olduğunu düşündürmektedir. Tekrarlayan egzersizlerle beyin, kanda P_{CO_2} 'yi normal düzeylerde tutmak için gereken uygun sinyal miktarını daha kolay sağlamaktadır. Beyin korteksini bloke eden deneyler, aynı zamanda öğrenme cevaplarını da engellediği için, bu öğrenilmiş solunum kontrolünde korteksin de önemli rolü olduğunu düşündürmektedir.

Solunumu Etkileyen Diğer Faktörler

Solunumun İstemli Kontrolü. Buraya kadar, solunum kontrolünde istemsiz sistemi tartıştık. Buna rağmen hepimiz biliyoruz ki, kısa süreler için solunum istemli olarak kontrol edilebilir ve kişi kanda P_{O_2} , P_{CO_2} ve pH'da ciddi düzensizlikler oluşturabilecek boyutta hiperventilasyon veya hipoventilasyon yapabilir.

Hava Yollarındaki İritan Reseptörlerin Etkisi. Trakea, bronşlar ve bronşiyollerin epiteli, solunum yollarına giren bazı iritanlarla uyarılan ve *pulmoner iritan reseptörler* denilen duysal sinir sonlanmalarına sahiptir. Bunlar Bölüm 39'da tartışıldığı gibi, öksürük ve aksırığa sebep olur. Bunlar, aynı zamanda, olasılıkla astım ve amfizem gibi hastalıklarda, bronş daralmasından sorumludurlar.

Akciğer "J Reseptörleri"nin İşlevi. Az miktarda duysal sinir sonlanması, alveol duvarlarında pulmoner kapillerlere *yakın olarak* yerleşmiştir, bu nedenle bunlara "J reseptörleri" denir. Bu reseptörler özellikle pulmoner kapillerler kanla genişlediği zaman veya konjestif kalp yetersizliği gibi durumlarda görülen pulmoner ödem oluştuğunda uyarılır. J reseptörlerinin işlevsel rolleri bilinmemesine rağmen, bunların uyarılması, kişiye dispne hissi verebilir.

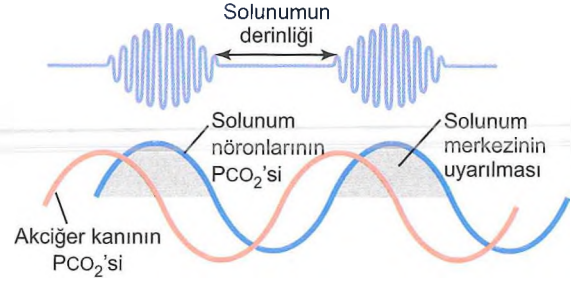
Beyin Ödemi Solunum Merkezini Baskılar. Solunum merkezinin aktivitesi, beyin sarsıntısı sonucu oluşan akut beyin ödemi ile baskılanabilir veya inaktive olabilir. Örneğin, baş sert bir cisme çarptığında, hasarlanmış beyin dokusunda ödem gelişir; serebral arterlere baskı olur. Sonuçta, serebral kan dolaşımı kısmen engellenir.

Beyin ödeminden kaynaklanan solunum depresyonu bazen mannitol çözeltisi gibi hipertonic çözeltilerin intravenöz enjeksiyonu ile geçici olarak azaltılabilir. Bu çözeltiler, beyindeki sıvının bir kısmını ozmotik yollarla uzaklaştırır ve kafa içi basıncını azaltarak, birkaç dakika içinde bazen solunumun geri dönmesini sağlarlar.

Anestezi. Solunum durmasının ve solunum depresyonunun belki de en yaygın nedeni, anestetikler veya narkotiklerin aşırı dozda kullanımıdır. Örneğin, sodyum pentobarbital, halotan gibi diğer anestetiklere göre, solunum merkezini daha fazla baskılar. Bir zamanlar, morfin bir anestetik olarak kullanılmıştı. Ancak, şimdi bu ilaç sadece anestetiklere ek olarak kullanılmaktadır. Çünkü, solunum merkezini büyük oranda baskıladığı halde, serebral korteksi anesteziye sokma özelliği azdır.

Periyodik Solunum. *Periyodik solunum* denilen solunum bozukluğu, bazı hastalık durumlarında görülür. Kişi kısa bir süre için derin soluk alır ve sonra solunum yavaşlar, bazen bir süre için tamamen durur. Döngü böylece devam eder. Periyodik solunumun bir tipi, Şekil 41-11'de gösterildiği gibi, yaklaşık her 40-60 saniye arasında tekrarlayan solunumdaki yavaş artma ve azalmalarla tanımlanan *Cheyne-Stokes solunumudur*.

Cheyne-Stokes Solunumunun Temel Mekanizması. Cheyne-Stokes solunumunun ana sebebi şudur: Bir kişi aşırı miktarda soluduğu zaman, pulmoner kandan çok fazla karbondioksit atar ve aynı zamanda kan oksijenini artırır. Pulmoner kanın beyne ulaşır aşırı ventilasyonu baskılaması için birkaç saniye süre geçer. Bu süre içinde, kişi fazladan birkaç saniye daha aşırı ventilasyon yapar. Bundan dolayı, aşırı ventile edilen kan solunum merkezine ulaştığında solunum merkezinin çok fazla baskılanmasına neden olur. Daha sonra,



Şekil 41-11 Pulmoner kanda P_{CO_2} değişiklikleri (kırmızı çizgi) ve solunum merkezinin sıvılarında gecikmiş P_{CO_2} değişiklikleri (mavi çizgi) ile birlikte bir Cheyne-Stokes solunumu.

döngünün tersi başlar. Yani, alveolde karbondioksit artar ve oksijen azalır. Ardından tekrar, beyin yeni değişikliklere yanıt vermesinden önce birkaç saniye geçer. Beyin, yanıt verdiği zaman, kişi bir kez daha derin nefes alır ve döngü tekrar eder.

Cheyne-Stokes solunumunun esas nedeni herkeste oluşabilir. Ancak, normal koşullarda, bu mekanizma büyük oranda "baskılanmıştır". Yani, kanın ve solunum merkezi kontrol bölgelerinin sıvıları büyük miktarlarda çözünmüş ve kimyasal olarak bağlanmış karbondioksit ile oksijene sahiptir. Dolayısıyla, normal olarak, akciğerler, fazladan karbondioksit oluşturarak veya oksijen azalmasına yol açarak birkaç saniye içinde periyodik solunumun bir sonraki döngüsünü ortaya çıkaramaz. Fakat iki ayrı koşul altında baskılayıcı faktörlerin etkisinin azaldığı ve Cheyne-Stokes solunumunun meydana geldiği düşünülmektedir.

1. *Akciğerlerden beyne kan taşınmasında uzun bir gecikme* olduğu zaman, alveollerde karbondioksit ve oksijendeki değişiklikler normalden saniyeler süresince uzun süre devam eder. Bu koşullar altında, alveollerin ve pulmoner kanın bu gazları depolama kapasitesi aşılar; birkaç saniye sonra periyodik solunum dürtüsü baskın hale gelir ve Cheyne-Stokes solunumu başlar. Bu tip Cheyne Stokes solunumu, sıklıkla *ciddi kalp yetmezliği* olan hastalarda görülür. Çünkü bu hastalarda kan akımı yavaşlamıştır ve bu nedenle, kan gazlarının akciğerlerden beyne taşınması gecikmiştir. Gerçekte, kronik kalp yetmezliği olan hastalarda Cheyne-Stokes solunumu, aylarca bir görünür, bir kaybolur.
2. Cheyne-Stokes solunumunun ikinci bir nedeni, solunum kontrol bölgelerinde *artan negatif geribildirim kazancıdır*. Bunun anlamı, kandaki karbondioksit veya oksijen değişiminin ventilasyonda normale göre daha büyük değişmeye yol açmasıdır. Örneğin, P_{CO_2} 3 mm Hg yükseldiği zaman, ventilasyonda normalde görülen 2-3 kat artış yerine, aynı 3 mm Hg ventilasyonu 10-20 kat artırır. Bu durumda, beynin periyodik solunum için geribildirime olan yatkınlığı, akciğerler ve beyin arasında kan akımında ilave bir gecikme olmadan Cheyne-Stokes solunumunu oluşturacak şekilde kuvvetlenir. Bu tip Cheyne-Stokes solunumu, esasen *beyin hasarı* olan hastalarda görülür. Beyin hasarı, solunum uyarısını birkaç saniye için tamamiyle baskılar; sonra kan karbondioksitindeki artış büyük bir kuvvetle bunu geriye döndürür. Bu tip Cheyne-Stokes solunumu, sıklıkla beyinde işlev bozukluğunun ölümüne doğru gittiğinin habercisidir.

Cheyne-Stokes solunumu süresince, pulmoner ve solunum merkezi P_{CO_2} değişikliklerinin tipik kayıtları, Şekil 41-11'de gösterilmiştir. Pulmoner kan P_{CO_2} değişikliklerinin, solunum nöronlarındaki P_{CO_2} değişikliklerinin önceden etkilendiğine dikkat ediniz. Solunumun derinliği, ventilasyonun meydana geldiği pulmoner kandaki P_{CO_2} ile değil, beyindeki P_{CO_2} ile uyumaktadır.

Uyku Apnesi

Apne terimi spontan solunumun yokluğu demektir. Apneler bazen normal uyku sırasında meydana gelir, fakat *uyku apneli* kişilerde, apne süresi ve sıklığı çok artmıştır. Bu kişilerde her gece 10 saniye veya daha uzun süren apneler 300 ile 500 kere tekrarlar. Uyku apneleri, üst solunum yollarının özellikle farinksin tıkanmasıyla veya merkezi sinir sisteminin solunumsal işlevinin bozulmasıyla meydana gelebilir.

Obstrüktif Uyku Apnesi Üst Solunum Yolu Tıkanması ile Oluşur. Normalde farinks kasları, inspirasyon sırasında akciğerlere hava akımını sağlayan geçişi açık tutar. Uyku sırasında bu kaslar genellikle gevşektir; fakat solunum yolu yeterli hava akımı olacak kadar açık tutulur. Bazı kişilerde, bu kısım özellikle dardır ve uyku sırasında bu kasların gevşemesi farinksin tamamen kapanmasına ve akciğerlere hava geçişinin engellenmesine neden olur.

Uyku apneli kişilerde, uykuya dalmadan hemen sonra, gürültülü *horlama* ve *sıkıntılı solunum* oluşur. Horlama çoğu kez ilerler ve daha gürültülü hale gelir ve solunum daha sonra apne denilen uzun sessiz bir dönemle kesilir. Bu apne dönemleri P_{O_2} 'de anlamlı azalmaya ve P_{CO_2} 'de artmaya neden olur ve bunun sonunda solunum uyarılır. Böylece horlama ve tekrarlanan apne dönemlerini takiben solunum gürültülü ve hıçkırık şeklinde aniden başlar. Apne dönemleri ve sıkıntılı solunum gece süresince yüzlerce kere tekrarlanır ve parçalanmış, rahatsız uyku ile sonuçlanır. Bu nedenle, uyku apneli hastalarda genellikle gün boyunca aşırı *uyuklama* hali görülür. Bu hastalarda ayrıca, sempatik aktivite artışı, kalp hızında artış, pulmoner ve sistemik hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık riskinde önemli oranda artma gibi bozukluklar oluşur.

Obstrüktif uyku apnesi, farinksin yumuşak dokularında yağ birikiminde artma veya boyunda aşırı yağ kütlesi nedeniyle basık farinksli olan yaşlı ve şişman kişilerde çok yaygın olarak meydana gelir. Az sayıda kişide uyku apnesi nazal obstrüksiyon, dilin büyük olması, bademciklerin büyümesi veya inspirasyonda akciğerlere hava akımına direnci artıran belirli damak şekilleri ile ilişkili olabilir. Uyku apnesinde en sık tedavi şekilleri şunlardır; (1) Boğazın arkasındaki fazla yağ dokusunun cerrahi olarak çıkarılması (*uvulopalatofaringoplasti* adı verilen işlem), büyüyen bademciklerin ve lenf bezlerinin çıkarılması veya uyku sırasında daralan hava yolunu havanın geçiş yolundan çıkarmak için trakeada kesi yapılması (trakeostomi) ve (2) *sürekli pozitif hava yolu basıncı ile nazal ventilasyon* (CPAP).

Solunum Kaslarına Gelen Sinirsel Uyarı Geçici Olarak Kaybolduğunda "Merkezi" Uyku Apnesi Meydana Gelir. Uyku apneli az sayıda kişide, solunum kaslarına merkezi sinir sisteminden gelen uyarı geçici olarak kesilir. *Solunumsal nöromusküler yapılardaki anormallikler* veya *merkezi solunum merkezlerindeki hasar* uyku sırasında solunumun kesilmesi-

ne neden olabilen bozukluklardır. Merkezi uyku apneli hastaların istemli ventilasyonları yerinde olmasına rağmen, bu hastaların uyanırken ventilasyonları azalmış olabilir. Solunum bozuklukları genellikle uyku sırasında daha kötüleşir, apnenin sıklığı artar. P_{O_2} azalması ve P_{CO_2} artması kritik bir düzeye ulaşınca solunum uyarılır. Bu geçici solunum düzensizliği uyku kalitesini bozar ve obstrüktif uyku apnesinde olduğu gibi kişi uyandığında kendini dinlenmemiş hisseder.

Birçok hastada, santral uyku apnesinin nedeni bilinmemekle birlikte, solunum düzensizlikleri, beyinde solunum merkezlerini tutan innervasyonlar veya diğer bozukluklar nedeniyle solunum merkezlerinin karbondioksit ve hidrojen iyonlarının uyarıcı etkilerine daha az yanıt vermesinden kaynaklanabilir. Bu hastalar sedatif veya narkotiklerin düşük dozlarına bile aşırı derecede duyarlıdır. Ayrıca bu hastalarda karbondioksitin uyarıcı etkisine solunum merkezlerinin duyarlılığı çok azdır. Solunum merkezlerini uyaran tedaviler bazen faydalı olabilir; fakat genellikle geceleri CPAP'lı ventilasyon gereklidir.

Kaynaklar

- Albert R, Spiro S, Jett J: Comprehensive Respiratory Medicine, Philadelphia, 2002, Mosby.
- Bradley TD, Floras JS: Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences, Lancet 373:82, 2009.
- Datta A, Tipton M: Respiratory responses to cold water immersion: neural pathways, interactions, and clinical consequences awake and asleep, J Appl Physiol 100:2057, 2006.
- Dean JB, Ballantyne D, Cardone DL, et al: Role of gap junctions in CO_2 chemoreception and respiratory control, Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 283:L665, 2002.
- Dempsey JA, McKenzie DC, Haverkamp HC, et al: Update in the understanding of respiratory limitations to exercise performance in fit, active adults, Chest 134:613, 2008.
- Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, et al: Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment, Chest 131:595, 2007.
- Forster HV: Plasticity in the control of breathing following sensory denervation, J Appl Physiol 94:784, 2003.
- Gaultier C, Gallego J: Neural control of breathing: insights from genetic mouse models, J Appl Physiol 104:1522, 2008.
- Gray PA: Transcription factors and the genetic organization of brain stem respiratory neurons, J Appl Physiol 104:1513, 2008.
- Guyenet PG: The 2008 Carl Ludwig Lecture: retrotrapezoid nucleus, CO_2 homeostasis, and breathing automaticity, J Appl Physiol 105:404, 2008.
- Hilaire G, Pasaro R: Genesis and control of the respiratory rhythm in adult mammals, News Physiol Sci 18:23, 2003.
- Horner RL, Bradley TD: Update in sleep and control of ventilation 2008, Am J Respir Crit Care Med 179:528, 2009.
- Morris KF, Baekey DM, Nuding SC, et al: Neural network plasticity in respiratory control, J Appl Physiol 94:1242, 2003.
- Somers VK, White DP, Amin R, et al: J Am Coll Cardiol 52:686, 2008.
- Sharp FR, Bernaudin M: HIF1 and oxygen sensing in the brain, Nat Rev Neurosci 5:437, 2004.
- Thach BT: Some aspects of clinical relevance in the maturation of respiratory control in infants, J Appl Physiol 104:1828, 2008.
- West JB: Pulmonary Physiology-The Essentials, Baltimore, 2003, Lippincott Williams & Wilkins.
- Younes M: Role of respiratory control mechanisms in the pathogenesis of obstructive sleep disorders, J Appl Physiol 105:1389, 2008.
- Young T, Skatrud J, Peppard PE: Risk factors for obstructive sleep apnea in adults, JAMA 291:2013, 2004.

Solunum Yetersizliği—Patofizyolojisi, Tanısı, Oksijen Tedavisi



Solunum sistemi hastalıklarının çoğunun tanı ve tedavisi, büyük ölçüde solunum ve gaz değişiminin temel fizyolojik prensiplerinin anlaşılmasına bağlıdır. Solunum sistemi hastalıklarının

bazıları ventilasyon yetersizliğinden kaynaklanırken, diğerleri pulmoner zardan difüzyon bozukluklarından veya gazların akciğerler ve dokular arasında kanda taşınmasındaki bozukluklardan kaynaklanır. Bu durumların her birinde tedavi, çoğu kez o kadar farklıdır ki, basitçe bir “solunum yetersizliği” tanısı koymak tatmin edici değildir.

Solunum Anormalliklerini İncelemede Kullanılan Faydalı Yöntemler

Daha önceki birkaç bölümde, solunum anormalliklerini araştırmada kullanılan vital kapasite, soluk havası, fonksiyonel rezidüel kapasite, ölü boşluk, fizyolojik şant ve fizyolojik ölü boşluk ölçümleri gibi bir dizi yöntemi tartıştık. Bu rutin ölçümler, klinikte akciğer fizyologlarının kullandığı yöntemlerin ancak bir bölümüdür. Diğer bazı yöntemler bu bölümde tanımlanmıştır.

Kan Gazları ve Kan pH'sının İncelenmesi

Kan PO_2 , PCO_2 ve pH ölçümleri akciğer fonksiyonlarını incelemde kullanılan en önemli testler arasında yer alır. Akut solunum sıkıntısı ya da akut asit-baz dengesi bozukluklarında uygun tedavinin seçilmesi için, bu ölçümlerin hızla yapılması önemlidir. Bu ölçümlerin birkaç dakika içinde ve birkaç damla kanla yapılmasını sağlayan basit ve hızlı yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemler aşağıda belirtilmiştir.

Kan pH'sının Belirlenmesi. Bütün kimya laboratuvarlarında kan pH'sı, cam pH elektrodu kullanılarak ölçülür. Bu amaçla, minyatür cam elektrodlar kullanılır. Cam

elektrota oluşan voltaj pH'nın doğrudan ölçümüdür ve bu genellikle ya bir voltmetrede okunur ya da bir kağıt üzerine kaydedilir.

Kan CO_2 'sinin Belirlenmesi. Cam elektrotlu bir pH metre aşağıda açıklanan şekilde kan CO_2 değerini belirlemede de kullanılabilir: Zayıf bikarbonat çözeltisi CO_2 'ye maruz bırakıldığı zaman bir denge oluşuncaya kadar karbondioksit sıvıda erir. Bu denge durumunda çözeltinin pH'sı Bölüm 30'da açıklanan Henderson-Hasselbalch eşitliğine göre, eriyikteki CO_2 ve bikarbonat iyon konsantrasyonlarının bir fonksiyonudur. Buna göre:

$$pH = 6,1 + \log \frac{HCO_3^-}{CO_2}$$

Kan CO_2 'sini ölçmek için cam elektrot kullanıldığında, kullanılacak olan minyatür cam elektrodun etrafı ince plastik bir zar ile sarılır ve elektrot ile plastik zar arasındaki boşluğa da konsantrasyonu bilinen bir sodyum bikarbonat eriyiği konur. Daha sonra, plastik zarın dış yüzeyinin, CO_2 düzeyi ölçülecek olan kan ile temas etmesi sağlanır. Bu durumda kanda bulunan karbondioksit, karbondioksitin difüze olmasına izin veren zardan bikarbonat eriyiğine doğru difüze olur. Bu ölçümün yapılabilmesi için sadece bir veya birkaç damla kan gereklidir. Daha sonra pH cam elektrotla ölçülür ve yukarıdaki formül kullanılarak CO_2 hesaplanır.

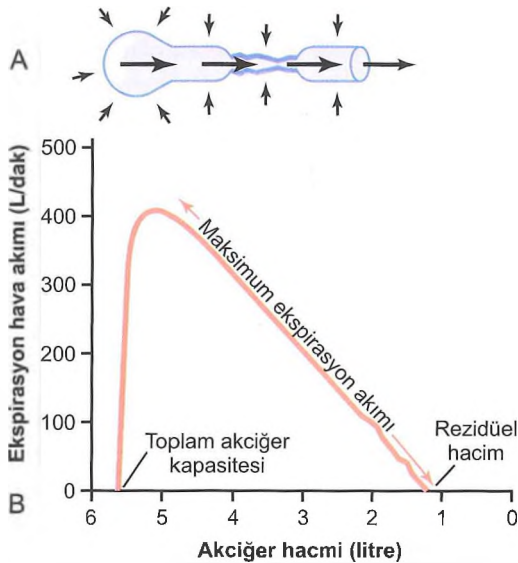
Kan PO_2 'sinin Belirlenmesi. Bir sıvıdaki oksijen konsantrasyonu *polarografi* tekniği ile ölçülebilir. Elektrik akımı, küçük bir negatif elektrot ile çözelti arasından geçer. Eğer elektrottaki voltaj, çözeltideki voltajdan -0,6 volttan daha fazla ise, oksijen elektrodun üzerinde toplanacaktır. Ayrıca elektrottan geçen akımın hızı oksijen konsantrasyonu ile (ve dolayısıyla PO_2 ile de) doğru orantılıdır. Pratikte yüzeyi yaklaşık 1 mm² olan negatif platin elektrot kullanılır. Elektrot, oksijenin difüzyonuna izin veren, fakat elektrodu “olumsuz etkileyebilecek” protein ve diğer maddelerin difüzyonunu engelleyen ince bir plastik zarla kandan ayrılmıştır.

Genellikle pH, CO₂ ve Po₂ ölçümü yapan aletler aynı cihaz içine yerleştirilmiştir ve bütün bu ölçümler bir dakika gibi kısa bir zamanda tek bir damla kan örneğinde yapılabilir. Böylece, kan gazları ve pH'daki değişimler hasta başında neredeyse her an izlenebilir.

Maksimum Ekspirasyon Akımının Ölçülmesi

Birçok solunum sistemi hastalığında, özellikle astımda, ekspirasyon sırasında daha fazla olmak üzere hava akımına karşı direnç çok artar ve bazen çok fazla solunum güçlüğüne sebep olur. Bu, aşağıdaki gibi tanımlanabilen *maksimum ekspirasyon akımı* kavramını gündeme getirir. Kişi zorlu bir ekspirasyon yaptığı zaman, ekspirasyon hava akımı, çok fazla ilave güçle bile artırılmayacak bir maksimuma erişir. Bu, maksimum ekspirasyon akımıdır. Maksimum ekspirasyon akımı, akciğerler büyük bir hacimde hava ile dolu olduğu zaman, akciğerlerin hemen hemen boş olduğu duruma kıyasla çok daha büyüktür. Bu ilkeler Şekil 42-1 incelendiğinde anlaşılabilir.

Şekil 42-1A, göğüs kafesinin sıkışmasıyla alveollerin dışına ve hava yollarına uygulanan basıncın etkisini göstermektedir. Oklar, alveol ve bronşiyollerin her ikisine de dıştan aynı basıncın uygulandığını işaret etmektedir. Bu basınç sadece havanın alveollerden bronşiyollere itilmesine değil, aynı zamanda bronşiyollerin kollabe olmasına da yöneliktir, bu da havanın dışa doğru hareketine engel olur. Bronşiyoller hemen tamamen kollabe olduğunda, ekspirasyonun daha fazla zorlanması, alveol basıncını daha fazla artırabilir, fakat aynı zamanda bronşiyollerin kollapsını ve hava direncini de eşit miktarda artırır; böylece akımda daha fazla artışa engel olur. Sonuç olarak,



Şekil 42-1 A, Maksimum zorlu ekspirasyon esnasında solunum yollarının kollapsı ekspirasyon akım hızını kısıtlayan bir etkidir. B, Akciğer hacminin maksimum ekspirasyon hava akımına etkisi. Akciğer hacmi azalırken maksimum ekspirasyon hava akımının azaldığı gösterilmektedir.

ekspirasyon gücünün kritik bir değerinden sonra maksimum ekspirasyon akımına erişilmiş olur.

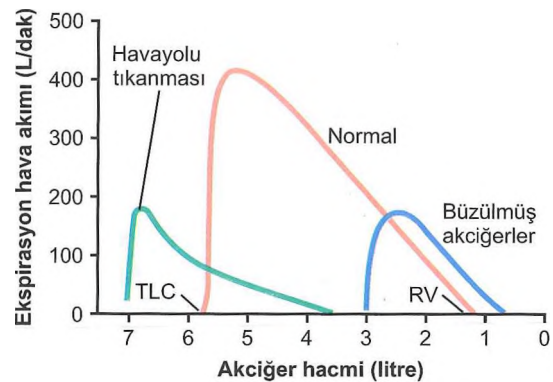
Şekil 42-1B, akciğer kollapsının (ve dolayısıyla bronşiyol kollapsının da) farklı evrelerinin maksimum ekspirasyon akımına etkisini göstermektedir. Eğrinin bu bölümünde, tüm akciğer hacimlerindeki maksimum ekspirasyon akımı verilmiştir. Bu eğrinin kaydı için sağlıklı bir kişi mümkün olduğunca fazla havayı içine aldıktan sonra daha fazla hava çıkaramayacağı noktaya kadar güçlü bir ekspirasyon yapar. Kişinin hızla 400 L/dak'dan fazla bir *maksimum ekspirasyon hava akımına* eriştiğine dikkat ediniz. Bundan sonra kişi ne kadar zorlasa da erişebileceği maksimum akım sabit kalır.

Akciğer hacmi küçüldükçe, maksimum ekspirasyon akım hızının da azaldığına dikkat ediniz. Bunun başlıca nedeni genişlemiş akciğerde bronş ve bronşiyollerin dıştan akciğer dokularının esnek elemanları tarafından çekilerek kısmen açık tutulmasıdır. Oysa akciğerler küçüldüğünde bu yapılar gevşer, bronş ve bronşiyoller dış basıncın etkisinde daha kolay kollabe olurlar, bu da giderek maksimum ekspirasyon akımını azaltır.

Maksimum Ekspirasyon Akım-Hacim Eğrisi Anormallikleri.

Şekil 42-2, normal maksimum ekspirasyon akım-hacim eğrisini ve beraberinde iki tip akciğer hastalığında: büzülmüş akciğerler ve havayollarının kısmen tıkanmasında elde edilen akım-hacim eğrisini göstermektedir. *Büzülmüş akciğerde*, hem toplam akciğer kapasitesinin (TLC) hem de rezidüel hacmin (RV) azaldığına dikkat ediniz. Ayrıca akciğer normal maksimum hacme genişleyemediğinden en zorlu ekspirasyonda bile maksimum ekspirasyon akımı normal eğriye eşit bir yükselme gösteremez. *Büzülmüş akciğer* hastalıkları *tüberküloz* ve *silikoz* gibi akciğerin fibrotik hastalıklarını ve *kifoz*, *skolyoz* ve *fibrotik plörezi* gibi göğüs kafesini daraltan hastalıkları kapsar.

Hava yollarının tıkanması ile birlikte olan hastalıklarda, hava yollarının kapanma eğilimi ekspirasyon yapmak için göğüste ihtiyaç duyulan ekstra pozitif basınçla



Şekil 42-2 İki solunum anormalliğinin (büzülmüş akciğerler ve solunum yolları tıkanıklığı) maksimum ekspirasyon akım-hacim eğrisine etkisi. TLC, toplam akciğer kapasitesi, RV, rezidüel hacim.

büyük ölçüde artırıldığı için genellikle ekspirasyon yapmak inspirasyon yapmaktan çok daha zordur. Bunun aksine, inspirasyonda meydana gelen negatif plevra basıncı hava yollarını “açıcı” bir etki yaptığından, aynı zamanda alveolleri de genişletir. Bu nedenle, hava kolayca akciğere girer fakat orada hapsedilir. Aylar ya da yıllar süren bir dönem içinde, bu etki Şekil 42-2’de yeşil eğride gösterildiği gibi hem TLC’yi hem de RV’yi artırır. Ayrıca hava yollarının kapanması ve onların normal hava yollarından daha kolay kollabe olması nedeniyle maksimum ekspirasyon akım hızı çok azalır.

Ciddi hava yolu tıkanmasına neden olan klasik hastalık *astumdur*. *Amfizemin* bazı evrelerinde de ciddi havayolu tıkanması görülür.

Zorlu Ekspirasyon Vital Kapasitesi ve Zorlu Ekspirasyon Hacmi

Çok yararlı, aynı zamanda çok basit diğer bir klinik akciğer testi de bir spirometre ile *zorlu ekspirasyon vital kapasitesinin* (FVC) kaydıdır. Şekil 42-3A’da akciğeri normal olan bir kişiden, Şekil 42-3B’de kısmi havayolu tıkanması olan bir kişiden alınan kayıtlar görülmektedir. FVC’yi ölçerken, kişi ilk olarak toplam akciğer kapasitesine kadar maksimum bir inspirasyon yapar, sonra da spirometreye maksimum ekspirasyon çabası ile olabildiğince hızlı ve tüm havayı verecek şekilde bir ekspirasyon yapar. Şekilde de gösterildiği gibi zamana karşı kaydedilen eğrinin aşağı inen kolunun tamamı, FVC’yi göstermektedir.

Şimdi (1) normal akciğerler ve (2) *kısmi* havayolu tıkanmasından elde edilen iki kayıt arasındaki farkı inceleyelim. FVC’lerin toplam hacim değişimleri çok farklı değildir. Bu, iki kişinin temel akciğer hacimlerinde orta derecede farklar olduğunu gösterir. Bununla birlikte, *bu*

kişilerin her bir saniyede özellikle ilk saniyede ekspirasyonla çıkarabildikleri hava miktarında büyük bir farklılık vardır. Bu nedenle, birinci saniyede kaydedilen zorlu ekspirasyon hacimleri (FEV_1) normal ile karşılaştırılır. Normal kişide (Bkz. Şekil 42-3A), birinci saniyede çıkarılan FVC’nin toplam FVC’ye oranı (FEV_1/FVC) yüzde 80 kadardır. Bununla birlikte, Şekil 42-3B’de havayolu tıkanması olan kişide bu değer yüzde 47’ye inmiştir. Ciddi havayolu tıkanmasının görüldüğü akut astımda bu değer yüzde 20’den daha aşağı düşebilir.

Özgül Pulmoner Anormalliklerin Patofizyolojisi

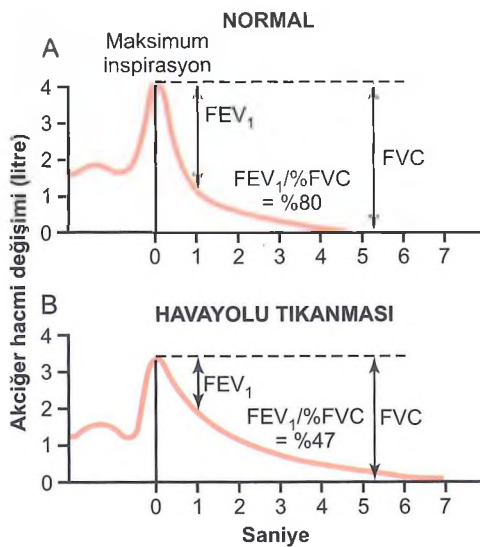
Kronik Pulmoner Amfizem

Pulmoner amfizem terimi akciğerlerde fazla hava anlamına gelir. Bununla birlikte, bu terim genellikle uzun yıllar sigara içmeye bağlı olarak akciğerlerin karmaşık tıkaçıcı ve hasar verici süreçlerini tanımlamak için kullanılır. Bu durum aşağıda sıralanan, akciğerlerdeki ana patofizyolojik değişikliklerden kaynaklanır:

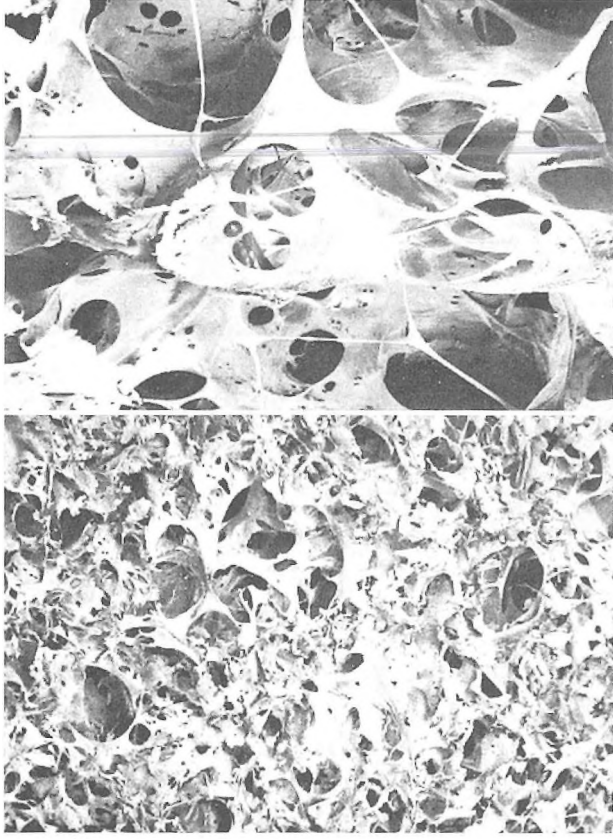
1. Bronş ve bronşiyolleri irite eden duman ya da başka maddelerin inhalasyonu ile gelişen *kronik enfeksiyon*. Kronik enfeksiyon havayollarının normal koruyucu mekanizmalarını ciddi şekilde bozar. Buna nikotinin etkisiyle solunum epiteli silyalarının kısmen paraliye olması da dahildir. Sonuç olarak, müküs solunum yollarından kolayca atılamaz. Ayrıca, aşırı müküs salgılanmasının uyarılması durumu daha da kötüleştirir. Aynı zamanda, alveol makrofajlarının inhibisyonu da enfeksiyonla savaşta bu hücrelerin etkinliklerini azaltır.
2. Enfeksiyon, aşırı müküs ve bronşiyol epitelinin inflamatuvar ödemi birlikte birçok küçük havayollarının *kronik tıkanmasına* neden olur.
3. Havayollarının tıkanması, özellikle ekspirasyonu zorlaştırarak *alveollerde havanın hapsolmesine* ve alveollerin aşırı gerilmesine yol açar. Bu durum akciğer enfeksiyonu ile birleştiğinde *alveol duvarlarında yüzde 50-80’e varan belirgin hasara* neden olur. Bu nedenle, amfizemli bir akciğerin son durumu Şekil 42-4 (üstte) ve 42-5’de gösterilmiştir.

Kronik amfizemin fizyolojik etkileri, hastalığın ciddiyetine ve akciğerin parankim hasarına karşı bronşiyoldeki tıkanmanın görece derecesine bağlı olarak değişkendir. Çeşitli anormallikler arasında aşağıdakiler sıralanabilir:

1. Bronşiyollerin tıkanması *hava yolu direncini* artırır ve solunum işinde büyük artışa sebep olur. Kişinin ekspirasyon sırasında bronşiyoller boyunca havayı hareket ettirmesi özellikle zorlaşır. Çünkü ekspirasyonda akciğerin dışındaki basınç sadece alveolleri değil aynı zamanda bronşiyolleri de sıkıştırır, ekspirasyon sırasında bronşiyollerin direncinde daha fazla artışa yol açar.



Şekil 42-3 Zorlu vital kapasite manevrası sırasındaki kayıtlar: A, Sağlıklı bir kişide ve B, kısmi havayolu tıkanması olan kişide (Hacim skalasındaki “sıfır” rezidüel hacimdir).



Şekil 42-4 Amfizemli akciğerin (üstteki şekil) normal akciğer ile (alttaki resim) karşılaştırılması. Amfizemde aşırı alveol hasarı gösterilmiştir. (The Medical College of Wisconsin, Department of Anatomy, Patricia Delaney'in izniyle kullanılmıştır).

2. Alveol duvarlarındaki belirgin kayıp, akciğerlerin *diffüzyon kapasitesini* önemli ölçüde azaltarak, akciğerlerin kanı oksijenlendirme ve karbondioksidi uzaklaştırma yeteneğini azaltır.
3. Akciğerin bazı kısımlarında tıkalıcı süreç diğer kısımlardan daha ileri derecededir. Böylece, akciğerin bazı kısımları daha iyi ventile edilirken bazı bölümlerinde ventilasyon zayıftır. Bu sıklıkla *aşırı derecede*

de anormal ventilasyon-perfüzyon oranlarına neden olur. Bazı kısımlarda çok düşük V_a/Q ile (*fizyolojik şant*) kanın gaz değişimi zayıflarken diğer kısımlarda çok yüksek V_a/Q (*fizyolojik ölü boşluk*), ventilasyonun boşa gitmesine neden olur. Her iki etki aynı akciğerlerde gerçekleşir.

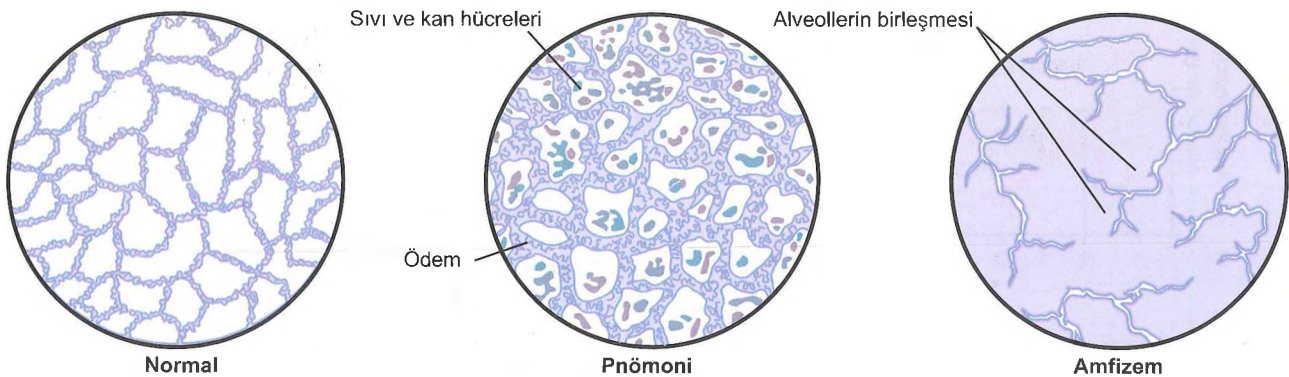
4. Alveol duvarlarının büyük bölümünün kaybı aynı zamanda içinden kan geçen pulmoner kapillerlerin sayısını da azaltır. Sonuç olarak, pulmoner damar direnci sıklıkla belirgin olarak artarak *pulmoner hipertansiyona* neden olur. Bu da sağ kalbin aşırı yüklenmesine ve sıklıkla sağ kalp yetmezliğine yol açar.

Kronik amfizem genellikle uzun yıllar içinde yavaş ilerler. Birçok alveolün hipoventilasyonu ve alveol duvarlarının kaybindan dolayı kişide hem hipoksi hem de hiperkapni gelişir. Bütün bu etkilerin net sonucu, sigara içmek uğruna ödenen yüksek bir ceza olarak ağır ve uzun süreli *hava açlığının* yıllarca devam ederek hipoksi ve hiperkapni ile ölüme götürmesidir.

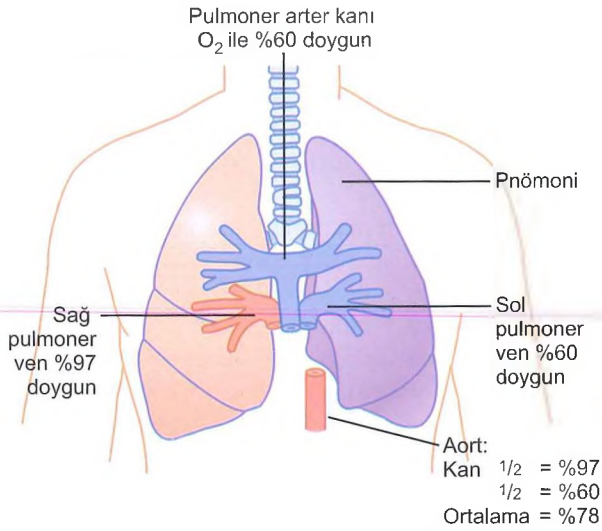
Pnömoni

Pnömoni terimi, Şekil 42-5'de gösterildiği gibi, bazı ya da tüm alveollerin sıvı ve kan hücreleriyle dolduğu akciğerin inflamatuvar durumunu tanımlar. Pnömoninin en yaygın tipi *bakteriyel pnömonidir*. En sık *pnömokoklar* nedeniyle ortaya çıkar. Hastalık alveollerde enfeksiyonla başlar; pulmoner zar iltihaplı ve büyük ölçüde geçirgen hale gelerek sıvı hatta eritrosit ve lökositlerin kandan alveollere sızmasına neden olur. Böylece, enfekte alveol giderek sıvı ve hücrelerle dolar ve bakteri veya virüslerin alveolden alveole geçmesiyle enfeksiyon yayılır. Sonuçta, akciğerlerin geniş bir alanı, bazen bütün loblar, hatta bir akciğerin tümünün sıvı ve hücre artıkları ile dolduğunu ifade eden "konsolide" hale gelir.

Pnömonide akciğerlerin gaz değişim işlevleri hastalığın farklı evrelerinde azalır. Erken evrelerde pnömoni süreci yalnızca bir akciğerle sınırlı olup, akciğer kan akımı normal olarak devam ederken alveol ventilasyonunda azalmaya sebebiyet verebilir. Bu durum akciğerde iki önemli anormallığe sebep olur; (1) solunum zarının toplam işlevsel yüzey alanında azalma ve (2) ventilasyon-



Şekil 42.5 Pnömoni ve amfizemde akciğerin alveol değişiklikleri.



Şekil 42.6 Pnömoninin pulmoner arter, sağ ve sol pulmoner ven ile aorttaki yüzde oksijen doygunluğuna etkisi.

perfüzyon oranında düşme. Her iki etki *hipoksemi* (kanda oksijen azlığı) ve *hiperkapniye* (kanda karbondioksit artışı) yol açar.

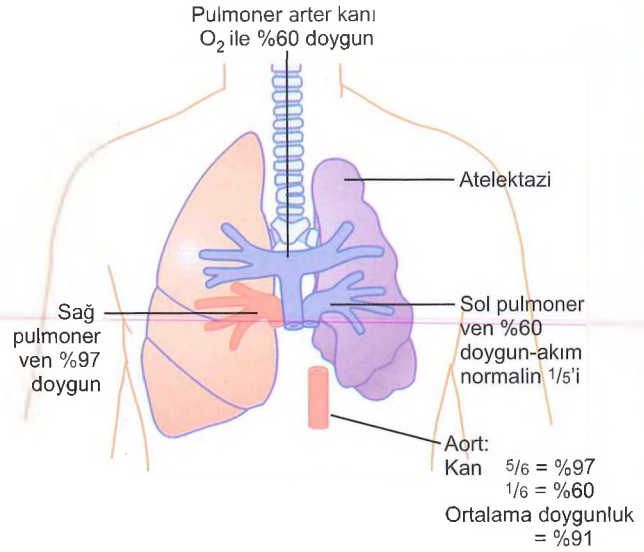
Şekil 42-6 pnömonide azalmış ventilasyon-perfüzyon oranının etkilerini göstermektedir. Kan havalandıran akciğerden geçerken oksijen ile yüzde 97 oranında doygunluğa ulaşırken, havalanmayan akciğerde yaklaşık yüzde 60 doygunlukta kalır. Bu nedenle, sol kalbin aorta pompaladığı kanın ortalama doygunluğu yaklaşık yüzde 78 ile normalin çok altında olur.

Atelektazi

Atelektazi alveollerin kollapsı anlamına gelir. Bir akciğerin bazı bölgelerinde veya tümünde meydana gelebilir. Genellikle iki nedenden kaynaklanır (1) hava yolunun tümüyle tıkanması ve (2) alveolleri kaplayan sıvıda sürtaktan eksikliği.

Hava Yolu Tıkanması Akciğer Kollapsına Neden Olur. Hava yolu tıkanması tipindeki atelektazi (1) çok sayıda küçük bronşun müküs ile blokajı ya da (2) bir ana bronşun geniş bir müküs tıkaçı veya tümör gibi katı bir madde ile tıkanması sonucu ortaya çıkar. Tıkanmanın gerisinde hapsedilen hava, pulmoner kapillerlerde akan kan tarafından dakikalar veya saatler içinde emilir. Eğer akciğer dokusu yeterince esnek ise, bu alveollerin kolayca kollapsına yol açar. Bununla birlikte, eğer akciğer fibröz dokudan dolayı sertleşmişse kollabe olamaz, alveollerdeki havanın emilimi alveol içinde çok negatif bir basınç oluşturur. Öyle ki, sıvı pulmoner kapillerlerden alveollerin içine çekilir, bu da alveolün tamamen ödem sıvısıyla dolmasına neden olur. *Akciğerin yaygın kollapsı* olarak adlandırılan bu durum, hemen hemen daima bir akciğerin tümü atelektaziye uğradığı zaman görülür.

Bir akciğerin tümünün *yaygın kollapsının* (atelektazi) pulmoner işlevlere etkisi Şekil 42-7'de gösterilmiştir.



Şekil 42.7 Atelektazinin aorttaki kanın oksijen doygunluğuna etkisi.

Akciğer dokusunun kollapsı yalnız alveollerin kapanmasına neden olmaz, aynı zamanda kollabe akciğerin pulmoner damarlarında *kan akımına direnci* artırır. Bu direnç artması kısmen kollapsın kendisinden kaynaklanmaktadır. Çünkü, akciğerin hacmi küçüldükçe damarların üzerinde baskıya ve katlanmalara neden olur. Ek olarak kollabe alveollerdeki hipoksi, Bölüm 38'de açıklandığı gibi vazokonstriksiyonu daha da artırır.

Damar konstriksiyonu nedeniyle, atelektatik akciğerde kan akımı büyük ölçüde azalır. Neyse ki kanın büyük bir kısmı havalandıran akciğere kaydığından gaz değişimi bozulmadan devam eder. Şekil 42-7'de gösterilen durumda kanın 5/6'sı havalandıran akciğerden geçerken yalnızca 1/6'sı havalanmayan akciğerden geçer. Sonuç olarak, ventilasyon-perfüzyon oranı orta düzeyde değişir, böylece bir akciğerin tümünde ventilasyonun tam kaybına rağmen aort kanında oksijen doygunluğu hafif derecede azalır.

Akciğer Kollapsının Bir Nedeni Olarak "Südfaktan" Eksikliği. Alveollerde südfaktanın salgılanması ve işlevi Bölüm 37'de tartışılmıştır. Südfaktanın özel alveol epitel hücreleri tarafından alveollerin iç yüzeyini kaplayan sıvıya salgılandığına işaret edilmiştir. Südfaktan alveollerin yüzey gerimini 2-10 kat azaltarak alveol kollapsını önlemede önemli bir rol oynar. Bununla birlikte, çoğunlukla yeni doğan prematüre bebeklerde görülen *hiyalin zar hastalığı* (*sıkıntılı solunum sendromu* da denir) gibi bazı durumlarda alveoller tarafından salgılanan südfaktan miktarı alveol sıvısının yüzey gerimini normalin birkaç katına çıkaracak şekilde azalır. Bu durum bu bebeklerin akciğerlerinin kollabe olmaya veya sıvı ile dolmaya ciddi bir yatkınlık kazanmalarına neden olur. Bölüm 37'de açıklandığı gibi, bu bebeklerin çoğu akciğerlerinin büyük kısımları atelektaziye uğradığı için boğularak ölürlür.

Astım- Bronşiyollerdeki Düz Kasların Spazmodik Kasılması

Astım bronşiyollerdeki düz kasların spastik kasılmasıyla karakterizedir. Bu durum, bronşiyollerin kısmen tıkanmasına ve solunumun aşırı derecede zorlaşmasına neden olur. İnsanlarda yüzde 3-5 oranında yaşamın herhangi bir döneminde meydana gelir.

Astımın genel nedeni bronşiyollerin havadaki yabancı maddelere karşı kontraktıl aşırı duyarlılığıdır. Astım, otuz yaşından daha genç hastaların yaklaşık yüzde 70'inde alerjik aşırı duyarlıktan özellikle bitki polenlerine duyarlıktan kaynaklanır. Daha yaşlı insanlarda ise sebebi hemen hemen her zaman havada bulunan alerjik olmayan iritanlara, örneğin dumandaki iritanlara karşı aşırı duyarlılıktır.

Astımın alerjik tipinde meydana gelen alerjik reaksiyonların şöyle geliştiği düşünülmektedir: Tipik alerjik kişi anormal düzeyde IgE antikorlu oluşturma eğilimindedir ve bu antikorlar Bölüm 34'de açıklandığı gibi özgül antijenleri ile reaksiyona girdiği zaman alerjik reaksiyonlara sebep olur. Astımda, bu antikorlar başlıca bronşiyoller ve küçük bronşlarla yakın ilişki gösteren akciğer interstisyumundaki *mast hücrelerine tutunurlar*. Astımlı kişi duyarlı olduğu poleni (buna karşı IgE antikorları geliştirmiştir) solunum yolu ile aldığı zaman polen mast hücrelerine tutunmuş antikorlarla reaksiyona girer ve mast hücrelerinden birçok farklı madde serbestlenmesine neden olur. Bunlar arasında (a) *histamin*, (b) *anafilaksin*in yavaş reaksiyon veren maddesi (bu madde lökotriyenlerin bir karışımıdır), (c) *eozinofilik kemotaktik faktör* ve (d) *bradikinin* bulunur. Bütün bu faktörlerin birlikte etkisi, özellikle anafilaksin yavaş reaksiyon veren maddesinin etkisi, (1) küçük bronşiyollerin çepesinde yerleşik ödemin yanı sıra bronşiyollerin lümenine koyu bir müküs salgılatmak ve (2) bronşiyollerin düz kaslarında spazm oluşturmaktır. Böylece solunum yollarının direnci çok artar.

Bu bölümde daha önce tartışıldığı gibi, astımda bronşiyollerin çapı ekspirasyon sırasında inspirasyona göre daha fazla küçülür. Bunun nedeni, ekspirasyon sırasında bronşiyollerin dış yüzünde oluşan basıya bağlı ortaya çıkan bronşiyol kollapsıdır. Astımlı akciğerin bronşiyolleri zaten kısmen kapalı olduğundan, dış basınçtan kaynaklanan ilave tıkanma özellikle ekspirasyon sırasında ciddi bir tıkanma oluşturur. Yani, astımlı kişi çoğu kez oldukça yeterli rahat inspirasyon yapabilir fakat ekspirasyonda büyük güçlüklerle karşılaşır. Klinik ölçümler, (1) maksimum ekspirasyon hızının çok azaldığını ve (2) zamanlı ekspirasyon hacminin azaldığını gösterir. Bu durum, bu bölümde daha sonra inceleneceği gibi dispne veya "hava açlığı" ile sonuçlanır.

Ekspirasyonda havayı dışarıya çıkartmak zor olduğu için özellikle akut astım atakları sırasında *fonksiyonel rezidüel kapasite* ve akciğerin *rezidüel hacmi* çok artar. Yıllar sonra göğüs kafesi kalıcı olarak genişler, "fıçı göğüs" gelişir ve hem fonksiyonel rezidüel kapasite hem de rezidüel hacim kalıcı olarak artar.

Tüberküloz

Tüberkülozda, tüberküloz basili akciğerlerde kendine özgü bir doku reaksiyonuna neden olur. Bu reaksiyonda (1) enfekte bölgeye makrofajların yayılımı ve (2) *tüberküloz* oluşturmak için lezyonun etrafında fibröz doku tarafından "duvar örme" olayı yer almaktadır. Bu duvar örme süreci, akciğerlerde tüberküloz basilinin daha fazla yayılmasını sınırlamaya yardım eder ve bu nedenle enfeksiyonun genişlemesine karşı koruyucu sürecin bir parçasını oluşturur. Bununla birlikte, tüberküloz gelişen kişilerin yüzde 3 kadarında, eğer tedavi edilmezlerse duvar örme süreci başarısız olur ve tüberküloz basili tüm akciğere yayılır, çoğu kez büyük apse kavitelerinin oluşumu ile akciğer dokusunun ileri derecede harabiyetine neden olur.

Böylece, tüberkülozun ileri evreleri akciğerin birçok alanında fibröz doku gelişimi ile karakterize olduğu gibi işlevsel akciğer dokusunun toplam miktarı azalmıştır. Bu etkilerle bağlı olarak (1) pulmoner ventilasyon için solunum kaslarının "*iş*"i artar, *vital kapasite* ve *solunum kapasitesi düşer*; (2) *toplam solunum zarının yüzey alanı azalır* ve *solunum zarının kalınlığı artar*. Bu durum *pulmoner difüzyon kapasitesinin giderek azalmasına* neden olur ve (3) akciğerlerdeki *anormal ventilasyon-perfüzyon oranı* oksijen ve karbondioksitin pulmoner difüzyon kapasitesini daha da azaltır.

Hipoksi ve Oksijen Tedavisi

Bu bölümde son birkaç bölümünde tartıştığımız koşulların hemen hepsi tüm vücutta ciddi derecelerde hücrel hipoksiye neden olabilir. Bazen, oksijen tedavisi büyük değer taşıırken bazen orta derecede değere sahiptir, bazı zamanlarda ise neredeyse hiç değeri yoktur. Bu nedenle, hipoksinin farklı tiplerini ayırt etmek önemlidir; bu durumda oksijen tedavisinin fizyolojik ilkelerini tartışabiliriz. Hipoksi nedenlerinin tanımlayıcı sınıflaması şöyledir:

1. Dış nedenlere bağlı olarak akciğerlerdeki kanın yetersiz oksijenlenmesi
 - a. Atmosferde oksijen eksikliği
 - b. Hipoventilasyon (kas-sinir bozuklukları)
2. Akciğer hastalığı
 - a. Hava yolu direncinin artması ya da akciğer kompliyansının azalmasına bağlı hipoventilasyon
 - b. Alveol ventilasyon-perfüzyon oranı anormallliği (artmış fizyolojik ölü boşluk veya artmış şant dahil)
 - c. Solunum zarında difüzyonun azalması
3. Ven-arter şantları ("sağdan sola" kalp şantları)
4. Kan ile dokulara oksijen taşınmasında yetersizlik
 - a. Anemi veya hemoglobinin anormallliği
 - b. Genel dolaşım yetersizliği

- c. Yerel dolaşım yetersizliği (perifer, serebral, koroner damarları)
 - d. Doku ödemi
5. Dokuların oksijeni kullanma yeteneğindeki yetersizlik
- a. Hücrede oksidasyon enzimlerinin bloke edilmesi
 - b. Toksisite, vitamin yetersizliği veya diğer faktörlerle bağlı olarak oksijen kullanımında hücresel metabolizma kapasitesinin azalması.

Hipoksi tiplerinin bu sınıflaması bölümde daha önce tartışılanlarla anlaşılabilir. Sınıflamadaki hipoksi tiplerinden sadece biri daha fazla açıklamayı gerektirir; bu da vücudun doku hücrelerinin oksijeni kullanabilme yeteneğindeki eksiklikten kaynaklanan hipoksidir.

Dokuda Oksijen Kullanım Yetersizliği. Dokuların oksijen kullanımındaki yetersizliğin klasik nedeni *siyanür zehirlenmesidir*. Bu zehirlenmede *sitokrom oksidaz* enziminin etkisi siyanürle tamamen bloke olur. Öyle ki bol miktarda oksijen bulunsun bile doku bunu kullanamaz. Bazı *doku hücresel oksidatif enzimlerinin* ya da doku oksidatif sistemindeki diğer unsurların yetersizliği de bu tip hipoksiye yol açabilir. Bunun özel bir örneği *beriberi* hastalığında görülür. Bu hastalıkta dokuda oksijenin kullanılmasında birkaç önemli aşama ve karbondioksit oluşumu *B vitamini yetersizliği* nedeniyle bozulmuştur.

Hipoksinin Vücuttaki Etkileri. Hipoksi yeteri kadar ciddiye vücut genelinde hücrelerin ölümüne neden olabilir. Fakat daha hafif dereceleri de başlıca (1) bazen komayla sonuçlanabilen mental aktivitede baskılanmaya ve (2) kasların iş kapasitesinde azalmaya neden olur. Bu etkiler özellikle Bölüm 43'te yüksek irtifa fizyolojisiyle ilişkili olarak tartışılmıştır.

Farklı Hipoksi Tiplerinde Oksijen Tedavisi

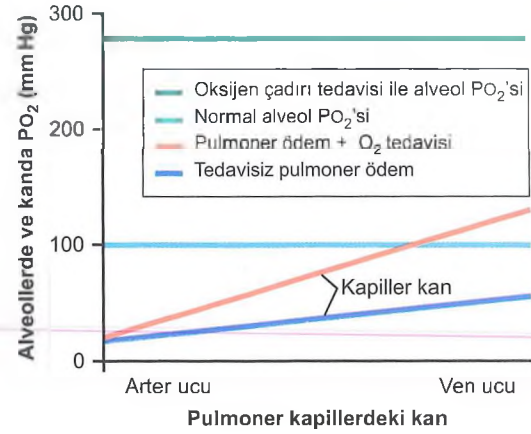
Oksijen tedavisi (1) hastanın başının oksijenle takviye edilmiş hava içeren bir "çadır"ı yerleştirilmesiyle, (2) hastanın bir maske aracılığı ile ya saf oksijen ya da yüksek konsantrasyonda oksijen solumasına imkan verilmesiyle veya (3) bir intranasal tüp yardımıyla oksijen verilmesiyle uygulanabilir.

Farklı hipoksi tiplerinin temel fizyolojik prensiplerini hatırlayarak, oksijen tedavisinin ne zaman değerli olacağına ve eğer öyle ise ne kadar etkili olacağına kolayca karar verilebilir.

Atmosfer kaynaklı hipoksidede oksijen tedavisi, solunum havasında düşük olan oksijen düzeyini tamamen düzeltebilir ve bu nedenle yüzde 100 etkin tedavi sağlar.

Hipoventilasyon hipoksisinde, yüzde 100 oksijen soluyan bir kişi normal hava solumasına kıyasla her solukta beş katı oksijeni alveollerine alabilir. Bu nedenle, bu durumda oksijen tedavisi son derece faydalı olabilir. (Bununla birlikte, hipoventilasyondan kaynaklandığı halde kandaki yüksek karbondioksit için fayda sağlamaz).

Alveol zarındaki difüzyon bozukluğundan kaynaklanan hipoksidede, hipoventilasyon hipoksisine benzer sonuç gelişir. Çünkü oksijen tedavisi, akciğer alveollerinde nor-



Şekil 42.8 Oksijen çadırı tedavisi uygulanan ve uygulanmayan pulmoner ödemde oksijenin pulmoner kapiller kana emilimi.

mal değeri yaklaşık 100 mm Hg olan PO₂'yi 600 mm Hg gibi yüksek bir düzeye çıkartır. Bu, alveollerle kan arasındaki oksijenin difüzyonu için gerekli olan oksijen basınç farkını normal değeri olan 60 mm Hg'dan, yüzde 800'den daha fazla bir artış ile 560 mm Hg'ya kadar yükseltir. Difüzyon hipoksisinde oksijen tedavisinin bu oldukça faydalı etkisi Şekil 42-8'de gösterilmiştir. Akciğer ödemi olan bu hastada pulmoner kan, oksijen tedavisi uygulanmayan duruma göre üç-dört kat daha hızlı oksijen almaktadır.

Anemi, oksijenin anormal hemoglobinle taşınması, dolaşım yetersizliği ya da fizyolojik şantın neden olduğu hipoksidede, oksijen tedavisinin etkisi çok azdır, çünkü alveollerde normal oksijen zaten mevcuttur. Problem akciğerlerden dokulara oksijeni taşıyan mekanizmalardan birinin veya daha fazlasının yetersizliğidir. Buna rağmen, alveolde oksijen en üst düzeyine artırıldığında, hemoglobinle taşınan oksijen çok zor değişse de, kanda yüzde 7-30 kadar küçük miktar ilave oksijen *erimiş durumda taşınabilir*. Bu küçük miktardaki ek oksijen yaşamla ölüm arasındaki farkı belirleyebilir.

Dokularda oksijen kullanma yetersizliğinden kaynaklanan farklı hipoksi tiplerinde, ne oksijenin akciğer tarafından tutulması ne de dokulara taşınmasında anormallik vardır. Bunun yerine, doku metabolik enzim sisteminin kendisine ulaşan oksijeni kullanması yetersizdir. Bu nedenle, oksijen tedavisi kayda değer bir fayda sağlamaz.

Siyanoz

Siyanoz terimi derinin mavimsi bir renk alması anlamına gelir ve nedeni deri damarlarında, özellikle kapillerlerde aşırı deoksijene hemoglobin miktarının bulunmasıdır. Siyanozda derinin mavimsi olmasının nedeni deoksijene hemoglobinin yoğun koyu mavi-mor arası bir renge sahip olmasıdır.

Genel olarak, *arter kanı* 100 mililitresinde 5 gramdan fazla deoksijene hemoglobin içerdiğinde belirgin siyanoz gelişir. *Anemili* kişi hemen hiç siyanotik hale gelmez, çünkü arter kanın 100 mililitresinde 5 gramı deoksijene olmaya yetecek kadar hemoglobin bulunmamaktadır.

Bunun tersine, *polisitemia vera*'da görüldüğü gibi eritrosit sayısı çok yüksek olan bir kişide, normal koşullarda bile deoksijene hale gelebilecek fazla miktarda hemoglobinin bulunduğu sıklıkla siyanoz görülür.

Hiperkapni- Vücut Sıvılarında Karbondioksit Fazlalığı

İlk bakışta, hipoksi yaratan herhangi bir solunum durumunun hiperkapniye de neden olacağı düşünülebilir. Hiperkapni genellikle hipoksi ile ilişkiliyse de hiperkapninin ortaya çıkabilmesi için hipoksinin, hipoventilasyon ya da dolaşım yetersizliğinden kaynaklanması gerekir. Bu durumun sebepleri aşağıda açıklanmıştır.

Havada oksijen azlığına, hemoglobinin azlığına ya da oksidatif enzimlerin bloke edilmesine bağlı hipokside, dokulara yeterli oksijen sağlanamaz veya dokular oksijeni kullanamaz. Bu nedenle, bu tip hipoksilere hiperkapninin eşlik etmeyeceği hemen anlaşılabilir.

Hipoksi pulmoner zarlardan ya da dokulardan yetersiz difüzyona bağlı ise genellikle aynı zamanda ciddi hiperkapni meydana gelmez, çünkü karbondioksit oksijene göre 20 kat hızlı difüzyona uğrar. Şayet hiperkapni meydana gelmeye başlarsa, bu hemen pulmoner ventilasyonu uyarır. Böylece hipoksi düzelmese de hiperkapni düzelir.

Bunun tersine, hipoksi hipoventilasyona bağlı ise alveoller ile atmosfer arasında karbondioksit geçişi, oksijen geçişi kadar bozulur. Böylece hiperkapni hipoksiye eşlik eder. Dolaşım yetersizliğinde, azalmış kan akımı dokulardan karbondioksidin uzaklaştırılmasını güçleştirerek, doku hipoksisine ilave olarak doku hiperkapnisi yaratır. Bununla birlikte, kanın karbondioksidi taşıma kapasitesi, oksijene göre üç kattan daha fazla olduğu için, doku hiperkapnisi, doku hipoksisinden çok daha az düzeydedir.

Alveolde PCO_2 , 60-75 mm Hg'ya yükseldiği zaman kişi yapabileceği kadar hızlı ve derin solunum yapmaya başlar. Bu durumda, *dispne* olarak da adlandırılan "hava açlığı" ağırlaşır.

PCO_2 , 80-100 mm Hg'ya yükselirse kişi letarjik ve bazen yarı-komalı hale gelir. PCO_2 , 120-150 mm Hg olduğunda anestezi ve ölümlerle sonuçlanabilir. Yüksek düzeylerde PCO_2 'nin bu çok yüksek seviyeleri solunumu uyararak yerine baskılar ve böylece bir kısır döngüye sebep olur: (1) daha fazla karbondioksit, (2) solunumda daha da azalma, (3) sonra daha fazla karbondioksit şeklinde devam eder ve hızla solunumsal ölümlerle sonuçlanır.

Dispne

Dispne hava ihtiyacını karşılamada ventilasyon yetersizliğine eşlik eden ruhsal sıkıntı anlamına gelir. Bunun yaygın kullanılan bir eşanlamlısı da *hava açlığı*dır.

Dispne hissinin gelişmesinde genellikle en az üç faktör etkili olur: Bunlar (1) vücut sıvılarındaki solunum gazlarında anormallikler, özellikle hiperkapni ve daha az

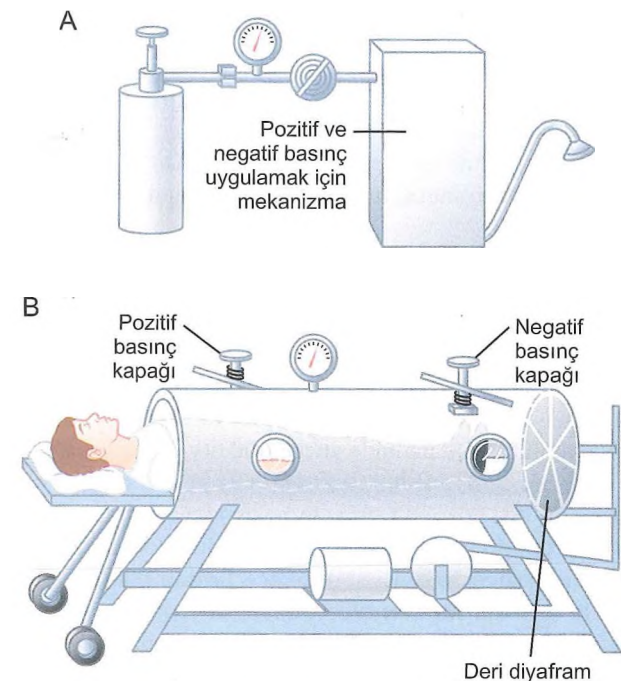
derecede hipoksi, (2) yeterli ventilasyonu sağlamak için solunum kaslarının yapmak zorunda olduğu işin miktarı ve (3) ruhsal durum.

Özellikle vücut sıvılarında aşırı karbondioksit biriktiği zaman kişide ağır dispne gerçekleşir. Bazen vücut sıvılarında karbondioksit ve oksijen düzeyleri tamamen normal olabilir, fakat kişi solunum gazlarının bu durumunu sağlayabilmek için zorlu solunum yapmak zorundadır. Bu durumlarda, solunum kaslarının zorlu faaliyeti sıklıkla kişide dispne hissi yaratır.

Son olarak, kişide solunum işlevleri normal olduğu halde dispne ruhsal durumda anormallik nedeniyle ortaya çıkabilir. Bu durum *nörojenik dispne* veya *emosyonel dispne* olarak adlandırılır. Örneğin, hemen herkes, bir an solunum olayını düşündüğünde aniden her zamankinden biraz daha derin bir nefes alır. Çünkü hafif bir dispne hissetmiştir. Bu duygu, küçük ya da kalabalık bir odaya girildiğinde, psikolojik olarak yeterli miktarda hava alamayacağı korkusuna kapılan kişilerde çok artar.

Yapay Solunum

Resüsitatör. Solunumsal resüsitatörlerin farklı çalışma ilkelerine dayanan birçok tipi vardır. Şekil 42-9A'da gösterildiği gibi resüsitatör, bir oksijen ya da hava sağlayan bir tank, aralıklı pozitif basınç ve bazı makinalarda negatif basınç da uygulayabilen bir mekanizma ve hastanın yüzüne uyan bir maske veya aleti endotrakeal tüp ile birleştiren bir bağlayıcıdan ibarettir. Bu cihaz resüsitatörün pozitif basınç verdiği döngüde havayı maske veya endotrakeal tüp aracılığı ile hastanın akciğerlerine iter,



Şekil 42-9 A, Resüsitatör. B, Tank respiratör.

sonra kalan döngüde havanın pasif olarak akciğerlerden çıkışına izin verir.

İlk resüsitatörler sıklıkla aşırı pozitif basınç nedeniyle akciğerlerde hasara neden olmuştur. Kullanımları önceden sakıncalı görülmüştür. Şimdi, resüsitatörlerin normal akciğerler için 12-15 cm H₂O basıncına (fakat kompiyans göstermeyen akciğerler için bazen daha yükseğe) ayarlanabilen pozitif-basınç sınırları vardır.

Tank Respiratör (“Demir-Akciğer”). Şekil 42-9B, hastanın vücudu tankın içinde başı esnek fakat hava geçirmeyen bir yakalıyla dışarıda olan tank respiratörünü göstermektedir. Tankın son kısmında, hastanın başının karşı tarafındaki motorlu deri diyafram, tankın içindeki basıncı yükseltmek ve düşürmek için ileri geri hareket eder. Deri diyafram içeriye doğru hareket ederken, vücut etrafında oluşan pozitif basınç ekspirasyona neden olur; diyafram dışı doğru hareket ederken negatif basınç inspirasyona neden olur. Respiratör üzerindeki denetleme kapakları pozitif ve negatif basınçları kontrol eder. Genellikle bu basınçlar ayarlanabilir. Şöyle ki, inspirasyona neden olan negatif basınç -10 ile -20 cm H₂O’ya düşerken pozitif basınç 0 ile +5 cm H₂O düzeyine çıkar.

Resüsitatör ve Tank Respiratörün Venöz Dönüşe Etkisi. Bir resüsitatör ile pozitif basınç altında akciğerlere hava itildiği zaman veya tank respiratörü ile hastanın vücudunu saran basınç çok *azaltıldığı* zaman, akciğerler içindeki basınç vücudun her tarafındaki basınçtan büyüktür. Perifer venlerden göğse ve kalbe kan akımı engellenir. Sonuçta resüsitatör ya da tank respiratörü ile aşırı basınç uygulaması ile kalp debisi bazen öldürücü seviyelere azalır. Örneğin, akciğerlerin birkaç dakikadan daha fazla kesintisiz olarak 30 mm Hg’dan daha büyük basınca maruz kalması, kalbe yetersiz venöz dönüşe neden olarak ölüme sebebiyet verebilir.

Kaynaklar

- Albert R, Spiro S, Jett J: *Comprehensive Respiratory Medicine*, Philadelphia, 2002, Mosby.
- Barnes PJ: The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease, *J Clin Invest* 118:3546, 2008.
- Cardoso WV: Molecular regulation of lung development, *Annu Rev Physiol* 63:471, 2001.
- Casey KR, Cantillo KO, Brown LK: Sleep-related hypoventilation/hypoxemic syndromes, *Chest* 131:1936, 2007.
- Eder W, Ege MJ, von Mutius E: The asthma epidemic, *N Engl J Med* 355:2226, 2006.
- Herzog EL, Brody AR, Colby TV, et al: Knowns and unknowns of the alveolus, *Proc Am Thorac Soc* 5:778, 2008.
- Knight DA, Holgate ST: The airway epithelium: structural and functional properties in health and disease, *Respirology* 8:432, 2003.
- McConnell AK, Romer LM: Dyspnoea in health and obstructive pulmonary disease: the role of respiratory muscle function and training, *Sports Med* 34:117, 2004.
- Mühlfeld C, Rothen-Rutishauser B, Blank E, et al: Interactions of nanoparticles with pulmonary structures and cellular responses, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 294:L817, 2008.
- Naureckas ET, Solway J: Clinical practice. Mild asthma, *N Engl J Med* 345:1257, 2001.
- Ramanathan R: Optimal ventilatory strategies and surfactant to protect the preterm lungs, *Neonatology* 93:302, 2008.
- Sharafkhaneh A, Hanania NA, Kim V: Pathogenesis of emphysema: from the bench to the bedside, *Proc Am Thorac Soc* 5:475, 2008.
- Sin DD, McAlister FA, Man SF, et al: Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review, *JAMA* 290:2301, 2003.
- Soni N, Williams P: Positive pressure ventilation: what is the real cost? *Br J Anaesth* 101:446, 2008.
- Taraseviciene-Stewart L, Voelkel NF: Molecular pathogenesis of emphysema, *J Clin Invest* 118:394, 2008.
- Whitsett JA, Weaver TE: Hydrophobic surfactant proteins in lung function and disease, *N Engl J Med* 347:2141, 2002.
- Wills-Karp M, Ewart SL: Time to draw breath: asthma-susceptibility genes are identified, *Nat Rev Genet* 5:376, 2004.
- Wright JL, Cosio M, Churg A: Animal models of chronic obstructive pulmonary disease, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 295:L1, 2008.

VIII

ÜNİTE

Uçuş, Uzay ve Derin Deniz Dalış Fizyolojisi

- 43. Havacılık, Yüksek İrtifa ve Uzay Fizyolojisi
- 44. Sualtı Dalış Fizyolojisi ve Diğer Hiperbarik Koşullar

Havacılık, Yüksek İrtifa ve Uzay Fizyolojisi



İnsanlar havacılık, dağcılık ve uzay taşıtları aracılığıyla gittikçe daha yüksek irtifalara çıkarken, yüksekliğin ve düşük gaz basıncının insan vücudu üzerindeki etkilerini anlamak giderek daha

önemli olmuştur. Bu bölümde yüksek irtifada veya uzay uçuşunda olduğu gibi hızlanma kuvvetleri, ağırsızlık ve vücut homeostazını etkileyecek faktörler ele alınacaktır.

Düşük Oksijen Basıncının Vücuttaki Etkileri

Farklı Yüksekliklerde Barometrik Basınçlar.

Tablo 43-1'de farklı irtifalarda *barometrik basıncın* ve *oksijen basıncının* yaklaşık değerleri verilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi barometrik basınç deniz seviyesinde 760 mmHg iken, 3.000 m'de 523 mmHg'ya, 15.000 m'de ise 87 mmHg'ya düşer. Barometrik basınçtaki bu düşme, yüksek irtifa fizyolojisindeki tüm hipoksik problemlerin temel nedenidir. Çünkü barometrik basıncın düşmesi ile orantılı olarak oksijen parsiyel basıncı da toplam barometrik basıncın %21'inden biraz daha az olmak üzere azalır. Deniz seviyesinde P_{O_2} 159 mmHg iken, 15.000 m yükseklikte P_{O_2} 18 mmHg olur.

Farklı Yüksekliklerde Alveol P_{O_2} 'si

Karbondioksit ve Su Buharının Alveol Oksijenini Azaltması. Karbondioksit, yüksek irtifada bile, sürekli olarak akciğerlerdeki kandan alveollere atılır. Aynı zamanda su, solunum yüzeylerinden buharlaşarak inspirasyon havasına katılır. Böylece bu iki gaz alveollerdeki oksijeni seyrelterek konsantrasyonunu düşürür. Vücut sıcaklığı normal kaldığı sürece su buharı basıncı, irtifayla değişmeksizin, alveollerde 47 mmHg olarak kalır.

Karbondioksit gelince, çok yüksek irtifaya çıkıldığında, alveol P_{CO_2} 'si deniz seviyesindeki değeri olan 40 mmHg'dan daha aşağıya düşer. İyi aklimatize olmuş bir

kişi ventilasyonunu beş kat artırarak, P_{CO_2} 'yi 7mmHg'ya kadar indirebilir.

Şimdi bu iki gazın basınçlarının alveol oksijenini nasıl etkilediğini görelim. Örneğin, Everest Tepesi'nde (8700 m) ölçüldüğü gibi, barometrik basıncın 253 mmHg olduğunu varsayalım. Bunun 47 mmHg'lık basıncının su buharına ait olduğuna göre, geride kalan diğer gazların basıncı 206 mmHg olacaktır. Aklimatize olmuş kişide bunun 7 mmHg'sı CO_2 basıncıdır. Geride sadece 199 mmHg gaz basıncı kalır ki, şayet vücudun oksijen kullanımı yoksa bunun da 1/5'i oksijene, 4/5'i azota aittir. Başka bir deyişle alveol P_{O_2} 'si 40 mmHg olacaktır. Fakat bu alveol oksijeninin bir kısmı da kana sürekli olarak absorbe olduğu için, alveoldeki oksijen basıncı 35 mmHg olarak kalır. Özetle Everest'in zirvesinde ancak en iyi biçimde aklimatize olmuş bir kişi, atmosfer havası soluduğu zaman yaşamını ucu ucuna sürdürebilir. Fakat daha sonra tartışılacağı gibi, bu kişi saf oksijen soluyorsa etki çok farklı olacaktır.

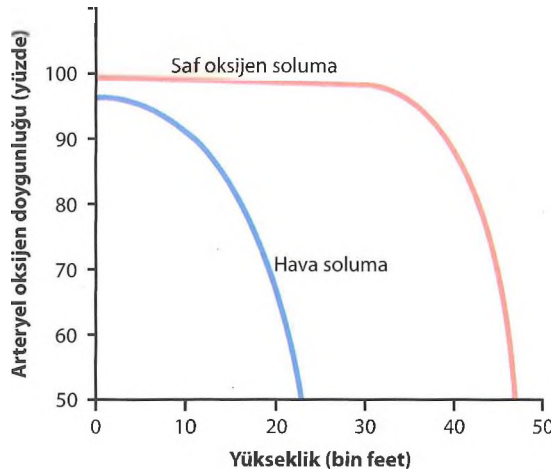
Çeşitli İrtifalarda Alveoldeki P_{O_2} . Tablo 43-1'deki beşinci sütunda, aklimatize olmuş ve olmamış iki bireyin hava solurken çeşitli irtifalardaki yaklaşık alveol P_{O_2} değerleri gösterilmektedir. Deniz seviyesinde alveol P_{O_2} değeri 104 mmHg'dır. Bu değer 6.000 m yükseklikte aklimatize olmamış kişide 40 mmHg iken, aklimatize kişide 53 mmHg'dır. Bu iki birey arasındaki fark, aklimatize kişide ventilasyonun, ileride ayrıntılı olarak tartışılacağı gibi çok daha fazla artmasından kaynaklanmaktadır.

Çeşitli İrtifalarda Hemoglobinin Oksijenle Doğunluğu. Şekil 43-1, farklı yüksekliklerde hava ve oksijen solunumu sırasında arteriyel oksijen doğunluğunu göstermektedir. Yaklaşık 3.000 m yüksekliğe kadar, hatta hava soluma sırasında bile arteriyel oksijen doğunluğu en az % 90 gibi yüksek bir değerde kalır. 3.000 m üzerinde arteriyel oksijen doğunluğu giderek düşer ve şeklin sol tarafındaki eğride görüldüğü gibi 6.000 m yükseklikte % 70 olur; daha da yükseklerde çok daha düşük değerlere ulaşır.

Tablo 43-1 Akut Olarak Düşük Atmosfer Basınçlarına Maruz Kalmanın Alveoldeki Gaz Konsantrasyonlarına ve Arteriyel Oksijen Doygunluğuna Etkileri*

Yükseklik (ft/metre)	Barometrik Basınç (mm Hg)	Havada PO ₂ (mm Hg)	Hava Solunumu			Saf Oksijen Solunumu		
			Alveolde PCO ₂ (mm Hg)	Alveolde PO ₂ (mm Hg)	Arteriyel Oksijen Satürasyonu (%)	Alveolde PCO ₂ (mm Hg)	Alveolde PO ₂ (mm Hg)	Arteriyel Oksijen Satürasyonu (%)
0	760	159	40 (40)	104 (104)	97 (97)	40	673	100
10.000/3048	523	110	36 (23)	67 (77)	90 (92)	40	436	100
20.000/6096	349	73	24 (10)	40 (53)	73 (85)	40	262	100
30.000/9144	226	47	24 (7)	18 (30)	24 (38)	40	139	99
40.000/12.192	141	29				36	58	84
50.000/15.240	87	18				24	16	15

*Parantez içindeki sayılar aklimatize değerlerdir.



Şekil 43-1 Hava ve saf oksijen solunması sırasında yüksekliğin arteriyel oksijen doygunluğu üzerine etkisi.

Çeşitli Yüksekliklerde Saf Oksijen Solunmasının Alveoldeki PO₂ Üzerine Etkisi

Birey hava yerine saf oksijen soluduğu zaman, alveollerde daha önce nitrojenin kapladığı çoğu alan oksijenle dolar. Böylece 9.000 m'de uçuş yapan bir havacının alveol PO₂ değeri hava solumadaki 18 mmHg yerine 139 mmHg olur (Tablo 43-1'e bakınız).

Şekil 43-1'de kırmızı eğri oksijen solunması sırasında çeşitli yüksekliklerdeki arteriyel hemoglobin-oksijen doygunluğunu göstermektedir. Doygunluğun 11.700 metreye çıkıncaya kadar % 90'ın üzerinde kaldığına, sonra hızla düşerek 14.100 m'de % 50'ye indiğine dikkat ediniz.

Kabin Basıncı Ayarlanmış Uçaklarda Hava ya da Oksijen Solunması Sırasında "Tavan" Kavramı

Şekil 43-1'deki iki arteriyel oksijen saturasyon eğrisi karşılaştırılırsa, havacının saf oksijen soluduğu zaman hava soluyan kişiye göre çok daha yükseklerle çıkabileceği

görülmür. Örneğin, 14.100 m'de oksijen solunmasında arteriyel doygunluk % 50'dir ve bu değer, 6.900 m'de hava solunumu yapıldığındaki oksijen doygunluğuna eşdeğerdir. Buna ek olarak, aklimatize olmamış kişide arteriyel oksijen doygunluğu % 50'ye düşünceye kadar bilinç kaybı olmamaktadır. Bu nedenle, kısa bir süre için kabin basıncı ayarlanmamış uçakta hava solunuyorsa çıkılabilecek yüksekliğin "tavan"ı 6.900 m, oksijen sağlayan ekipmanın mükemmel çalıştığı durumda saf oksijen solunması ile 14.100 m olacaktır.

Hipoksinin Akut Etkileri

Aklimatize olmayan bir kişideki hipoksinin bazı önemli etkileri, yaklaşık 3.600 m'de başlayan uyku hali, tembellik, zihin ve kas yorgunluğu, bazen baş ağrısı, seyrek olarak mide bulantısı, bazen öfori şeklinde ortaya çıkar. Bütün bu belirtiler ilerleyerek 4.000 m üzerinde kas kısılması, konvülsiyon ve 6.900 m üzerinde ise kısa süre sonra ölüme yol açan komaya kadar gider.

Hipoksinin en önemli etkilerinden biri mental yeteneklerin ve buna bağlı olarak karar verme, bellek ve ince motor hareketlerin yapılabilişirliğinin giderek azalmasıdır. Şöyle ki, aklimatize olmamış bir havacı 4.500 m'de 1 saat kalırsa, mental fonksiyonları normalin yaklaşık % 50'sine, 18 saat kalırsa % 20'sine kadar düşer.

Düşük Oksijene Aklimatizasyon

Şahıs günlerce, haftalarca ya da yıllarca yüksek irtifada kalırsa, giderek düşük PO₂'ye *aklimatize olur* ve bu düşük oksijen vücutta daha az zararlı etkilere yol açar. Hipoksinin etkisinde olmadan şahıs daha çok çalışabilir ya da daha yükseklerle sorunsuzca çıkabilir.

Aklimatizasyonu sağlayan başlıca gelişmeler şöyle sıralanabilir: (1) Pulmoner ventilasyonda büyük artış, (2) eritrositlerde çoğalma, (3) akciğerlerin difüzyon kapasitesinde artma, (4) dokuların damarlanmasında artış, (5)

düşük P_{O_2} 'ye karşı hücrelerin oksijeni kullanma yeteneklerinde artma.

Pulmoner Ventilasyonun Artması ve Arteriyel Kemoreseptörlerin Rolü. Ani olarak çok düşük P_{O_2} 'ye maruz kalındığında, kemoreseptörlerin uyarılması alveol ventilasyonunu en çok % 60 oranında artırır. Bu, yüksek irtifada saniyeler içinde kompensasyon sağlar. Böylece ventilasyonun artmadığı duruma göre, kişinin birkaç yüz metre daha yükseğe çıkmasına yardım eder. Eğer şahıs çok yüksek irtifada birkaç gün kalırsa, kemoreseptörler ventilasyonu daha da artırarak normalin 5 katına çıkarabilir.

Yüksek irtifaya çıkar çıkmaz pulmoner ventilasyonun hızla artması, çok miktarda CO_2 'in vücuttan atılmasına neden olur ve sonuçta vücut sıvılarında P_{CO_2} azalırken pH yükselir. Bu değişikliklerin her ikisi de solunum merkezini *baskılar*. Bu da düşük P_{O_2} 'nin *karotis ve aort cisimciklerinde bulunan periferik solunum kemoreseptörlerini uyaran etkisine karşıttır*. Yüksek irtifaya çıkışı izleyen 2-5 gün içinde bu baskılama söner ve artık solunum merkezi hipoksiden kaynaklanan kemoreseptör uyarılmasına tam güçle yanıt verir ve ventilasyon normalin yaklaşık 5 katı artar.

Baskılamadaki sönmenin nedeninin, beyin dokusunda olduğu kadar beyin-omurilik sıvısında da bikarbonat iyon konsantrasyonunun azalması olduğuna inanılmaktadır. Bu değişiklikler solunum merkezi kemoreseptör nöronlarının çevresindeki sıvıda pH değerini düşürür; böylece merkezin solunumu uyarıcı etkinliği artar.

Bikarbonat konsantrasyonundaki dereceli azalmanın önemli bir mekanizması, Bölüm 30'da tartışılmış olan, solunum alkalozuna karşı böbreklerle sağlanan dengelmedir. Böbrekler azalmış P_{CO_2} 'ye, hidrojen iyonu sekresyonunu azaltarak ve bikarbonat atılmasını artırarak cevap verirler. Solunum alkalozuna karşı gelişen bu metabolik dengeleme, plazma ve beyin omurilik sıvısındaki bikarbonat konsantrasyonunu ve pH değerini normal düzeyine doğru giderek azaltır ve düşük hidrojen iyon konsantrasyonunun solunum üzerindeki baskılayıcı etkisini kısmen ortadan kaldırır. Böylece solunum merkezleri, periferik kemoreseptör uyarılarına daha güçlü yanıt verebilirler.

Aklimatizasyon Sırasında Eritrositlerin ve Hemoglobinin Artması. Bölüm 32'de anlatıldığı gibi, hipoksi eritrosit yapımını arttıran ana uyandır. Genelde düşük oksijene tam aklimatizasyon geliştiğinde hematokrit, normal değeri olan % 40-45'ten ortalama % 60'a, hemoglobin de normal değeri olan 15 g/dl'den yaklaşık 20 g/dl'ye yükselir.

Ayrıca, kan hacmi çoğu kez % 20-30 oranında arttığı için dolaşımdaki hemoglobinin toplam artışı % 50 veya daha fazladır.

Aklimatizasyon Sırasında Difüzyon Kapasitesinin Artması. Hatırlanacağı gibi oksijenin pulmoner zarlardan normal difüzyon kapasitesi yaklaşık 21 ml/mmHg/dk'dır ve bu difüzyon kapasitesi egzersizde üç kat artabilir. Difüzyon kapasitesinde buna benzer bir artış yüksek irtifada görülür.

Artışın bir bölümü, kapiller alanı ve oksijenin kana difüzyon yüzeyini genişleten pulmoner kan hacmindeki büyük artıştan kaynaklanır. Diğer bir bölümü ise, alveol zarının yüzey alanını genişleten akciğer hacmindeki artmanın sonucudur. Son bölümü ise, pulmoner arteriyel basıncıdaki yükselmeden ileri gelir. Bu basınç artışı kanı normalden daha çok sayıdaki alveol kapillerleri içine yöneltir.

Aklimatizasyonda Dolaşım Sistemi-Doku Kapilaritesinin Artması. Yüksek irtifaya çıkıldığında kalp debisi hemen % 30 kadar artar. Fakat bu artış, *haftalar süren bir dönemde kanın hematokrit değerinin yükselmesiyle* yeniden normale döner. Böylece dokulara taşınan oksijen miktarı normal kalır.

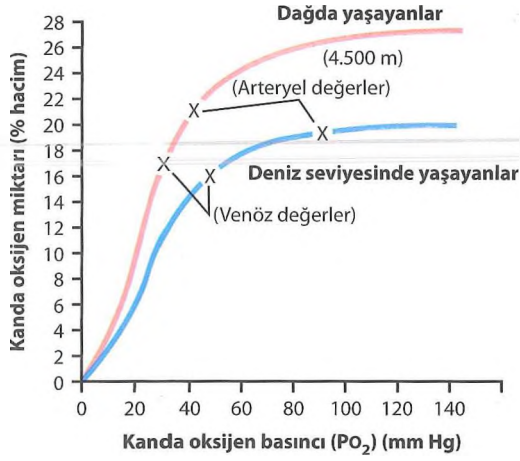
Başka bir dolaşım adaptasyonu da akciğer dışı dokularda bulunan *sistemik dolaşım kapillerlerinin sayısındaki artmadır*. Buna kapilleritenin artması (anjiogenez) denir. Anjiyogenez, daha sonraki yaşamlarında yüksek irtifalara çıkanlardan çok, özellikle yüksek irtifada doğup büyüyen hayvanlarda görülür.

Kronik hipoksiye maruz kalan aktif dokularda kapilleritenin artması özellikle belirgindir. Örneğin, sağ ventrikül kasındaki kapiller yoğunluk, yüksek irtifada oluşan pulmoner hipertansiyonun yol açtığı sağ ventriküldeki fazla iş yükü ve hipoksinin birleşik etkileri nedeniyle yüksek irtifalarda belirgin şekilde artar.

Hücrel Aklimatizasyon. 3.900-5.000 m irtifada yaşayan hayvanların hücrelerindeki mitokondri ve bazı hücrel oksidatif enzim sistemleri, deniz seviyesinde yaşayanlarınkine oranla artmış durumdadır. Buna göre aklimatize insanların da bu hayvanlar gibi, deniz seviyesinde yaşayanlara göre oksijeni daha etkili bir şekilde kullanabildikleri düşünülmektedir.

Yüksek İrtifalarda Yaşayan Yerli Topluluklarda Doğal Aklimatizasyon

And Dağları ve Himalayalar'da birçok yerli 3.500 m irtifada yaşamaktadır. Peru'daki And Dağları'nda bir grup topluluk sürekli olarak 5.100 m'de yaşar ve 5.700 m yükseklikteki maden ocaklarında çalışır. Bunların birçoğu bu irtifada doğmuştur ve ömür boyu orada kalmışlardır. Aklimatizasyon tüm yönleriyle ele alındığında bu yerlilerin, alçak bölge halkından olup çok iyi aklimatize olan, hatta 10 yıldan daha fazla bir süre yüksek yerlerde oturanlardan daha üstün oldukları görülmektedir.



Şekil 43-2 Yüksek irtifa (üstteki eğri) ve deniz düzeyinde (aşağıdaki eğri) yaşayanların hemoglobin-oksijen ayrışma eğrileri, kendi doğal ortamlarında ölçülen arteriyel ve venöz PO₂ değerlerini ve oksijen içeriklerini göstermektedir. (Oxygen-dissociation curves for bloods of high-altitude and sea-level residents. PAHO Scientific Publication No. 140, Life and High Altitude, 1966'dan)

Aklimatizasyon yerlilerde çocukluk yaşında başlar. Göğüs çapı özellikle genişler; geri kalan vücut kısmı ise daha küçük kalır. Böylece ventilasyon kapasitesi vücut kütle-sine göre daha yüksek bir orandadır. Ayrıca kalpleri, özellikle sağ kalp, alçak irtifada yaşayanlarınkine göre önemli ölçüde genişlemiştir. Bu, kanın çok yüksek pulmoner arter basıncı ile çok geniş bir pulmoner kapiller sisteme pompalanmasını sağlar.

Bu yerlilerde oksijenin kandan dokulara verilmesi de çok kolaylaşmıştır. Şekil 43-2'de deniz düzeyinde yaşayanlarla 4.500 m'de yaşayanların hemoglobin-oksijen ayrışma eğrisi görülmektedir. Yüksek irtifada yaşayan yerlilerde arteriyel P_O ancak 40 mmHg'dır. Fakat büyük miktarda hemoglobin taşıdıkları için arteriyel kanda taşıdıkları toplam oksijen miktarı, düşük irtifadaki yerlilerinkinden daha fazladır. Dikkat edilirse, yüksek irtifa yerlilerinde venöz P_O'nin, düşük irtifada yaşayanların venöz P_O'sinden sadece 15 mmHg daha az olduğu görülür. Bu da, yüksek irtifaya doğal olarak aklimatize olmuş yerlilerde, oksijenin dokulara taşınmasının çok etkin biçimde gelişmiş olduğunu gösterir.

Yüksek İrtifada Düşük İş Kapasitesi ve Aklimatizasyonun Pozitif Etkisi

Hipoksi, daha önce tartışıldığı gibi mental depresyon yanında, tüm kaslarda iş kapasitesini de düşürür. Bu kapasite azalması yalnız iskelet kaslarında değil, kalp kasında da ortaya çıkar.

Genel olarak iş kapasitesi, vücudun alabileceği en yüksek oksijen miktarının azalmasıyla doğru orantılı olarak düşer.

Aklimatizasyonun iş kapasitesindeki önemi ile ilgili bir fikir sahibi olmak için şu örneği verelim: Bir kişinin

iş kapasitesi aklimatize olup olmadığına göre 5.100 m'de aşağıdaki gibi değişir.

	İş kapasitesi (normalin yüzdesi)
Aklimatize olmadan	50
2 Aylık Aklimatizasyonla	68
4000 m. de yaşayan fakat 5100 metrede çalışan yerlilerde	87

Görüldüğü gibi, doğal olarak aklimatize olmuş yerlilerin yüksek irtifada günlük iş kapasiteleri hemen hemen normal kişilerin deniz seviyesindeki kapasiteleriyle aynıdır; fakat düşük irtifa yerlileri çok iyi aklimatize olsalar bile hiç bir zaman bu sonuca ulaşamazlar.

Akut Dağ Hastalığı ve Yüksek İrtifada Pulmoner Ödem

Hızla yüksek irtifaya çıkan kişilerin küçük bir yüzdesi akut olarak hastalanırlar ve eğer oksijen verilmez ya da düşük irtifaya taşınmazlarsa ölebilirler. Hastalık, yükseğe çıktıktan birkaç saat ile 2 gün kadar sonra başlar ve sıklıkla iki olay görülür:

- 1. Akut Beyin Ödemi.** Ödemin, serebral damarlardaki hipoksinin neden olduğu bölgesel vazodilatasyondan kaynaklandığı sanılmaktadır. Arteriyollerin dilatasyonu kapillerlere kan akımını ve kapiller basıncı artırarak beyin dokularına sıvı sızmasına neden olur. Serebral ödem ağır oryantasyon bozukluğu ve serebral fonksiyon bozukluğuna bağlı diğer etkilere yol açar.
- 2. Akut Akciğer Ödemi.** Ödemin nedeni hala tam olarak bilinmemekle beraber, şöyle bir açıklama ileri sürülmektedir: Ağır hipoksi pulmoner arteriyollerde kuvvetli vazokonstriksiyon yapar. Fakat damar daralması bazı akciğer bölgelerinde diğer bölgelerden daha fazladır; gittikçe daha fazla pulmoner kan henüz daralmamış az miktardaki damarlara kayar. Akciğerin bu alanlarında kapiller basıncın özellikle artarak bölgesel ödem gelişmesine neden olduğu düşünülmektedir. Olay gittikçe daha genişleyerek akciğerin büyük bölümüne yayılır ve ağır pulmoner fonksiyon bozukluğu ile ölüme götürebilir. Şahsa oksijen solunumu sağlanırsa, genellikle birkaç saat içinde durumu düzelir.

Kronik Dağ Hastalığı

Çok uzun süre yüksek irtifada kalan şahısta bazen kronik dağ hastalığı gelişir. Ortaya çıkan belirtiler şöyledir: (1) eritrosit kütlesi ve hematokrit çok yükselir, (2) pulmoner arteriyel basınç aklimatizasyonda görülen normal artışın çok üzerine çıkar, (3) sağ kalp oldukça genişler, (4) periferik arteriyel basınç düşmeye başlar, (5) konjestif kalp yetmezliği gelişir, (6) şahıs daha düşük irtifalara nakledilmezse ölüm görülür.

Bu olaylar dizisinin nedeni üç yönlüdür: Birincisi eritrosit kütlesi o kadar büyüktür ki kanın viskozitesi birkaç kat artar. Bu, ilk aşamada doku kan akımını azaltır ve böylece dokulara oksijen taşınması da azalır. İkinci olarak akciğer hipoksisi nedeniyle pulmoner arteriyoller aşırı daralır. Bölüm 38'de açıklandığı gibi, bu olay normalde kanın, havalanması iyi olmayan bölgelerden havalanması daha iyi olan oksijenli alveollere kaymasına neden olur. Fakat tüm arteriyollerin daralmış olması nedeniyle bütün alveoller düşük oksijen düzeyine sahiptir. Sonuçta pulmoner arteriyel basıncın aşırı yüklenmesiyle sağ kalp yetmezliği gelişir. Üçüncü olarak, pulmoner arteriyollerin spazmı, kanın büyük kısmını alveollerin bulunmadığı pulmoner damarlara yönlendirir. Bu durum kanın oksijenlenmediği pulmoner şant akımını artırır ve sonuç daha kötüye gider. Bu kişilerin büyük bölümü daha düşük irtifaya nakledilince günler ya da haftalar içinde iyileşirler.

Havacılık ve Uzay Fizyolojisinde Hızlanma Kuvvetlerinin Vücuda Etkileri

Uçaklarda ve uzay gemilerinde hareketin hız ve yönünün ani değişimleri nedeniyle uçuş sırasında çeşitli tipte hızlanma kuvvetleri uçuş sırasında vücuda etkiler. Uçuşun başında basit doğrusal bir hızlanma gelişir. Uçuşun sonunda da yavaşlama ve aracın her dönüşünde merkezkaç hızlanması görülür.

Merkezkaç Hızlanma Kuvvetleri

Uçak dönüş yaptığı zaman gelişen merkezkaç hızlanma kuvveti aşağıdaki eşitlikten hesaplanabilir:

$$f = \frac{mv^2}{r}$$

Burada f merkezkaç hızlanma kuvveti, m cismin kütlesi, v uçuş hızı, r dönüş kıvrımının yarı çapını gösterir. Bu formülden anlaşıldığı gibi *hız arttıkça merkezkaç hızlanma kuvveti hızın karesiyle doğru orantılı olarak artar*. Yine hızlanma kuvvetinin *dönüşün keskinliği ile (yarıçap küçüldükçe) doğru orantılı olacağı* da açık biçimde görülmektedir.

Hızlanma Kuvvetinin Ölçülmesi -"G". Havada yolculuk yapan bir kişi, aracın koltuğunda otururken, onu oturduğu yere doğru iten kuvvet yerçekiminden doğar ve kişinin ağırlığına eşittir. Bu kuvvetin şiddetine, yerçekimine eşit olduğu için +1 G denir. Eğer bir dalıştan sonra yükselirken koltuğa doğru iten kuvvet, kişinin ağırlığının beş katı olursa, koltuğa uygulanan kuvvet +5 G'dir.

Eğer uçak dışı doğru bir kavis çizerken kişi uçuş kemeiriyle yerinde tutuluyorsa, vücuduna negatif G uygulanır; eğer kemere zıt yönde ve ağırlığına eşit bir kuvvetin etkisinde ise, bu negatif kuvvet -1 G'dir.

Merkezkaç Hızlanma Kuvvetinin (Pozitif G) Vücuda Etkileri

Dolaşım Sistemine Etkileri. Merkezkaç hızlanma kuvvetinin en önemli etkisi dolaşım sistemi üzerinde ortaya çıkar. Çünkü hareket etme yeteneği olan kan, merkezkaç kuvvetlerinin etkisinde yer değiştirebilir.

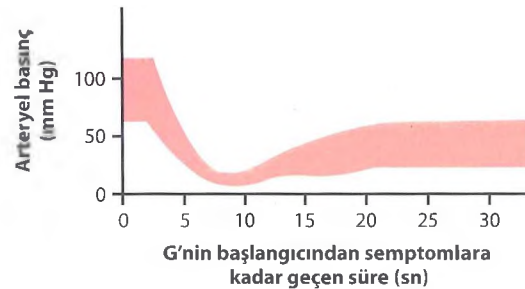
Bir havacı pozitif G'ye maruz kalırsa, kan vücudunun aşağı kısımlarına doğru santrifüje olur. Santrifüj kuvveti +5 G olduğu zaman hidrostatik basınç normalin beş katına çıkar (450 mm Hg). Oturur durumdayken bu basınç hemen hemen 300 mmHg'dir. Vücudun alt bölgelerindeki damarlarda basınç yükselirken damarlar pasif olarak dilate olur ve vücudun üst bölgelerindeki kanın büyük kısmı alt bölgelerdeki damarlara kayar. Kalp, azalan venöz dönüş nedeniyle pompa görevini yapamayacağı için, büyük miktardaki kan vücudun aşağı bölümlerinde göllenir; kalp debisi düşer.

Şekil 43-3, oturan bir kişiye aniden +3,3 G'lik merkezkaç hızlanma kuvveti uygulandığı zaman sistolik ve diyastolik basınçlarda (sırasıyla üst ve alt eğriler) meydana gelen değişimleri göstermektedir. Her iki basıncın da hızlanma başladıktan sonraki ilk birkaç saniyede 22 mmHg'nın altına düştüğüne, sonraki 10-15 saniye içinde sistolik basıncın yaklaşık 55 mmHg, diyastolik basıncın da 20 mmHg olduğuna dikkat ediniz. Bu sekonder iyileşme özellikle baroreseptörlerin aktivasyonu ile sağlanır.

Hızlanma 4 - 6 G'den daha büyük olursa birkaç saniye içinde "göz kararması", kısa bir süre sonra da bilinç kaybı oluşur. Şayet bu büyük hızlanma devam edecek olursa şahıs ölür.

Omurlar Üzerindeki Etkiler. Çok yüksek hızlanma kuvvetleri bir saniyeden daha kısa bir süre için bile uygulanırsa vertebralarda kırık oluşturabilir. Orta yapıda bir insanın oturur durumda, vertebra kırığı olmadan dayanabileceği pozitif hızlanma yaklaşık 20 G'dir.

Negatif G. Negatif G'nin vücuttaki etkileri daha az dramatik olmakla beraber, sürekli uygulandığında pozitif



Şekil 43-3 Oturur durumda yukarıdan aşağı doğru uygulanan +3,3 G değerinde bir hızlanma kuvvetine ani maruz kalma ve hızlanmanın devamı sırasında arteriyel sistolik ve diyastolik basınç değişiklikleri. (Martin ve Henry'den modifiye edilmiştir.; Effects of time and temperature upon tolerance to positive acceleration J. Aviation Med., 22: 382, 1951).

tif G'den çok daha zararlı olur. Havacı uçağa bir kavis çizdirirken gelişen -4 veya -5 G'lik negatif hızlanma kuvvetleri baş bölgesinde ani yoğun bir hiperemiden başka bir etki yapmaz. Fakat bazen beyin ödemi sonucu 15-20 dakika süren psişik bozukluklar görülebilir.

Negatif G kuvvetleri bazen o kadar büyük olur ki (örneğin -20 G), kan büyük bir kuvvetle başa doğru yönelir ve beyin kan basıncı 300-400 mm Hg'ya yükselir ve bazen başın yüzeyindeki ve beyindeki küçük kan damarlarında yırtılmalar meydana gelir. Bununla beraber kraniyum içindeki damarlar, aşağıda açıklanan nedenlerle yırtılmaya daha az yatkındır. Kan kraniyal damarlara doğru yönelirken, beyin omurilik sıvısı da başa doğru hareket ederek, çok artmış olan sıvı basıncıyla beyin etrafında bir yastık gibi destek sağlar ve böylece damarların yırtılmasını önler.

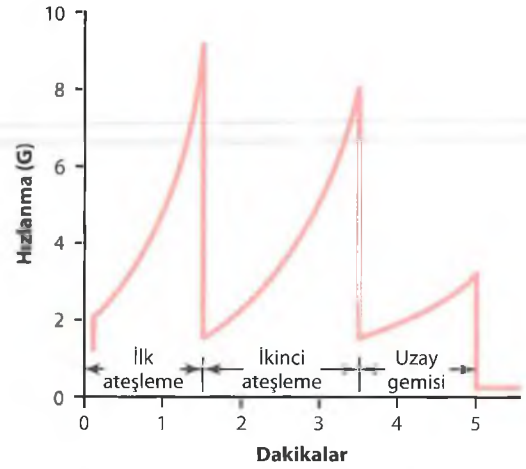
Gözler kafatasıyla korunmadığı için güçlü negatif G sırasında gözlerde hiperemi görülür. Sonuç olarak gözlerde "kırmızı" görme alanı ile karakterize geçici körlük ortaya çıkar.

Vücutun Merkezkaç Hızlanma Kuvvetlerinden Korunması. Havacıları pozitif G sırasında oluşan dolaşım kollapsına karşı korumak üzere özgül işlemler ve cihazlar geliştirilmiştir. İlk olarak, havacı karın kaslarını ileri derecede sıkıştırır ve öne doğru eğilerek karnına baskı yaparsa, kanın karın bölgesindeki geniş damarlarda göllenmesini önleyerek göz kararmasının ortaya çıkmasını geciktirebilir. Ayrıca özel olarak hazırlanan "anti-G" elbiseleri kanın karın alt bölgesinde ve bacaklarda göllenmesini önler. En basit yöntem G artarken basınç torbalarını şişirerek karın ve bacaklara pozitif basınç uygulamaktır. Teorik olarak, tank içinde ya da su dolu elbise içinde bulunan pilot dolaşıma G kuvvetlerinin çok az etkili olduğunu deneyimler; çünkü merkezkaç hızlanma sırasında suda oluşan basınçlar vücuda dışarıdan bastırarak vücutta oluşan kuvvetleri neredeyse tamamen dengeler. Fakat, su içinde olursa bile akciğerlerdeki hava, kalp, akciğer dokuları ve diyaframın yer değiştirmesine izin vererek ciddi problemler gelişebilir. Böylece bu işlem uygulansa bile, güvenlik sınırı hala 10 G'den daha az bir değerde kalmaktadır.

Doğrusal Hızlandırma Kuvvetlerinin Vücuda Etkileri

Uzay Yolculuğunda Hızlandırma Kuvvetleri. Uçaklardan farklı olarak uzay araçları ani dönüşler yapamazlar. Bu nedenle, uzay aracı anormal dönüşler yapmadıkça merkezkaç hızlandırma kuvvetleri önemsiz kalır. Diğer yandan, uzaya fırlatma sırasında hızlanma, iniş sırasında da yavaşlama, biri pozitif diğeri negatif olmak üzere çok önemli *doğrusal hızlanma* yaratır.

Şekil 43-4 üç aşamalı bir uzay aracının fırlatılması sırasında gelişen tipik hızlanma grafiğini göstermektedir. Burada, birinci ateşleme 9 G, ikincisi de 8 G kadar hızlanma yaratır. Ayakta dik pozisyondayken insan vücudu bu kadar hızlanmaya dayanamaz; fakat yarı yatar



Şekil 43-4 Uzay aracının kalkışı sırasında hızlanma kuvvetleri.

durumda, *hızlanma eksenine yatay pozisyonunda* iken, hızlanma kuvvetlerinin birkaç dakika devam etmesine karşın kolaylıkla dayanılabilir. Bu nedenle astronotlar için yatar koltuklar kullanılmaktadır.

Uzay aracının yeniden atmosfere girdiği yavaşlama sırasında da problemler ortaya çıkar. Şahıs uzay yolculuğunda 1 Mach (ses hızı ve hızlı uçakların hızı) hızla yol alıyorsa 0,3 km'lik bir mesafede güvenle yavaşlama sağlarken, 100 Mach'lık bir hızda (gezegenler arası uzay uçuşlarında) güvenli bir yavaşlama için 16.000 km'lik bir mesafe gerekir. Bu farkın nedeni yavaşlama sırasında açığa çıkan toplam enerjinin hızın karesi ile orantılı olmasıdır, bu durumda 1 Mach ile 100 Mach arasında yavaşlama için gereken mesafe 10.000 kat artar. Buna ek olarak insan, uzun süren yavaşlamaya, eğer yavaşlama süresi uzun ise, kısa sürelere göre daha iyi dayanabilir. Bu nedenle yüksek hızın yavaşlaması, düşük hıza göre daha yavaş tamamlanmalıdır.

Paraşütle Atlamada Yavaşlama Kuvvetleri. Bir havacı uçaktan paraşütle atladığı zaman, başlangıçta düşüş hızı saniyede 0 m'dir. Fakat yerçekiminin hızlanma kuvvetiyle birinci saniyede düşme hızı (hava direnci yoksa) 9,6 m/sn, ikinci saniyede 19,2 m/sn olmak üzere giderek artar. Düşüş hızı arttıkça düşüşü yavaşlatan hava direnci de artar. Sonunda hava direncinin yavaşlama kuvveti, yerçekiminin yavaşlama kuvveti ile tam denge haline gelir. Yaklaşık 12 saniye sonra (yeryüzüne yakın, hava yoğunluğunun en büyük olduğu yerde) şahıs 175-190 km/saat (52 m/sn) son hızla düşüyor olacaktır. Eğer paraşütçü paraşüt açılmadan son hızla ulaşırsa "açılma şoku yükü" denen, yaklaşık 600 kg'lık bir kuvvet paraşüte uygulanmış olur.

Normal büyüklükte bir paraşüt, paraşütçünün düşüşünü son hızın yaklaşık 1/9 değerine düşürür. Başka bir deyişle yere iniş hızı 6 m/san olur ve yere çarpma hızı paraşütsüz inişin 1/81'i kadardır. Bu durumda bile eğer paraşütçü iniş için özel bir eğitim almamışsa, çarpma

kuvveti vücutta önemli hasar yapmaya yeterli olacaktır. Gerçekte yere çarpma hızı 2 metrelik bir yükseklikten düşme sırasında gelişen kuvvete eşittir. Eğer paraşütçü önceden uyarılmamışsa, ayaklarını bükmeden yere çarparken vücudun iskelet eksenini boyunca gelişen büyük hızlanma kuvvetleri pelvis, vertebra ya da bacaklarda kırıklara neden olur. Bundan dolayı eğitilmiş paraşütçüler dizlerini bükerek, fakat kasları gerilmiş durumda çarpma şokunu karşılarlar.

Kapalı Uzak Aracında "Yapay İklim"

Dış uzayda atmosfer bulunmadığından uzak araçta atmosfer ve iklim koşulları yapay olarak sağlanmalıdır. En önemlisi, boğulmayı önlemek için O_2 konsantrasyonu yeteri kadar yüksek ve CO_2 konsantrasyonu yeteri kadar düşük olmalıdır. Daha önceleri bazı uzak araçlarında saf O_2 içeren 260 mmHg basınçta atmosfer kullanılmıştır. Fakat modern uzak mekiklerinde toplam basıncı 760 mmHg olan ve yaklaşık normal hava gibi oksijenin dört katı azottan oluşan gaz karışımları kullanılmaktadır. Karışımda azotun bulunması yangın ve patlama olasılığını büyük ölçüde azaltır. Azot aynı zamanda, akciğerde bölgesel ateletazi odaklarının gelişmesini de engeller. Oysa saf O_2 solumada, O_2 'in çabuk absorbe olmasıyla küçük bronşiyoller muköz tıkaçlarla geçici olarak bloke olmaktadır.

Birkaç aydan fazla süren uzak uçuşları için yeterli miktarda O_2 ile CO_2 'i absorbe edecek maddeleri taşımak pratik değildir. Bu nedenle tekrar kullanımı sağlayan tekniklerin geliştirilmesi uygun görülmüştür. Tekrar kullanma işlemlerinden bazıları oksijen oluşturmak için suyun elektrolizi gibi saf fiziksel işlemlerdir. Diğer yöntemler, büyük klorofil depoları nedeniyle yosunları kullanarak fotosentez yoluyla besin maddesi oluşturmak ve aynı zamanda karbondioksitten O_2 elde etmek gibi biyolojik yöntemlere dayanır. Tekrar kullanım için tatmin edici bir sisteme henüz ulaşılamamıştır.

Uzayda Ağırlıksızlık

Bir gezegenin etrafındaki yörüngede ya da fırlatılmamış bir uzak araçta bulunan insan, *ağırlıksızlık* duygusunu hisseder. Ağırlıksızlık, bazen "mikroyerçekimi" de denen G kuvvetinin 0'a yakın olduğu bir durumdur. Bu, kişinin aracın tabanına, yanlarına ya da tavanına çekilmeyip aracın içinde basitçe yüzmesi demektir. Bu olay şahsa etkili yerçekimi kuvvetlerinin eksikliğinden ileri gelmez; çünkü nerede olursa olsun yerçekimi hala aktiftir. Ancak yerçekimi hem uzak aracı hem de kişi üzerinde etki eden yörüngenin merkezkaç kuvveti ile dengededir. Böylece, hem uzak aracı hem de içindeki şahıs aynı hızlanma kuvveti ile aynı

yönde çekilmektedir. Bu nedenle şahıs uzak aracının herhangi bir duvarına doğru çekilmez.

Ağırlıksızlığın (Mikroyerçekimi) Fizyolojik Problemleri. Ağırlıksızlığın çok uzun sürmediği durumlarda oluşan fizyolojik problemler tam olarak belirlenememiştir. Problemlerin çoğu ağırlıksızlığın üç etkisiyle ilişkili görülmektedir. Bunlar; (1) yolculuğun ilk birkaç gününde hareket hastalığı, (2) hidrostatik basınç yaratan yerçekiminin eksikliğinde sıvıların yer değiştirmesi, (3) yerçekimine karşı koyan kas kasılmalarının eksikliği nedeniyle fiziksel aktivitenin azalmasıdır.

Uzak yolculuğunun ilk 2-5 gününde astronotların % 50'sinde bulantı, bazen kusma ile seyreden hareket hastalığı görülür. Bu, belki de alışılmıştan farklı hareket sinyallerinin beynin denge merkezlerine ulaşması, fakat yer çekimi ile ilgili sinyallerin olmayışı ile ortaya çıkmaktadır.

Uzun süre uzayda kalmanın gözlenen etkileri şöyle sıralanabilir; (1) kan hacminin azalması, (2) eritrosit sayısında azalma, (3) kas gücü ve çalışma kapasitesinde azalma, (4) maksimum kalp debisinin azalması, (5) kemik kütlelerinin ve kemiklerden kalsiyum ve fosfatın kaybı. Bu etkilerin büyük bölümü uzun bir süre yatakta kalan hastalarda da görülür. Bu nedenle uzun süreli uzak laboratuvar süreçlerinde geniş egzersiz programları uygulanmaya başlanmıştır.

Daha önceki yıllarda gerçekleşen ve etkili bir egzersiz programı içermeyen uzak laboratuvar çalışmalarında, astronotların dünyaya döndükten sonraki ilk birkaç gün çalışma kapasiteleri ağır şekilde azalmaktaydı. Aynı zamanda belki arteriyel basınç kontrol mekanizmalarının azalmış yanıtları sonucu kan hacminin düşmesi nedeniyle, ilk birkaç gün ayakta durma sırasında bayılma eğilimi (bu daha sonra da belli oranda devam eden bir belirtidir) görülmüyordu.

Ağırlıksızlığa Uzun Süre Maruz Kalma Sırasında Kardiyovasküler, Kas ve Kemik Kondüsyonunda Azalma. Çok uzun süreli uzak uçuşlarındaki mikroyerçekimine maruz kalma esnasında, güçlü egzersiz programı uygulanmasına rağmen kalp damar sistemi, iskelet kasları ve kemiklerde giderek artan işlev kayıpları ortaya çıkar. Birkaç ay süren uzak uçuşlarında astronotlar üzerindeki çalışmalar, egzersize devam etmelerine rağmen, her ay kemik ağırlıklarının % 1'inden fazlasını kaybettiklerini göstermiştir. Mikroyerçekimine uzun süre maruz kalma sırasında, kalp ve iskelet kası atrofisi de ortaya çıkmaktadır.

En ciddi etkiler, düşük iş kapasitesi, kan hacminde azalma, baroreseptör reflekslerde zayıflama ve ortostatik toleransta azalmayı kapsayan kardiyovasküler problemlerdir. Bu değişiklikler, astronotların dünyadaki tam yerçekimine dönmelerinden sonraki normal günlük aktivite performanslarını sınırlandırmaktadır.

Astronotlar 4-6 aylık uzay uçuşundan döndüklerinde kemik kırılmalarına karşı hassastırlar ve kalp, kas ve kemik fonksiyonlarının normal sağlıklı durumlarına dönebilmesi için birkaç haftaya ihtiyaç vardır. Mars gibi diğer gezegenlerin araştırılabilmesi için gereken daha uzun süreli hazırlık uçuşlarında, özellikle acil inişlerde astronotların yere inmelerinden sonra, uzamış mikroyerçekiminin etkileri çok önemli tehlikelere neden olabilir. Bundan dolayı, karşı tedbirleri geliştirmek için egzersizin yanında dikkate değer araştırma yöntemlerinin geliştirilmesi bu değişiklikleri önleyebilir veya etkilerini azaltabilir. Bu tür bir önlem alma denemesi, 2-3 G güç üretebilen, havacılık ve uzay araştırmalarında kullanılmak üzere insanlar için özel yapılmış kısa kollu santrifüjde astronotların, oturarak merkezkaç hızlanmasına neden olan aralıklı (örneğin, her gün 1 saat) yapay yerçekimi uygulanmasıdır.

Kaynaklar

- Adams GR, Caiozzo VJ, Baldwin KM: Skeletal muscle unweighting: spaceflight and ground-based models, *J Appl Physiol* 95:2185, 2003.
- Bärtsch P, Mairbäurl H, Maggiorini M, et al: Physiological aspects of high-altitude pulmonary edema, *J Appl Physiol* 98:1101, 2005.
- Basnyat B, Murdoch DR: High-altitude illness, *Lancet* 361:1967, 2003.
- Convertino VA: Mechanisms of microgravity induced orthostatic intolerance: implications for effective countermeasures, *J Gravit Physiol* 9:1, 2002.
- Diedrich A, Paranjape SY, Robertson D: Plasma and blood volume in space, *Am J Med Sci* 334:80, 2007.
- Di Rienzo M, Castiglioni P, Iellamo F, et al: Dynamic adaptation of cardiac baroreflex sensitivity to prolonged exposure to microgravity: data from a 16-day spaceflight, *J Appl Physiol* 105:1569, 2008.
- Hackett PH, Roach RC: High-altitude illness, *N Engl J Med* 345:107, 2001.
- Hainsworth R, Drinkhill MJ: Cardiovascular adjustments for life at high altitude, *Respir Physiol Neurobiol* 158:204, 2007.
- Hoschele S, Mairbäurl H: Alveolar flooding at high altitude: failure of reabsorption? *News Physiol Sci* 18:55, 2003.
- LeBlanc AD, Spector ER, Evans HJ, et al: Skeletal responses to space flight and the bed rest analog: a review, *J Musculoskelet Neuronal Interact* 7:33, 2007.
- Penaloza D, Arias-Stella J: The heart and pulmonary circulation at high altitudes: healthy highlanders and chronic mountain sickness, *Circulation* 115:1132, 2007.
- Smith SM, Heer M: Calcium and bone metabolism during space flight, *Nutrition* 18:849, 2002.
- West JB: Man in space, *News Physiol Sci* 1:198, 1986.
- West JB: George I. Finch and his pioneering use of oxygen for climbing at extreme altitudes, *J Appl Physiol* 94:1702, 2003.

Sualtı Dalış Fizyolojisi ve Diğer Hiperbarik Koşullar



İnsanlar deniz dibine daldığında çevrelerindeki basınç çok artar. Akciğerlerin kollabe olmaması ve şişkin kalması için hava da yüksek basınç altında verilmelidir.

Bu da akciğerlerdeki kanı

çok yüksek alveol gaz basıncına maruz bırakır; bu duruma *hiperbarizm* denir. Belirli sınırların ötesinde, bu yüksek basınçlar vücut fizyolojisinde çok önemli değişikliklere neden olur ve ölümcül olabilirler.

Basıncın Deniz Derinliği ile İlişkisi. On metre derinlikteki bir deniz suyu kolonu, tabanına yeryüzündeki atmosfer basıncı kadar bir basınç uygular. O halde okyanusun 10 m altındaki bir insan, bir atmosferi su yüzeyindeki havanın, ikinci atmosferi de suyun kendi ağırlığından olmak üzere 2 atmosferlik basınca maruz kalır. Yirmi metrede basınç 3 atmosferdir ve Şekil 44-1'deki tabloya uygun olarak bu artış devam eder.

Deniz Derinliğinin Gazların Hacmi Üzerine Etkisi-Boyle Yasası. Derinliğin diğer bir önemli etkisi de gazların gittikçe daha küçük hacimlere sıkıştırılmasıdır. Şekil 44-1'in alt kısmı, deniz düzeyinde 1 litre hava içeren çan şeklinde bir kabı göstermektedir. Basıncın 2 atmosfer olduğu deniz altındaki 10 m'de hacim sadece yarım litreye sıkıştırılmış ve 8 atmosferde (70 m) 1/8 litreye sıkıştırılmıştır. Böylece sıkıştırılmış belli bir miktardaki gazın hacmi, basınçla ters orantılıdır. *Boyle yasası* denilen bu fiziksel ilke dalışlarda çok önemlidir. Çünkü artan basınç akciğerler de dahil vücudun hava boşluklarını kollabe edebilir ve sıklıkla ciddi harabiyete neden olur.

Bu bölümde birçok kez geçen *gerçek hacim* ile *deniz düzeyindeki hacmi* birbirinden ayırmak gerekir. Örneğin, 90 m derinlikteki 1 litrelik bir gerçek hacimden bahsederek; bu deniz düzeyinde 10 litre hacmindeki hava ile aynı miktardadır.

Bireysel Gazların Yüksek Parsiyel Basınçlarda Vücuttaki Etkileri

Hava soluyan bir dalgıcın normal olarak maruz kaldığı gazlar *azot*, *oksijen* ve *karbondioksit* ve bunların herbiri yüksek basınçlarda zaman zaman ciddi fizyolojik etkilere neden olabilirler.

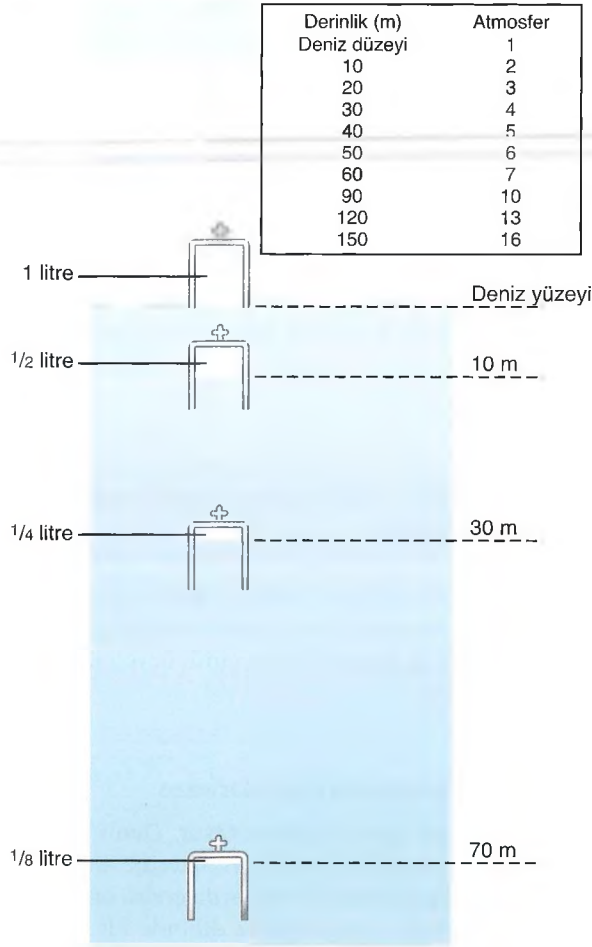
Yüksek Azot Basıncında Azot Narkozu

Havanın yaklaşık beşte dördü azottur. Deniz düzeyindeki basınçta azotun vücut işlevi üzerine önemli bir etkisi yoktur; fakat yüksek basınçlarda çeşitli derecelerde narkoza yol açabilir. Dalgıç deniz dibinde bir saat veya daha fazla kalır ve basınçlı hava solursa hafif narkozun ilk belirtisinin görüldüğü derinlik yaklaşık 40 metredir; bu düzeyde neşe belirtileri göstermeye ve dikkatinin çoğunu kaybetmeye başlar. Daha sonra 50-60 metrede sersemlemeye başlar. Dalış yapanın 66-80 metrede gücü önemli ölçüde azalır ve gereken işleri yapmakta çok güçlük çeker. Seksen metreden daha derinde (8,5 atmosfer basıncı) uzun süre kalırsa azot narkozunun bir sonucu olarak genelde dalgıç tamamen iş yapamaz hale gelir.

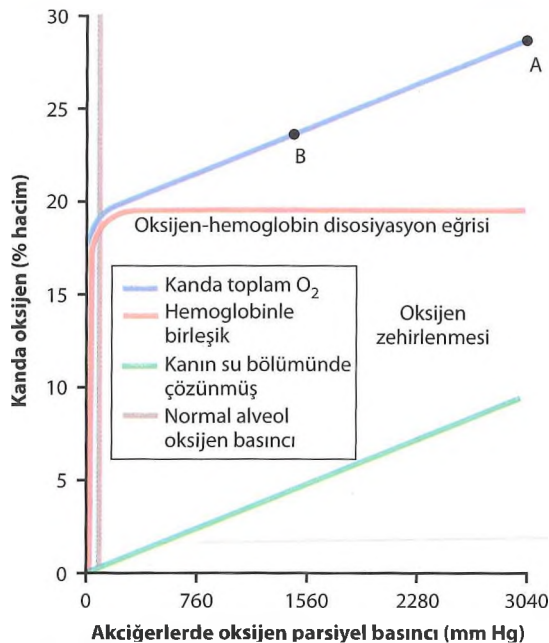
Azot narkozu alkol zehirlenmesine benzer özelliklere sahiptir ve bu nedenle sıklıkla "derinlik sarhoşluğu" olarak tanımlanır. Narkotik etkinin mekanizmasının tüm gaz anestetiklerdeki ile aynı olduğuna inanılmaktadır. Yani, azot nöronların zarlarındaki yağlı maddelerde erir ve *fiziksel etkisi* ile zarlardan iyon iletkenliğini değiştirerek nöral uyarılmayı azaltır.

Yüksek Basınçlarda Oksijen Toksisitesi

Aşırı Yüksek PO_2 'nin Kanda Oksijen Taşınması Üzerine Etkisi. Kanda PO_2 100 mm Hg'nın üzerine çıktığı zaman kandaki suda çözünmüş oksijen miktarı önemli oranda artar. Bu, alveoldeki PO_2 'nin 3000 mm Hg'yı aşmaya kadar, Bölüm 40'da gösterilene benzeyen hemoglobinin-oksijen disosiyasyon eğrisiyle Şekil 44-2'de gösterilmektedir. Ayrıca şekilde en alttaki egride her PO_2 düzeyinde *kan sıvısında çözünmüş oksijen hacmi de gösterilmiştir*. Görüldüğü gibi, alveoldeki PO_2 'nin normal sınır-



Şekil 44-1 Deniz derinliğinin basınç (üstteki tablo) ve gaz hacimleri (altta) üzerine etkileri.



Şekil 44-2 Çok yüksek PO_2 'lerde plazmada çözünen ve hemoglobine bağlı olan oksijen miktarı.

ları içinde (120 mm Hg altı) erimiş oksijen kandaki toplam oksijene göre hemen hemen yok gibidir; fakat basınç gide-rek binlerce milimetre cıvaya yükseldiğinde toplam ok-sijenin büyük bir kısmı hemoglobine bağlı olana ilaveten kan sıvısında çözünmüş olarak bulunur.

Yüksek Alveol P_{O_2} 'sinin Doku P_{O_2} 'si Üzerine Etkisi.

Akciğerlerde P_{O_2} 'nin yaklaşık 3000 mm Hg (4 atmosfer basıncı) olduğunu farzedelim. Şekil 44-2'ye bakıldığında A noktasında gösterildiği gibi, her 100 ml kandaki toplam oksijen miktarının yaklaşık yüzde 29 hacimde olduğu anlaşılır; bu demektir ki yüzde 20'lik hacim hemoglo-binle bağlanmış ve yüzde 9 hacim de plazmada erimiştir. Bu, kan doku kapillerlerinden geçerken ve dokular nor-mal oksijen miktarını kullanırken (bu her 100 ml kanda 5 ml dir), doku kapillerini terk ettiği noktada oksijen mik-tarı hala % 24 hacimdedir (Şekil B noktası). Bu noktada P_{O_2} hala yaklaşık 1200 mm Hg'dır; bu, oksijenin normal değeri olan 40 mmHg yerine, son derece yüksek basınçta dokulara verildiği anlamına gelir. Böylece bir kere P_{O_2} kritik düzeyin üzerine yükseldiğinde hemoglobinin ok-sijen tampon mekanizması (Bölüm 60'ta tartışılmıştır) doku P_{O_2} 'sini artık normal güvenlik sınırları olan 20 ila 60 mm Hg arasında tutma yeteneğini gösteremez.

Akut Oksijen Zehirlenmesi. Çok yüksek alveoler oksijen basıncında oksijen solunduğunda oluşan aşırı derecede yüksek doku P_{O_2} 'si vücudun birçok dokusuna zararlı olabilir. Örneğin, 4 atmosferlik oksijen basıncında oksijen solumak ($P_{O_2}=3040$ mm Hg) birçok insanda 30 ila 60 dakikada beyin *konvülsiyonlarına* ve *onu izleyen komaya* neden olur. Konvülsiyonlar çok defa bir ön işa-ret vermeden birden bire gelişir ve kolayca anlaşılabilir nedenlerden dolayı deniz altındaki dalgıçlarda ölümcül olabilirler.

Akut oksijen zehirlenmesinde karşılaşılan diğer belir-tiler mide bulantısı, kas krampları, baş dönmesi, görme bozukluğu, iritabilite ve oryantasyon bozukluğunu içe-rmektedir. Egzersiz, oksijen toksisitesine karşı dalgıcın duyarlılığını daha çok artırır ve istirahat halinde olan şahıs-takine göre belirtilerin daha erken ve çok daha şiddetli olarak ortaya çıkmasına neden olur.

Sinir Sistemi Oksijen Toksisitesinin Nedeni Olarak Aşırı Hücre içi Oksidasyon -"Okside Edici Serbest Radikaller" Molekül halindeki oksijenin (O_2) diğer kim-yasal bileşikler oksitleme yeteneği azdır. Bunu yapması için önce oksijenin "aktif" bir forma çevrilmesi gerekir. Birçok aktif oksijen formu vardır; bunlara *serbest oksijen radikalleri* denir. Bunların en önemlilerinden biri süper-oksit serbest radikali (O_2^-), diğeri de *hidrojen peroksit* formundaki *peroksit radikali*dir. Doku P_{O_2} 'si 40 mm Hg normal değerinde bulunduğu zaman bile erimiş molekül halindeki oksijenden sürekli olarak az miktarda okside edici serbest radikaller oluşur. Ama dokular bu serbest radikalleri hızla uzaklaştıran, *peroksidaz*, *katalaz* ve *süperoksit dismutazı* da içeren çeşitli enzimler taşırlar. Bu nedenle hemoglobin-oksijen tampon mekanizması

uygun işlev yaptığı ve normal doku P_{O_2} 'sini koruduğu sürece okside edici serbest radikaller dokularda çok az etkili olacak ya da hiç etkili olmayacak biçimde hızla temizlenir.

Kritik alveol P_{O_2} değerinin üzerinde (yaklaşık 2 atmosfer P_{O_2} 'nin üzerinde), hemoglobin oksijen tampon mekanizması yetersiz kalır ve o zaman doku P_{O_2} 'si yüzlerce ya da binlerce milimetre cıvaya yükselebilir. Bu yüksek oranlarda okside edici serbest radikallerin miktarı onları uzaklaştıracak enzim sistemlerini yetersiz bırakır ve artık hücrelerde ciddi hasar ve hatta öldürücü etki gösterirler. Bu temel etkilerden biri hücrelerin bir çok zarsı yapılarının temel bileşenleri olan doymamış yağ asitlerini okside etmektir. Diğer bir etki de bazı hücresel enzimleri okside etmek ve böylece hücrenin metabolik sistemlerini ağır şekilde haraplamaktır. Sinir dokusu yüksek lipid içeriğinden dolayı özellikle duyarlıdır. Bu nedenle, akut oksijen toksisitesinin akut öldürücü etkilerinin çoğu beynin işlev bozukluğu ile ilgilidir.

Kronik Oksijen Zehirlenmesi Akciğer Yetmezliğine Neden Olur. İnsan, yukarıda belirtilen sinir sisteminin akut oksijen toksisitesi gelişmeden, ancak 1 atmosfer oksijen basıncına neredeyse sonsuza kadar maruz kalabilir. Bununla beraber 12 saat kadar 1 atmosfer oksijene maruz kaldıktan sonra, bronş ve alveol çeperinin harabiyetinin neden olduğu *solunum yolu konjesyonu*, *pulmoner ödem* ve *atelektazi* gelişmeye başlar. Diğer dokularda olmayan ve akciğerlerde görülen bu etkinin nedeni akciğer yüzeyinin yüksek oksijen basıncına doğrudan maruz kalmasıdır; buna karşılık, hemoglobin-oksijen tampon sistemi nedeniyle oksijen diğer vücut dokularına hemen hemen normal P_{O_2} 'de verilir.

Denizde Büyük Derinliklerde Karbondioksit Toksisitesi

Eğer dalış malzemesi uygun bir şekilde yapılmış ve çalışıyorsa dalgıcın karbondioksit toksisitesinden ileri gelen herhangi bir sorunu olmaz; çünkü derinlik yalnız başına alveollerdeki karbondioksit parsiyel basıncını artırmaz. Derinlik vücutta karbondioksit oluşum hızını artırır; dalgıç normal tidal hacimde solumaya devam ettiği sürece, karbondioksidi olduğu kadar dışarı atmaya sürdüreceği için alveoldeki karbondioksit parsiyel basıncının normal değerde kalacağı açıktır.

Bununla beraber, dalgıç başlığı ve farklı tip solunum aygıtları gibi bazı tip dalgıç donanımlarında karbondioksit sıklıkla aygıtın ölü hava boşluklarında birikir ve dalgıç tarafından tekrar solunur. Alveoldeki karbondioksit basıncı (P_{CO_2}) yaklaşık 80 mm Hg'ya, yani normal alveollerdekinin iki katına çıkıncaya kadar dalgıç artan karbondioksidi kompanse etmek için dakika solunum hacmini en çok 8-11 kat artırmak suretiyle bu birikimi kısmen veya tamamen tolere eder. Alveoldeki P_{CO_2} 80 mm Hg seviyesinin üzerinde olduğunda durum dayanılmaz olur

ve sonunda solunum merkezi P_{CO_2} 'nin negatif metabolik etkisinden dolayı uyarılma yerine depresyona uğrar. Dalgıcın solunumunda kompensasyon yerine yetersizlik başlar. Buna ek olarak, Bölüm 42'de tartışıldığı gibi, dalgıçta şiddetli solunum asidozu gelişir ve farklı derecelerde uyuşukluk, narkoz ve sonuçta anestezi meydana gelir.

Yüksek Basınca Maruz Kalan Dalgıcın Dekompresyonu

Kişi uzun bir süre yüksek basınç altında hava solursa vücut sıvılarında eriyen azot miktarı çoğalır. Bunun nedeni şöyle açıklanabilir: Pulmoner kapillerlerden akan kan, solunan hava karışımındaki yüksek basınca kadar azotla doygun olur. Birkaç saat sonra vücudun tüm dokularına, doku P_{N_2} 'ni artırmak hatta solunum gazındaki P_{N_2} 'na eşit oluncaya kadar yükseltmek içinde yeterli azot taşınır.

Azot vücutta metabolize edilmediğinden akciğerlerdeki azot basıncı tekrar azalıncaya kadar tüm vücut dokularında erimiş durumda kalır. Bu durumda azot ters yöndeki solunum süreciyle atılır; fakat bu atım saatler sürer ve "*dekompresyon hastalığı*" denilen birçok problemin kaynağını oluşturur.

Çeşitli Derinliklerde Vücut Sıvılarında Eriyen Azot Hacmi. Deniz düzeyinde, tüm vücutta hemen hemen tam 1 litre azot erimiş haldedir. Bunun yarısından biraz azı vücut suyunda, yarıdan biraz fazlası da vücut yağında erimiş durumdadır. Bu doğrudur; çünkü azot suya göre yağda beş kat daha fazla eriyebilir.

Dalgıç azotla doygunluğa ulaştıktan sonra, farklı derinliklerde vücutta eriyen *deniz-düzeyindeki azot hacmi* aşağıdaki gibidir:

Metre	Litre
0	1
33	2
100	4
200	7
300	10

Tüm vücut dokularındaki azot gaz basıncının alveollerdeki azot gaz basıncıyla dengeye gelmesi için saatler gerekir. Bunun nedeni şudur: Kan akımı ve azot difüzyonu hemen dengeyi sağlamaya yetecek hızda değildir. Vücut sıvılarında eriyen azot 1 saatten daha az bir sürede hemen tamamen dengeye gelir; fakat yağ dokusu azot taşınması için beş kat daha fazla süreye gerek duyar ve nisbeten zayıf bir kan erişimine sahip olduğu için ancak saatler sonra dengeye ulaşabilir. Bu nedenle eğer kişi sadece birkaç dakika deniz dibinde kalırsa vücut sıvılarında ve dokularında fazla azot erimez; oysa derin düzeyde saatlerce kalırsa hem vücut sıvıları hem de dokular azotla neredeyse doygunluğa ulaşırlar.

Dekompresyon Hastalığı (Eş Anlamlıları: Vurgun, Basıncılı Hava Hastalığı, Caisson Hastalığı, Dalgıç Paralizi, Disbarizm). Eğer bir dalgıç çok miktarda azotun vücudunda erimesi için yeterince uzun süre deniz dibinde kalır ve daha sonra aniden su yüzeyine dönerse, hücreiçi ya da hücredışındaki vücut sıvılarında önemli miktarda azot kabarcıkları oluşur ve bu kabarcıklar vücudun hemen herhangi bir bölgesinde oluşan kabarcıkların sayı ve çapına bağlı olarak küçük ya da ciddi hasarlara neden olur; buna *dekompresyon hastalığı* denir.

Kabarcık oluşumunu hazırlayan temel nedenler Şekil 44-3'te görülmektedir. Şekil 44-3A da, dalgıcın dokuları yaklaşık olarak dokulardaki normal azot miktarının 6,5 katı olan yüksek erimiş azot basıncıyla ($P_{N_2} = 3918$ mm Hg) dengelenmiştir. Dalgıç deniz dibinde kaldığı sürece dıştan vücuduna uygulanan basınç (5000 mm Hg) gazları erimiş halde tutmaya yeterli olacak şekilde tüm vücut dokularına basınç yapar. Fakat dalgıç aniden deniz yüzeyi seviyesine yükselirse vücudun dış yüzeyine uygulanan basınç ancak 1 atmosfer (760 mm Hg) olur; buna karşılık vücut iç sıvılarındaki gaz basıncı su buharı, karbondioksit, oksijen ve azot basınçlarının toplamı olarak 4065 mm Hg'dır ve bunun yaklaşık yüzde 97'si erimiş azottan kaynaklanır. Açıkça görüldüğü gibi bu toplam 4065 mm Hg'lık değer, vücudun dışındaki basınç olan 760 mm Hg'lık basınçtan çok daha yüksektir. Bu nedenle gazlar erimiş durumdan çıkabilir ve hem dokularda hem de kanda birçok küçük damarları tıkayacak şekilde hemen tamamı azottan oluşan kabarcıklar

oluşturabilirler. Bazen gazlar kabarcık haline dönüşmeden önce "yüksek derecede doymun" durumda çözünmüş halde saatlerce kalabildikleri için birkaç dakikadan birkaç saate kadar kabarcıklar oluşmayabilir.

Dekompresyon Hastalığının Semptomları "Vurgun".

Dekompresyon hastalığı semptomlarının çoğu çeşitli dokulardaki kan damarlarının gaz kabarcıklarıyla tıkanması sonucu oluşur. İlk olarak, sadece en küçük damarlar çok küçük kabarcıklar tarafından tıkanır; fakat kabarcıklar birleştikleri için, gittikçe daha büyük damarlar etkilenir. Sonuçta doku iskemisi ve bazen de doku ölümü görülür.

Dekompresyon hastalığı görülen insanların çoğundaki semptomlar bacak ve kolların eklem ve kaslarındaki ağrıdır ve dekompresyon hastalığı gelişenlerin yaklaşık yüzde 85-90'ını etkiler. Eklem ağrısı nedeniyle "vurgun" terimi bu durum için sıklıkla kullanılır.

Dekompresyon hastalığı gelişen bireylerin yüzde 5 ila 10'unda sinir sistemi semptomları görülür. Bunlar, yüzde 5'inde baş dönmesi, felç veya kollaps, yüzde 3'ünde ise bilinç kaybıdır. Felç geçici olabilir; fakat bazı durumlarda hasar kalıcıdır.

Son olarak, dekompresyon hastalığının olduğu şahısların yaklaşık yüzde 2'sinde çok sayıdaki mikro-kabarcıkların akciğer kapillerlerini tıkanması sonucu "boğulma" gelişir. Ciddi nefes darlığıyla kendini gösteren bu durum sıklıkla şiddetli pulmoner ödem ve nadiren ölümle sonuçlanır.

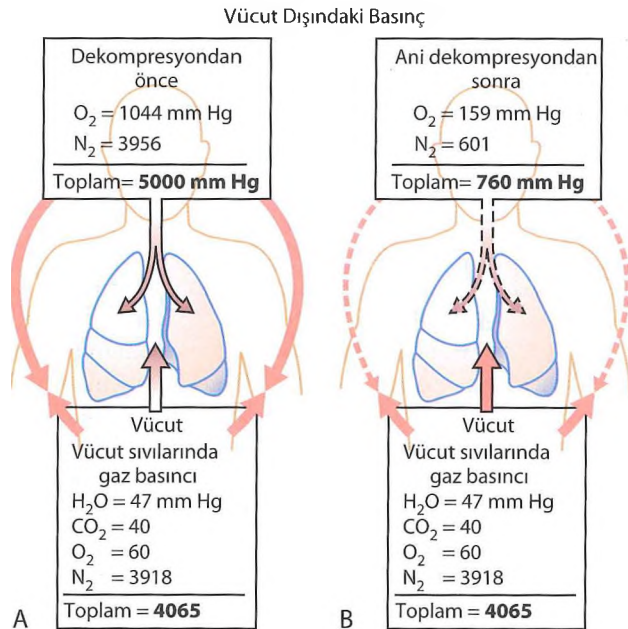
Azotun Vücuttan Atılması; Dekompresyon Çizelgeleri. Dalgıç yüzeye yavaşça çıkarılırsa, erimiş azot genellikle dekompresyon hastalığını önlemeye yetecek bir hızla akciğerlerden ekspirasyonla atılabilir. Toplam azotun yaklaşık üçte ikisi 1 saat içinde, yaklaşık yüzde 90'ı da 6 saat içinde serbestlenir.

Amerika Birleşik Devletleri Deniz Kuvvetleri güvenli bir dekompresyon işlemi için özel dekompresyon çizelgesi hazırlamıştır. Öğrenciye dekompresyon süreci hakkında bir fikir vermek için belirtelim, hava soluyan ve 57 metre derinlikte 60 dakika kalmış olan bir dalgıç aşağıdaki programa göre dekompresyon edilir.

- 15 m derinlikte 10 dakika
- 12 m derinlikte 17 dakika
- 9 m derinlikte 19 dakika
- 6 m derinlikte 50 dakika
- 3 m derinlikte 84 dakika

Böylece, derinde yalnızca 1 saatlik bir çalışma dönemi için toplam dekompresyon süresi yaklaşık 3 saattir.

Tank Dekompresyonu ve Dekompresyon Hastalığının Tedavisi. Profesyonel dalgıçların dekompresyonu için yaygın kullanılan diğer bir işlem de, dalgıcı basınçlı tanka koymak ve daha sonra yukarıda belirtilen çizelgeyi esas alarak basıncı normal atmosfer basıncına kadar dereceli bir şekilde düşürmektir.



Şekil 44-3 Vücudun içinde ve dışında gaz basınçları; (A) 5000 mm Hg'lık toplam basınçta hava solunduğunda vücudun yüksek gaz basıncı ile doymasını, (B) akciğerin alveol-ichi basıncı aniden 5000 mm Hg'dan 760 mm Hg'lık normal basınca döndüğünde dokuda kabarcık oluşumundan sorumlu aşırı vücut içi basıncını göstermektedir.

Tankta dekompresyon, yüzeye çıktıktan dakikalar hatta saatler sonra bile dekompresyon hastalığı belirtileri gelişen şahısların tedavisi için daha da önemlidir. Bu durumda, dalgıç derin bir düzeyde derhal rekompresyon edilir. Daha sonra dekompresyon, her zaman kullanılan dekompresyon süresi boyunca defalarca tekrarlanır.

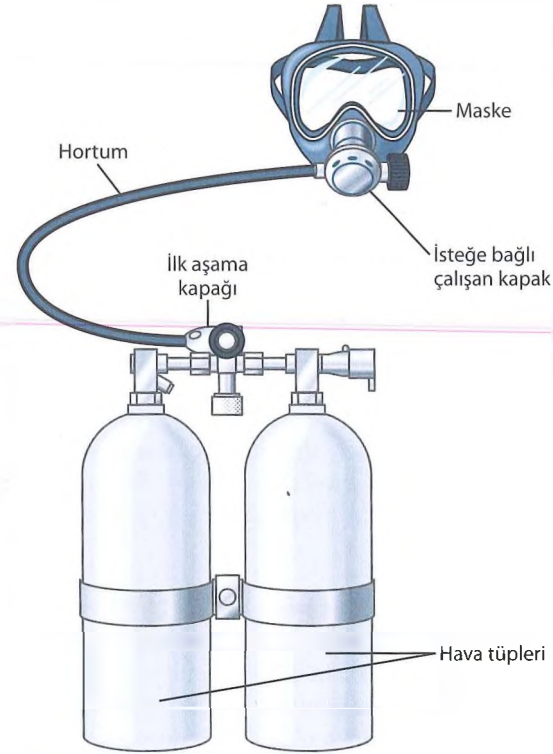
“Doygunluk Dalışı” ve Derin Dalışlarda Helyum-Oksijen Karışımlarının Kullanılması. Dalgıçlar çok derin düzeylerde - 75 m ila 303 m arası - çalışmak zorunda kalırlarsa sıklıkla, çalışacakları ortamdakine yakın bir basınçta komprese kalacak şekilde günlerce veya haftalarca büyük bir tankta yaşarlar. Bu, vücut doku ve sıvılarını, daldıklarında maruz kalacakları gazlarla satüre duruma getirir. Daha sonra çalışmayı takiben aynı tanka döndüklerinde basınçta önemli değişiklikler olmaz ve böylece dekompresyon kabarcıkları oluşmaz.

Çok derin dalışlarda, özellikle doygunluk dalışları esnasında genellikle gaz karışımında üç nedenden dolayı azot yerine helyum kullanılır: (1) azotun ancak beşte biri kadar narkotik etkiye sahiptir; (2) helyum aynı hacimdeki azotun yarısı kadar, vücut dokularında erir ve çözünen kısmı azottan birkaç kat daha hızlı bir şekilde doku dışına difüze olur; böylece dekompresyon hastalığı belirtilerini azaltır, ve (3) helyumun düşük yoğunluğu (azot yoğunluğunun yedide biri) solunuma karşı havayolu direncini en az düzeyde tutar. Bu durum son derece önemlidir; çünkü yüksek derecede sıkışan azot öyle yoğunlaşır ki havayolu direnci son derece artar, bazen soluk almak için yapılan dayanıklılık sınırını aşar.

Son olarak, çok derin dalışlarda gaz karışımındaki oksijen konsantrasyonunu azaltmak önemlidir; çünkü aksi durumda oksijen toksisitesi gelişir. Örneğin 210 metrelik (22 atmosfer basıncı) bir derinlikte yüzde 1’lik bir oksijen karışımı dalgıcın ihtiyaç duyduğu tüm oksijeni sağlayabilir; buna karşılık yüzde 21’lik oksijen karışımı (havadaki oran) 30 dakika kadar kısa bir süre içinde, nöbetlere neden olabilecek şekilde 4 atmosferden daha fazla bir PO_2 ’yi akciğerlere verir.

Suciğeri (Scuba: Self-Contained Underwater Breathing Apparatus) ile Dalış

1940’lardan önce hemen tüm dalışlar, dalgıca su yüzeyinden havanın pompalandığı bir hortuma bağlı dalgıç başlığı kullanılarak yapıldı. Daha sonra 1943’te Jacques Cousteau, adı *self-contained underwater breathing apparatus* olan ve herkes tarafından SCUBA olarak bilinen su ciğeri aygıtını yaygınlaştırdı. Tüm spor ve ticari dalışların yüzde 99’dan fazlasında kullanılan SCUBA aygıtı tipi Şekil 44-4’te gösterilen *isteğe bağlı açık devre sistemidir*. Bu sistem aşağıdaki kısımlardan oluşur: (1) komprese edilen hava veya diğer bazı gaz karışımlarını içeren bir veya daha fazla tank, (2) ilk aşamada tanktan gelen çok yüksek basıncı düşük bir basınç seviyesine getiren “indirgeyici”



Şekil 44-4 İsteğe bağlı devreye giren açık devre bir SCUBA aygıtı.

kapak, (3) havanın hafif bir negatif soluk basıncıyla akciğerlere girişine izin veren ve daha sonra hafif bir pozitif basınçla denize verilmesini sağlayan (“isteğe bağlı”) inhalasyon ve ekshalasyon kapak kombinasyonu ve (4) küçük “ölü boşluğu” olan bir maske ve tüp sistemi.

İsteğe bağlı kapak sistemi aşağıdaki gibi çalışır: İlk aşamada indirgeyici kapak, tanktan gelen basıncı azaltır; böylece maskeye gelen hava sadece birkaç mm Hg’lık basınca sahip olup çevredeki su basıncından hafifçe yüksektir. Gaz karışımı sürekli olarak maskeye akamaz. Bunun yerine, her inspirasyonla maske üzerindeki isteğe bağlı çalışan kapaktaki hafif negatif basınç bu kapağın diyaframını içeri doğru çeker ve bu otomatik olarak havanın hortumdan serbestlenerek maskeye ve akciğerlere girişini sağlar. Bu şekilde sadece inhalasyon için gerekli olan hava miktarı maskeye girer. Daha sonra ekspirasyonda hava tanka geri dönmez; bunun yerine denize atılır.

Bu tip suciğerin kullanılması en büyük problem kişinin derinde kalma zamanının sınırlı olmasıdır; örneğin, 60 m derinlikte sadece birkaç dakika kalmak mümkündür. Bunun nedeni, karbondioksitin akciğerlerden temizlenmesi için tanktan çok daha fazla hava akımının gerekli olmasıdır—derinlik ne kadar artarsa dakikada gerekli olan hava akış miktarı o kadar çok olur; çünkü hacimler küçük ebatlara sıkıştırılmıştır.

Denizaltılarda Özel Fizyolojik Problemler

Denizaltılardan Kaçma. Aslında denizaltılarla ilgili, özellikle batık bir denizaltıdan kaçmak gerektiğinde rastlanan problemler, derin deniz dalışlarında rastlanan problemlerle aynıdır. Özel tipte herhangi bir aygıt kullanmaksızın 90 m kadar derinlikten kurtulmak mümkündür. Bununla beraber, teorik olarak uygun solunum aygıtı, özellikle helyum kullanıldığında 180 m ya da daha fazla derinlikten kurtulmak mümkündür.

Kurtulmada en temel problemlerden biri hava embolisinin önlenmesidir. Kişi yukarı çıkarken, akciğerlerdeki gazların genişlemesi ve bazen pulmoner bir damarı yırtması gazların vasküler sisteme geçmesine neden olur ve dolaşımında hava embolisine yolaçar. Bu nedenle, kişi yukarı çıkarken sürekli ekspirasyon yapmak için özel bir çaba göstermelidir.

Denizaltının İç Ortamında Sağlık Problemleri. Kaçış bir yana bırakılırsa, denizaltı hekimliği, genellikle denizaltı ortamındaki tehlikeleri önlemek için birçok mühendislik problemlerini ele alır. Birincisi, atom denizaltılarında radyasyon tehlikesi sorunu da vardır; fakat uygun korunma ile deniz dibine dalan mürettebatın aldığı radyasyon miktarı deniz yüzeyinin üstünde kozmik ışınlardan alınan radyasyondan daha az bir düzeydedir.

İkinci olarak, zehirli gazlar ara sıra denizaltı atmosferine geçer ve derhal kontrol altında tutulmalıdır. Örneğin, denizaltı ile haftalarca derinde kalma sırasında mürettebatın sigara içmesi, eğer havadan uzaklaştırılmazsa, karbonmonoksit zehirlenmesine neden olacak kadar karbonmonoksit serbestlenmesine yol açar. Bazen de soğutucu sistemlerdeki tüplerden sızan freon gazı toksisiteye yol açacak miktara ulaşabilir.

Hiperbarik Oksijen Tedavisi

Yüksek oksijen basıncının (*hiperbarik oksijen*) yoğun okside edici özelliklerinin, birçok önemli klinik vakada

değerli terapötik etkilere sahip olabileceği öğrenilmiştir. Bu nedenle, şimdi birçok tıp merkezinde hastaların içine konarak hiperbarik oksijenle tedavi edilebileceği büyük basınç tankları vardır. Oksijen genellikle 2-3 atmosferlik P_{O_2} 'lerde maske ya da intratrakeal tüple uygulanır. Bu sırada vücudun dışındaki normal hava da aynı yüksek basınçta tutulur.

Oksijen toksisitesinden sorumlu okside edici serbest radikallerin en azından bazı terapötik yarardan da sorumlu olduklarına inanılmaktadır. Hiperbarik oksijen tedavisinin özellikle yararlı olduğu bazı durumlar aşağıda belirtilmiştir.

Hiperbarik oksijenin en başarılı kullanımı olasılıkla *gazlı gangren* tedavisinde olmaktadır. Bu duruma neden olan bakteriler *-clostridium organizmaları-* anaerobik koşullarda en iyi geliştikleri için, yaklaşık 70 mm Hg'dan daha büyük olan oksijen basınçlarında büyümeleri engellenir. Bu nedenle, dokuların hiperbarik oksijenasyonu sıklıkla enfeksiyon sürecini tamamen duraklatır ve böylece, daha önce hemen hemen yüzde 100 öldürücü olan bir durum birçok vakada erken hiperbarik oksijen uygulamasıyla tedavi edilebilmektedir.

Hiperbarik oksijen tedavisinin kesin yararlı olduğu veya faydalı olabileceği diğer durumlar dekompresyon hastalığı, arteriyel gaz embolisi, karbonmonoksit zehirlenmesi, osteomiyelit ve miyokard infarktüsüdür.

Kaynaklar

- Butler PJ: Diving beyond the limits, *News Physiol Sci* 16:222, 2001.
- Leach RM, Rees PJ, Wilmshurst P: Hyperbaric oxygen therapy, *BMJ* 317:1140, 1998.
- Lindholm P, Lundgren CE: The physiology and pathophysiology of human breath-hold diving, *J Appl Physiol* 106:284, 2009.
- Moon RE, Cherry AD, Stolp BW, et al: Pulmonary Gas Exchange in Diving, *J Appl Physiol* 2008 [Epub ahead of print].
- Neuman TS: Arterial gas embolism and decompression sickness, *News Physiol Sci* 17:77, 2002.
- Pendergast DR, Lundgren CEG: The physiology and pathophysiology of the hyperbaric and diving environments, *J Appl Physiol* 106:274, 2009.
- Thom SR: Oxidative stress is fundamental to hyperbaric oxygen therapy, *J Appl Physiol* 2008 doi:10.1152/japplphysiol.91004.

Sinir Sistemi: Genel İlkeler ve Duyu Fizyoloji

- 45. Sinir Sisteminin Organizasyonu, Sinapsların Temel İşlevleri ve Aracı Maddeler
- 46. Duysal Reseptörler, Bilginin İşlenmesinde Nöron Devreleri
- 47. Somatik Duyular: A. Genel Organizasyon, Dokunma ve Pozisyon Duyuları
- 48. Somatik Duyular: II. Ağrı, Baş ağrısı ve Termal Duyular

Sinir Sisteminin Organizasyonu, Sinapsların Temel İşlevleri ve Aracı Maddeler



Sinir sistemi, gerçekleştirebildiği düşünce süreçleri ve kontrol eylemlerinin karmaşıklığı yönünden benzersizdir. Her dakika, farklı duysal organlarda ve duysal sinirlerden milyonlarca bit-

lik bilgi alır ve daha sonra tüm bunları oluşacak bedensel yanıtları belirlemek için bütünleştirir.

Sinir sisteminin bu bölümdeki tartışmasına başlamadan önce, okuyucu zar potansiyeli ilkelerinin, sinirlerde sinyal iletiminin ve sinir-kas kavşağından sinyal aktarımının açıklandığı Bölüm 5 ve 7'yi gözden geçirmelidir.

deki dokunma reseptörleri veya diğer tip reseptörler gibi *duysal reseptörleri* uyaran duysal deneyimlerle başlar. Bu duysal deneyimler, ya beyinden kaynaklanan hızlı bir tepkiye yol açar ya da deneyimin anısı, gelecekte bedensel tepkiyi belirlemek üzere, dakikalar, haftalar hatta yıllarca beyinde saklanır.

Şekil 45-2 tüm vücut yüzeyindeki ve bazı derin yapılarıdaki reseptörlerden gelen duysal bilgiyi taşıyan duysal sistemin *somatik* kısmını göstermektedir. Bu bilgi merkezi sinir sistemine periferik sinirler aracılığıyla girer ve (1) omuriliğin tüm seviyeleri, (2) beynin medulla, pons ve mezensefalonundaki retiküler madde, (3) serebellum, (4) talamus ve (5) beyin korteksi alanlarına iletilir.

Sinir Sisteminin Genel Düzeni

Merkezi Sinir Sistemi Nöronu: Temel İşlevsel Birim

Merkezi sinir sistemi 100 milyardan fazla nöron içerir. Şekil 45-1, beynin motor korteksinde bulunan tipik bir nöronu göstermektedir. Gelen sinyaller, bu nörona, çoğu nöronal dentritlerde bulunan ama hücre gövdesi üzerinde de yer alan sinapslar aracılığıyla girer. Bir nöronda bu şekildeki girdi liflerinin sinaptik bağlantılarının sayısı, farklı nöron tipleri için, birkaç yüz ile 200.000 arasında değişir. Bunun tersine çıkış sinyali, nörondan ayrılan tek bir aksonu kullanır. Daha sonra bu akson sinir sisteminin diğer kısımlarına veya vücudun periferine uzanan pek çok dala ayrılır.

Çoğu sinapsın genel bir özelliği sinyali ileri doğru (önceki nöronun aksonundan sonraki nöronun hücre zarı üzerindeki dentritlerine) geçirmesidir. Bu özellik, özel sinirsel işlevlerin yapılması için, sinyali gereken yönde gitmeye zorlar.

Sinir Sisteminin Duysal Bölümü- Duysal Reseptörler

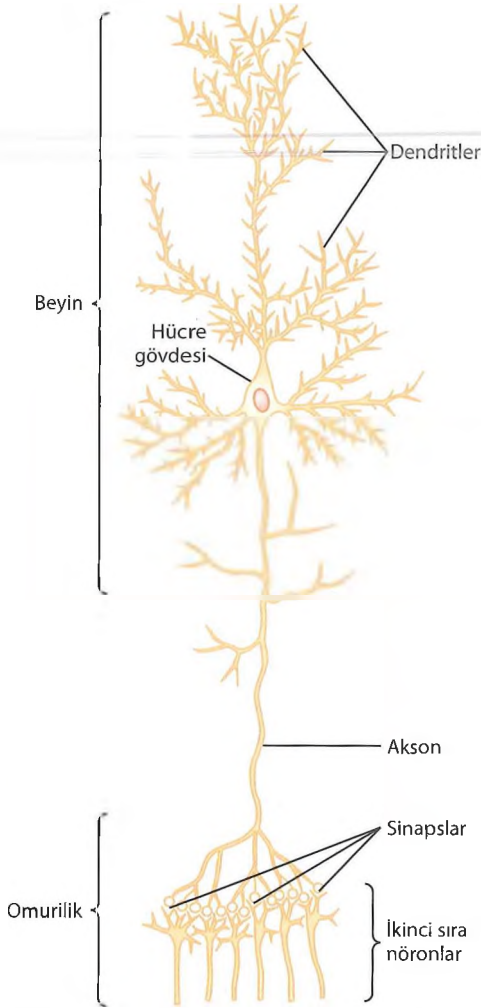
Sinir sisteminin pek çok aktivitesi gözdeki görme reseptörleri, kulaktaki işitme reseptörleri, vücudun yüzeyin-

Sinir Sisteminin Motor Bölümü- Uygulayıcılar

Sinir sisteminin sonuçta en önemli rolü değişik bedensel aktiviteleri kontrol etmektir. Bu, tüm vücuttaki uygun (1) iskelet kaslarının kasılması, (2) iç organlardaki düz kasların kasılması ve (3) vücudun pek çok kısmında bulunan iç salgı ve dış salgı bezlerinden aktif kimyasal maddelerin salgılanması ile gerçekleşir. Bu etkinliklere, bir bütün olarak, sinir sisteminin *motor işlevleri* denir ve sinir sinyallerinin emrettiği işlevleri yapan gerçek anatomik yapılar olan kaslar ve bezler uygulayıcılar-*efektörler* olarak bilinir.

Şekil 45-3, iskelet kası kasılmalarını kontrol eden "*iskelet*" motor sinir yayını göstermektedir. Bu yaya paralel çalışan diğer bir sistem düz kaslar, bezler ve diğer iç bedensel sistemleri kontrol eden *otonom sinir sistemi*dir; bu sistem Bölüm 60'da ele alınacaktır.

Şekil 45-3'de iskelet kaslarının merkezi sinir sisteminin farklı düzeyleri tarafından kontrol edildiğine dikkat ediniz. Bunlar (1) omurilik, (2) medulla, pons ve mezensefalonun retiküler maddesi, (3) bazal ganglionlar, (4) serebellum ve (5) motor kortektir. Bu alanların herbiri motor kontrol üzerinde kendi özgül rolünü gerçekleştirir. Alt bölgeler daha çok duysal uyarılara karşı oluşan otomatik ve anlık kas yanıtları ile daha yukarıdaki bölgeler ise beynin düşünce süreçleri



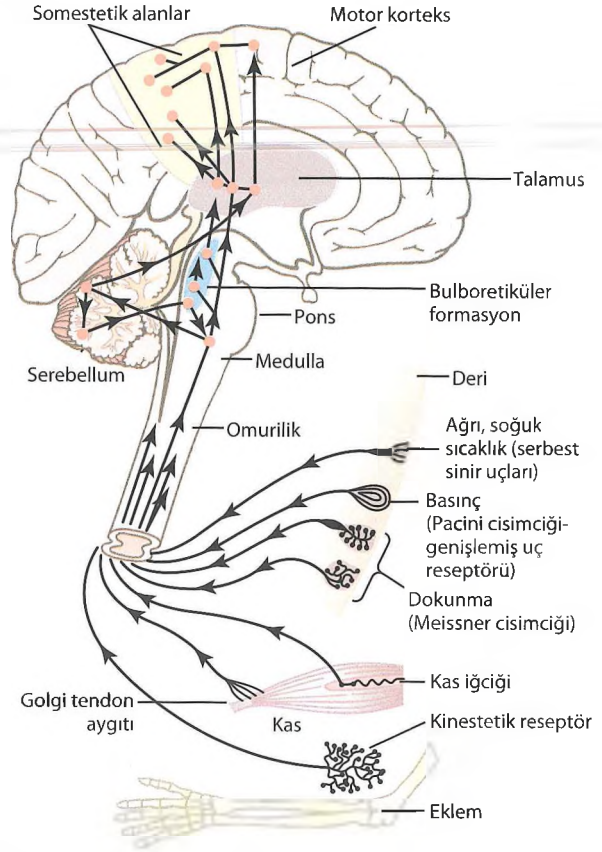
Şekil 45-1 Beynin büyük bir nöronunun yapısı ve önemli işlevsel kısımları gösterilmiştir. (Guyton AC'den: Basic Neuroscience: Anatomy and Physiology, Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1987).

ile kontrol edilen önceden düşünülmüş karmaşık kas hareketleri ile ilgilidir.

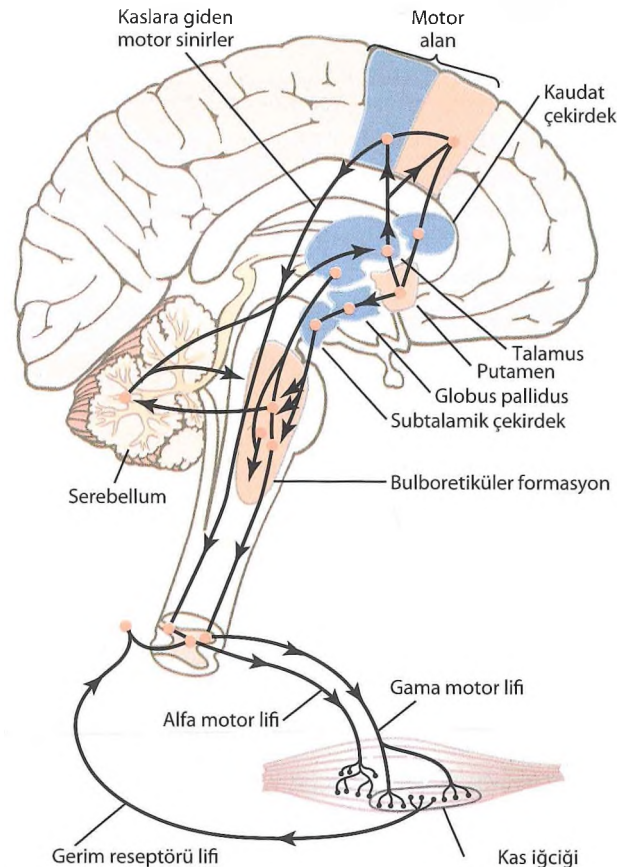
Bilginin işlenmesi–Sinir Sisteminin Bütünleyici İşlevleri

Sinir sisteminin en önemli işlevlerinden biri, gelen bilgiyi uygun mental ve motor yanıtları oluşturacak bir biçimde işlemesidir. Beyin bütün duysal bilginin %99'dan fazlasını uygun bulmadığı veya önemli olmadığı için işlemez. Örneğin oturduğumuz zaman giysilere değen vücut bölümlerinden ve uygulanan basınçtan haberdar olmayız. Benzer şekilde dikkatimiz sadece görme alanımızdaki belirli bir nesneye yönelir ve çevremizdeki gürültü bilinçaltı düzeyde algılanır.

Ancak önemli duysal bilgi zihni uyardığı zaman, istenen yanıtları oluşturmak üzere derhal beynin uygun bütünleyici ve motor bölgelerine yönlendirilir. Bilginin bu şekilde yönlendirilmesi ve işlenmesine sinir sisteminin *bütünleyici işlevi* adı verilir. Bu işlev sayesinde, eğer birey



Şekil 45-2 Sinir sisteminde somatik duysal yay.



Şekil 45-3 Sinir sisteminin iskelet kası motor sinir yayı.

elini sıcak bir sobaya değdirirse, el ani bir yanıtla sobadan uzaklaştırılır. Ve bu hareketi, tüm vücudu sobadan uzaklaştırmak ve belki de acı ile bağlamak gibi ilişkili yanıtlar izler.

Bilginin İşlenmesinde Sinapsların Rolü. Sinaps, bir nöronun diğerine bağlantı noktasıdır. Bu bölümde sinaptik işlevin ayrıntılarını daha sonra gözden geçireceğiz. Ancak, burada sinapsların sinirsel sinyalin sinir sistemindeki dağılımının yönünü belirlemesindeki önemine işaret ediyoruz. Bazı sinapslar sinyali bir nörondan diğerine kolayca geçirirken diğerlerinde sinyalin geçişi daha zordur. Buna ek olarak sinir sisteminin öteki alanlarından gelen *kolaylaştırıcı* ve *baskılayıcı* sinyaller sinapsları bazen iletiye açarak bazen ise kapatarak sinaptik geçişi kontrol edebilirler. Dahası bazı postsinaptik nöronlar çok sayıda çıkış sinyaline yanıt verirken, diğerleri sadece birkaç çıkış sinyaline yanıt verebilirler. Böylece sinapslar, sıklıkla zayıf sinyalleri durdurup güçlü sinyallerin geçmesine izin vererek ama bazen de zayıf sinyalleri yükselterek ve tüm bu sinyalleri tek bir yön yerine birden çok yöne yönlendirerek seçici bir işlevi yerine getirirler.

Bilginin Saklanması–Bellek

En önemli duysal bilginin bile ancak küçük bir kısmı anlık motor yanıt oluşturur. Ama bilginin büyük bir kısmı motor aktivitenin gelecekteki kontrolü ve düşünme süreçlerinde kullanımı için depolanır. Depolamanın çoğu *beyin korteksinde* olur; ancak beyin taban bölgeleri ve omurilik bile az miktarda bilgiyi saklayabilir.

Bilginin saklanma sürecine *bellek* denir ve bu da sinapsların bir işlevidir. Böylece belirli tip sinyal her seferinde bir sinaps dizisinden geçer ve bu sinapslar aynı tip sinyali bir dahaki seferde daha kolay iletme yeteneği kazanırlar. Bu sürece *kolaylaştırma* adı verilir. Duysal sinyaller sinapslardan birçok kez geçtikten sonra, sinapslardaki iletim öylesine kolaylaşır ki, duysal girdi olmadığı zaman bile, bizzat beyin kendi oluşturduğu sinyaller aynı sinaps dizisi aracılığıyla impuls iletimine neden olabilir. Bu, her ne kadar duyuların anılarının algılanması ise de, kişinin orijinal duysal deneyimini algılamasına yol açar.

Bellek sürecinde oluşan uzun süreli kolaylaştırmanın kesin mekanizması hakkında bilinenler azdır; ancak bu konuda bilinenleri ve duysal bellek sürecinin diğer ayrıntılarını Bölüm 57'de gözden geçireceğiz.

Anılar bir kez sinir sistemine depo edilirse, beyin işleme süreçlerinin bir parçası haline gelirler. Beynin düşünme süreci, yeni duysal deneyimi depolanan bilgiyle karşılaştırır; böylece depolanan bilgi gelecekte kullanılmak üzere önemli yeni duysal bilginin seçilmesine ve uygun depo alanlarına yönlendirilmesine ya da anlık bedensel bir yanıtı oluşturmak üzere motor alanlara gönderilmesine yardımcı olur.

Merkezi Sinir Sisteminin Başlıca Düzeyleri

İnsan sinir sistemi evrimsel gelişiminin her bir basamağından kalıtsal olarak aktarılmış özgül işlevsel yeteneklere sahiptir. Bu mirasın sonucu olarak, merkezi sinir sisteminin üç düzeyi, yani (1) *omurilik düzeyi*, (2) *alt beyin* veya *subkortikal düzey* ve (3) *üst beyin* veya *kortikal düzey*, özgül işlevsel özelliklere sahiptir.

Omurilik Düzeyi

Omuriliğin sıklıkla sadece sinyalleri vücut çevresinden beyne veya ters yönde yani beyinden vücut bölgelerine ilettiğini düşünürüz. Bu gerçek olmaktan oldukça uzaktır. Omurilik boyun bölgesinden kesilmiş olsa bile birçok organize omurilik işlevi devam eder. Örneğin omurilikteki nöron devreleri (1) yürüme hareketlerine, (2) vücut bölümlerinin ağırlı uyarandan uzaklaştırılmasını sağlayan reflekslere, (3) yer çekimine karşı vücudu desteklemek üzere bacakları sertleştiren reflekslere ve (4) bölgesel kan damarlarını, mide-bağırsak hareketlerini veya idrarın atılmasını kontrol eden reflekslere neden olabilirler. Aslında sinir sisteminin üst seviyeleri sinyallerini doğrudan vücudun periferine göndermez; sinyalleri omurilikteki kontrol merkezlerine göndererek onlara işlevlerini yerine getirmelerini "emreder".

Alt Beyin veya Subkortikal Düzey

Bilinçdışı gerçekleşen aktivitelerin hepsi olmasa da çoğu, beyin alt beyin alanlarında yani, medulla, pons, mezensefalon, hipotalamus, talamus, serebellum ve bazal ganglionlarda kontrol edilir. Örneğin arteriyel basınç ve solunumun bu şekildeki kontrolü başlıca medulla ve ponsta gerçekleşir. Dengenin kontrolü serebellumun filogenetik olarak eski bölgeleri ile medulla, pons ve mezensefalonadaki retiküler maddenin ortak bir işlevidir. Besinin tadına yanıt olarak oluşan yalama ve tükürük salgılama gibi beslenme refleksleri; medulla, pons, mezensefalon, amigdala ve hipotalamustaki alanlar tarafından kontrol edilir. Ve öfke, heyecan, seksüel yanıtlar, ağrı tepkileri ve hoşlanma tepkisi gibi duygusal kalıplar, serebral korteksin çoğu hasarlandıktan sonra bile oluşabilir.

Üst Beyin veya Kortikal Düzey

Omurilik ve alt beyin seviyesinde gerçekleşen pek çok sinir sistemi işlevinin açıklanmasından sonra beyin korteksinin yapması için geriye ne kaldığı sorusu akla gelebilir. Bunun yanıtı karmaşıktır; ancak bu yanıtı vermeye serebral korteksin oldukça büyük bir bellek deposu olduğu gerçeği ile başlanabilir. Korteks asla yalnız çalışmaz; daima sinir sisteminin daha alt seviyeleri ile ilişki içindedir.

Korteks olmadan, daha alt beyin düzeylerinin işlevleri sıklıkla tam ve doğru olarak yerine getirilemez. Geniş kor-

tikel bilgi deposu bu işlevleri amaca uygun, tam ve doğru uygulamalara çevirir.

Sonuç olarak, serebral korteks düşünce süreçlerinin çoğu için gereklidir; ama bunu tek başına gerçekleştiremez. Aslında alt beyin merkezleri serebral korteksin uyaklılığını sağlar ve böylece onun bellek bankasını beyin düşünce işlevlerine açar. Sonuç olarak, sinir sisteminin her bir bölümü, özgül işlevleri gerçekleştirir. Ama depolanmış bilgi dünyasını zihnin kullanımına açan, beyin korteksidir.

Sinir Sisteminin Bir Bilgisayar ile Karşılaştırılması

Bilgisayarlar ilk kez geliştirildikleri zaman, kısa sürede bu makinelerin sinir sistemi ile ortak pek çok özelliğe sahip olduğu görüldü. İlk olarak bütün bilgisayarlar sinir sisteminin duysal bölümüne karşılık gelen bir girdi devresine ve sinir sisteminin motor bölümüne karşılık gelen bir çıktı devresine sahiptir.

Basit bilgisayarlarda çıkış sinyalleri, omuriliğin basit reflektörlerine benzer bir şekilde, giriş sinyalleri ile doğrudan kontrol edilir. Daha karmaşık bilgisayarlarda, çıkış sinyali, hem giriş sinyalleri ile hem de bilgisayar hafızasında depolanmış olan bilgi ile belirlenir. Bu durum, daha karmaşık reflektörlere ve sinir sistemimizin üst seviyelerindeki bilgi işleme süreçlerine benzerdir. Ayrıca bilgisayarlar daha karmaşık sistemler haline geldikçe, bütün işlemlerin sırasını belirleyecek merkezi işleme birimi denen birim sisteme eklenmesi gerekli hale gelmiştir. Bu ünite beynimizde işleyen ve dikkatimizi önce bir düşünce, duygu ya da motor aktiviteye, sonra da diğerine yönelterek bir seri karmaşık düşünce veya hareketi gerçekleştiren kontrol mekanizmalarının bir benzeridir.

Şekil 45-4 bir bilgisayarın basitleştirilmiş şemasını göstermektedir. Bu şemanın kısaca incelenmesi bile onun sinir sistemi ile olan benzerliğini ortaya koyar. Genel amaçlı bir bilgisayarın temel bileşenlerinin, insan sinir sistemine benzer olması, beynin basitçe sürekli olarak duysal bilgiyi toplayan ve bu bilgiyi depolanmış bilgiyle birlikte

günlük bedensel aktivitenin akışını hesaplamak için kullanan bir bilgisayar olduğunu göstermektedir.

Merkezi Sinir Sistemi Sinapsları

Bilgi, merkezi sinir sisteminde nöron dizileri boyunca birinden diğerine aktarılan ve basitçe “sinir impulsu” olarak adlandırılan sinir aksiyon potansiyelleri şeklinde iletilir. Buna ek olarak her impuls bir nörondan diğerine geçerken (1) duraklatılabilir, (2) yineleyen impuls-lara dönüştürülebilir veya (3) peşpeşe nöronlarda son derece karmaşık impuls desenlerini oluşturmak üzere diğer nöronlardan gelen impulslarla bütünleştirilebilir. Bütün bu işlevler *nöronların sinaptik işlevleri* olarak sınıflandırılabilir.

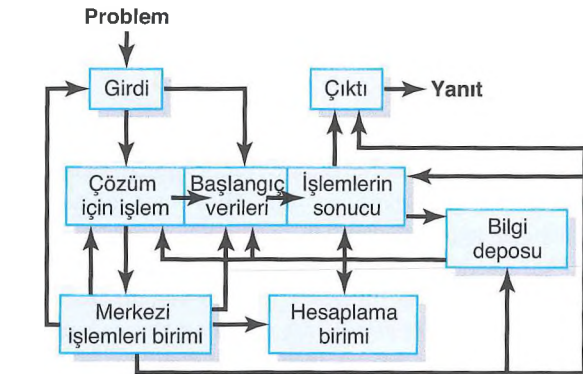
Sinaps Tipleri–Kimyasal ve Elektriksel Sinapslar

Başlıca iki tip sinaps bulunmaktadır. Bunlar (1) *kimyasal sinaps* ve (2) *elektriksel sinaps*tır.

Merkezi sinir sisteminde sinyal iletimi için kullanılan sinapsların hemen tümü *kimyasal sinaps*lardır. Bu tür sinapslarda ilk nöron sinir son ucundan sinaptik aralığa *nörotransmitter* (veya sıklıkla *aracı madde*) denen bir kimyasal madde salgılar ve bu aracı madde sonraki nöronun zarında bulunan bir protein reseptöre tutunarak bu nöronu uyarır, baskılar veya bu nöronun diğer yollardan gelen uyarılara duyarlılığını değiştirir. Günümüze kadar 40'dan fazla önemli aracı madde (transmitter) bulunmuştur. Bunlardan en iyi bilinenlerinden bazıları asetilkolin, norepinefrin, epinefrin, histamin, gama-aminobütirik asit (GABA), serotonin ve glutamat'tır.

Kimyasal sinapsların tersine *elektriksel sinapslar*, elektrik akımını bir hücreden diğerine doğrudan olarak aktaran açık kanallardır. Bunların çoğu *yarık bağlantılar* denen ve bir hücrenin iç ortamından diğerinin iç ortamına serbest iyon hareketine izin veren küçük tübül şeklinde protein yapılarıdır. Bu bağlantılar Bölüm 4'de gözden geçirilmiştir. Merkezi sinir sisteminde yarık bağlantıların sadece birkaç örneği bulunmuştur. Bununla birlikte aksiyon potansiyellerinin bir düz kas hücresinden komşusu düz kas hücresine (Bölüm 8) ve bir kalp kası hücresinden komşusu kalp kası hücresine iletimi (Bölüm 10) yarık bağlantılar veya diğer benzer bağlantılar yolu ile olur.

Kimyasal Sinapslarda “Tek-Yönlü” İletim. Kimyasal sinapslar, onları sinir sisteminin büyük kısmında sinyal iletiminde cazip kılan oldukça önemli bir özelliğe sahiptir. Bu sinapslar sinyali daima tek yönde, yani *presinaptik nöron* denen ve aracı maddeyi salgılayan nöronun *post-sinaptik nöron* denen ve aracı maddenin etki ettiği nörona doğru iletirler. Bu, kimyasal sinapslardaki *tek-yönlü iletim ilkesi*dir ve sıklıkla her iki yönde de iletim yapabilen elektriksel sinapslardan oldukça farklıdır.



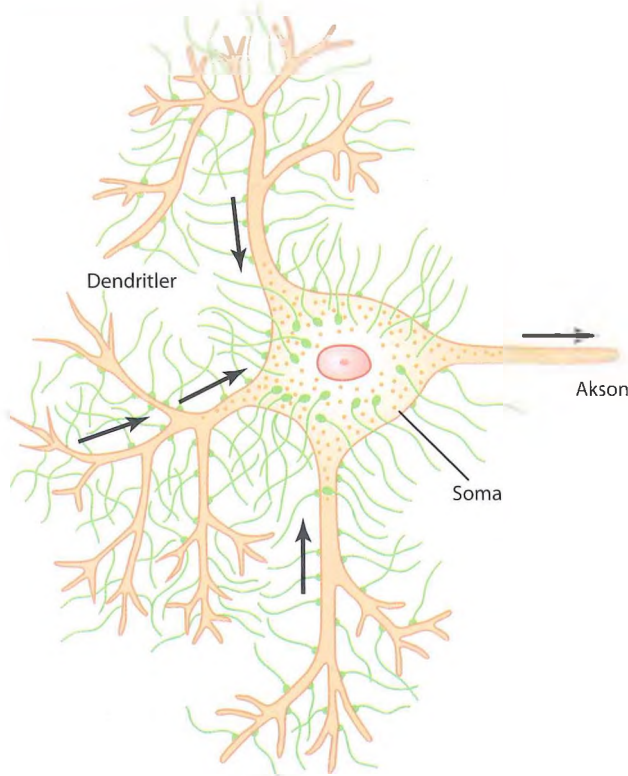
Şekil 45-4 Çok amaçlı elektronik bilgisayarın şeması, temel öğelerini ve birbirleriyle ilişkilerini göstermektedir.

Tek yönlü ileti mekanizmasının çok büyük önemi üzerinde bir an düşünelim. Bu, sinyallerin özel amaçlara yönlendirilmesine izin verir. Gerçekten, hem sinir sistemi içinde hem de periferik sinir sonlarında sinir sisteminin sayısız algılama, motor kontrol, bellek ve pek çok diğer işlevi yapmasına izin veren sinyalin bu özelleşmiş iletimidir.

Sinapsların Fizyolojik Anatomisi

Şekil 45-5 omuriliğin ön boynuzundaki tipik bir *ön motor nöronu* gösteriyor. Bu nöron, *nöron gövdesi*, yani *soma*, somadan çıkan ve omurilikten çıkarak periferik sinir içine giren tek bir *akson* ve omurilikte 1mm kadar uzakta dalan çok sayıda *dendrit* olmak üzere başlıca üç kısımdan oluşmaktadır.

Motor nöronun soması ve dendrit yüzeylerinde, sayısı 10.000 ile 200.000 arasında değişen ve *presinaptik sonlanma* adı verilen küçük düğümler vardır. Bu sonlanmaların yaklaşık %80-95'i dendrit yüzeylerinde, %5-20'si somada bulunur. Bu presinaptik sonlanmalar diğer nöronlardan kaynaklanan sinir liflerinin uçlarıdır. Presinaptik sonlanmaların bir kısmı *uyarıcıdır*; yani postsinaptik nöronu uyaran bir aracı madde salgırlar. Diğer presinaptik sonlanmalar ise *baskılayıcıdır*; yani postsinaptik nöronu baskılayan bir aracı madde salgırlar.



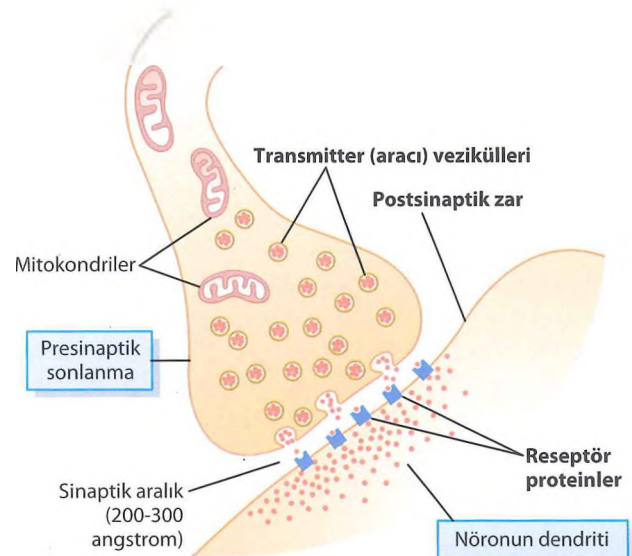
Şekil 45-5 Tipik bir ön motor nöronun soma ve dendritleri üzerinde presinaptik sonlanmalar gösterilmiştir. Tek aksona da dikkat ediniz.

Beynin ve omuriliğin diğer bölümlerindeki nöronlar, ön motor nöronlardan (1) hücre somalarının büyüklüğü, (2) neredeyse sıfırdan yakın olandan birkaç cm'ye kadar değişen uzunlukları ile dendritlerin uzunluk, sayı ve büyüklüğü, (3) aksonun uzunluk ve büyüklüğü ve (4) birkaç tane ile 200.000 arasında değişen presinaptik sonlanma sayısı ile farklıdır. Bu farklılıklar, sinir sisteminin farklı bölümlerindeki nöronların gelen sinaptik sinyallere farklı tepki vermelerini ve böylece pek çok farklı işlevleri yapmalarını sağlar.

Presinaptik Sonlanmalar. Elektron mikroskopik çalışmalar presinaptik sonlanmaların anatomik şekillerinin değiştiğini ama sıklıkla yuvarlak veya oval küçük yumrulara benzediklerini göstermektedir. Bu nedenle bunlara *sinaptik düğüm*, *son-ayak*, *düğme* veya *terminal yumru* gibi isimler verilmektedir.

Şekil 45-6 bir postsinaptik nöronun zarının yüzeyinde tek bir presinaptik sonlanmadan oluşan bir sinapsın basit yapısını gösteriyor. Presinaptik sonlanma, 200-300 angstrom genişlikte bir sinaptik aralık ile postsinaptik nöron somasından ayrılmıştır. Presinaptik sonlanma sinapsın uyarıcı ve baskılayıcı işlevi açısından önemli olan iki içyapıya sahiptir: *aracı vezikülleri* ve *mitokondriler*. Aracı veziküller, sinaptik aralığa serbestlendikleri zaman postsinaptik nöronu *uyaran* (eğer zar uyarıcı reseptörleri içeriyorsa) veya *baskılayan* (eğer zar baskılayıcı reseptörleri içeriyorsa) *aracı maddeyi* bulundurlar. Mitokondriler ise yeni aracı maddelerin yapılması için gerekli enerjiyi sağlayacak olan adenozin trifosfatı (ATP) üretirler.

Aksiyon potansiyeli presinaptik sonlanmaya ulaştığı zaman, presinaptik zarın depolarizasyonu az miktarda vezikülün yarığa boşalmasına neden olur. Serbestlenen aracı madde postsinaptik zarın geçirgenlik özelliklerinde



Şekil 45-6 Sinapsın fizyolojik anatomisi.

ani bir değişikliğe ve bunun sonucunda da nöronun reseptör özelliğine bağlı olarak postsinaptik nöronun uyarılmasına ya da baskılanmasına neden olur.

Aksiyon Potansiyeliyle Presinaptik Sonlanmadan Aracı Madde Serbestlenmesine Yol Açan Mekanizma – Kalsiyum İyonlarının Rolü

Presinaptik sonlanmanın zarına *presinaptik zar* denir. Bu zar çok miktarda *voltaj-kapılı kalsiyum kanalına* sahiptir. Bir aksiyon potansiyeli presinaptik zarı depolarize ettiği zaman, bu kalsiyum kanalları açılır ve kalsiyum iyonunun sonlanmanın içine akmasına izin verir. Sonlanmadan sinaptik yarığa salgılanan aracı maddenin miktarı, giren kalsiyum iyonlarının sayısı ile doğrudan ilişkilidir. Kalsiyum iyonlarının aracı madde salgılanmasına neden olma mekanizması, tam olarak bilinmiyorsa da aşağıda anlatıldığı gibi gerçekleştiğine inanılır:

Kalsiyum iyonlarının, presinaptik sonlanmaya girdikleri zaman, presinaptik zarın iç yüzünde *serbestleme bölgeleri* denilen özel protein moleküllerine bağlandıklarına inanılmaktadır. Bu bağlanma zar boyunca serbestleme bölgelerinin açılmasına neden olur ve böylece her bir aksiyon potansiyelinden sonra birkaç aracı madde vezikülünün içeriğini sinaptik yarığa boşaltmasına izin verilir. Aracı maddesi asetilkolin olan veziküllerin her birinde 2000 ile 10.000 arası molekül asetilkolin bulunur ve presinaptik sonlanmada birkaç yüzden, onbinden daha fazlasına kadar sayıda aksiyon potansiyelini iletmeye yetecek kadar vezikül vardır.

Postsinaptik Nöronda Aracı Maddenin Etkisi – “Reseptör Proteinler”in Rolü

Şekil 45-6’da da gösterildiği gibi postsinaptik nöron zarı çok miktarda *reseptör proteinleri* içerir. Bu reseptörlerin molekülleri iki önemli bileşen içerir: (1) zardan sinaptik yarığa doğru bir çıkıntı yapan ve presinaptik sonlanmadan gelen aracı maddeyi bağlayan *bağlama bileşeni* ve (2) postsinaptik nöronun içine doğru ve postsinaptik zarın tüm eni boyunca yerleşen *iyonofor bileşeni*. İyonofor bileşeni ya (1) zardan özel bir tip iyonun geçmesine izin veren bir *iyon kanalıdır* veya iyon kanalı olmak yerine (2) hücre sitoplazmasına doğru uzanan ve postsinaptik nöron içinde bir veya daha fazla maddeyi aktive eden “*ikinci haberci*” *aktivatörü*dür. Daha sonra bu maddeler özel hücresel işlevleri artırmak veya azaltmak üzere ikinci haberci görevi üstlenirler

İyon Kanalları. Postsinaptik nöron zarındaki iyon kanalları genellikle iki tiptir: (1) Açık olduğu zaman sıklıkla sodyum iyonunun ama bazen de potasyum ve/veya kalsiyum iyonunun geçmesine izin veren *katyon kanalları*

ve (2) başlıca klorür iyonlarının ama ek olarak ve çok az miktarda diğer anyonların geçmesine izin veren *anyon kanalları*.

Sodyum iyonlarını ileten *katyon kanallarının* içi negatif yüklüdür. Bu yükler, kanal çapı hidrate sodyum iyonunun çapından daha büyük bir çapa ulaştığı zaman pozitif yüklü sodyum iyonlarını kanal içine doğru çeker. Ama aynı negatif yükler, *klorür iyonlarını* ve *diğer anyonları* iter ve onların geçişini önler.

Anyon kanallarına gelince, kanal çapı yeteri kadar genişlediğinde, klorür iyonları kanalın içine girer ve diğer ucundan çıkarlar; ancak sodyum, potasyum ve kalsiyum katyonlarının, hidrate şekilleri çok büyük olduğundan bu kanallardan geçişleri engellenir.

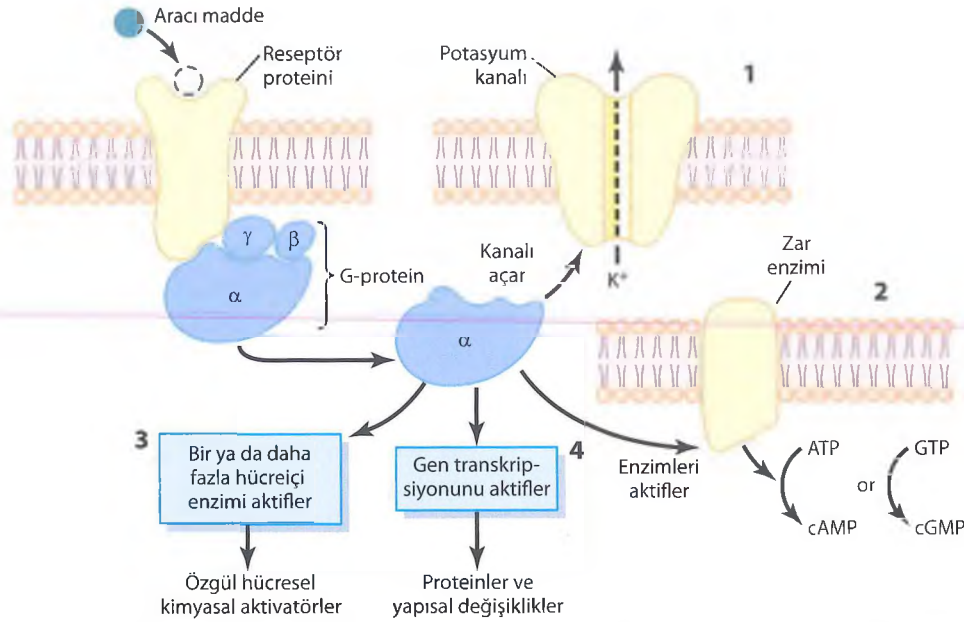
Daha sonra göreceğimiz gibi, katyon kanalları açılıp pozitif yüklü sodyum iyonları hücreye girdikleri zaman bu iyonların pozitif elektriksel yükü o nöronun uyarılmasına neden olur. Bu nedenle katyon kanallarını açan aracı maddeler, *eksitatör aracı madde* olarak adlandırılır. Tersine anyon kanallarını açıp negatif elektriksel yüklerin hücre içine girmesini sağlayan ve o nöronu baskılayan aracı maddeler ise *inhibitör aracı maddeler* olarak isimlendirilir.

Bir aracı madde bir iyon kanalını aktive ettiği zaman, kanal genellikle milisaniyenin bir bölümü içerisinde açılır ve aracı madde artık ortamda bulunmadığı zaman da eş hızla kapanır. İyon kanallarının açılma ve kapanması postsinaptik nöronun çok hızlı kontrolü için bir yol sağlar.

Postsinaptik Nöronda “İkinci Haberci” Sistem. Belleğin işlenmesi gibi sinir sistemine ait pek çok süreç, başlangıçtaki aracı maddenin uzaklaştırılmasından sonra nöronlarda saniyelerden aylara kadar değişen süreler içinde gerçekleşen uzun süreli değişimlerin varlığını gerektirir. İyon kanalları, aracı maddenin uzaklaştırılmasından sonra milisaniyenin bölümleri içinde kapandıkları için bahsedilen postsinaptik nörondaki uzun süreli değişimlerden sorumlu olamazlar. Bunun yerine postsinaptik nöronun içinde bulunan “ikinci haberci” denilen bir kimyasal sistemin aktivasyonu, çoğu kez, postsinaptik nöronda uzun süreli uyarılmaya veya baskılamaya neden olur ve bu olduğunda, uzun süreli etkileri ikinci haberci oluşturur.

İkinci haberci sistemlerinin birkaç tipi vardır. En çok bilinenlerden biri *G proteinleri* denen proteinleri kullanan tiptir. Şekil 45-7’nin üst sol köşesinde bir zar reseptör proteini görülmektedir. Bir G proteini bu reseptörün hücre içine doğru uzanan bölümüne tutunmuş durumdadır. G proteini üç bileşenden oluşur: G proteininin aktivatör kısmı olan alfa (α) bölümü ve alfa bölümüne ve aynı zamanda hücre zarının, protein reseptöre komşu iç bölümüne bağlı olan beta (β) ve gama (γ) birimleri. Sinir impulsları ile aktive edildiğinde G proteininin alfa birimi beta ve gama bölümlerinden ayrılır ve serbestçe sitoplazma içerisinde hareket eder.

Sitoplazma içerisinde ayrılmış alfa bölümü nöronun özelliğine bağlı olarak bir veya birden fazla işlev gerçek-



Şekil 45-7 Birinci nörondaki aracı madde ile ikinci nöronun sitoplazmasına öncelikle bir G-proteini serbestleyerek ikinci nöronun aktive edilmesini sağlayan "ikinci haberci" sistem. Şekilde G-proteinin birbirini izleyen dört olası etkisi gösterilmektedir. 1. İkinci nöronun zarındaki iyon kanallarının açılması, 2. nöronun zarındaki enzim sisteminin aktive edilmesi, 3. hücre içi enzim sisteminin aktive edilmesi; ve/veya 4. İkinci nöronda gen transkripsiyonunun oluşması.

leştirir. Şekil 45-7 olabilecek dört değişikliği göstermektedir. Bu değişiklikler aşağıda verilmiştir:

1. *Postsinaptik hücre zarı boyunca özel iyon kanallarının açılması.* Şeklin sağ üst köşesinde G proteinine yanıt olarak açılan bir potasyum kanalı görülmektedir. Bu kanal ikinci haberci sistemini kullanmayan ve doğrudan aktive olup hızla kapanan iyon kanallarının tersine uzun süre açık kalır.
2. *Nöronda siklik adenosin monofosfat (cAMP) veya siklik guanosin monofosfatın (cGMP) aktivasyonu.* cAMP veya cGMP, nörondaki çok özel metabolik yolları aktive ederek nöronun uzun süreli uyarılabilirliğini değiştiren yapısal değişiklikler de dahil pek çok kimyasal sonucu başlatabilir.
3. *Bir veya daha fazla sayıda hücre içi enziminin aktivasyonu.* G proteini bir veya daha fazla hücre içi enzimi doğrudan aktive edebilir. Sonrasında bu enzimler hücrede pek çok özel kimyasal reaksiyondan birine neden olabilir.
4. *Gen transkripsiyonunun aktivasyonu.* Gen transkripsiyonu, nöron içinde yeni proteinlerin oluşmasına ve böylece metabolik yolların ve nöron yapısının değişmesine neden olabileceğinden, ikinci haberci sistem aktivasyonunun en önemli etkilerinden biridir. Gerçekten, özellikle uzun süreli bellek süreçlerinde uygun bir şekilde aktive edilmiş nöronlarda yapısal değişikliklerin oluştuğu iyi bilinmektedir.

İster G proteini tipi ister diğer tipler olsun, nörondaki ikinci haberci sistemin aktivasyonu, farklı nöron yollarla-

rının uzun süreli yanıt özelliklerini değiştirmede oldukça önemlidir. Bu konuya, sinir sisteminin bellek işlevini tartışacağımız zaman (Bölüm 57) yeniden döneceğiz.

Postsinaptik Zarda Uyarıcı ve Baskılayıcı Reseptörler

Bazı postsinaptik reseptörler, aktive olduklarında, postsinaptik nöronun uyarılmasına, diğerleri ise baskılanmasına neden olurlar. Uyarıcı reseptörlerin yanı sıra baskılayıcı reseptörlerin de bulunmasının önemi, sinir sisteminin işlevlerinde kendini sınırlamaya ve uyarılmaya izin veren bir ek boyut kazandırmaktır.

Uyarılma ya da baskılamaya neden olan farklı reseptörler tarafından kullanılan molekül düzeyindeki ve zara özgü mekanizmalar aşağıda sıralanmıştır:

Uyarılma

1. Çok miktarda pozitif elektriksel yükün postsinaptik hücrenin içine akmasına izin vermek üzere sodyum kanallarının açılması. Bu akış, hücre içi zar potansiyelini uyarılma için eşik değere doğru pozitif yönde yükseltir. Uyarılma oluşturmak için kullanılan en genel yol budur.
2. Klorür ve/veya potasyum kanalları aracılığıyla baskılanmış ileti. Bu, postsinaptik nöronun içine negatif yüklü klorür iyonlarının girişini veya postsinaptik nöronun dışına pozitif yüklü potasyum iyonlarının çıkışını azaltır. Her iki durumda da hücre içi zar potansiyeli normalde olduğundan daha pozitifdir.

3. Postsinaptik nöronun iç metabolizmasında bazı değişiklikler veya, bazı durumlarda, uyarıcı zar reseptörlerinin sayısında artma veya baskılayıcı zar reseptörlerinin sayısında azalma.

Baskılama

1. *Postsinaptik nöron zarı boyunca klorür iyon kanallarının açılması.* Bu, negatif yüklü klorür iyonlarının postsinaptik hücrenin dışından içine hızla difüzyonuna neden olur; böylece içe doğru taşınan negatif yükler iç tarafın negatifliğini artırarak baskılamaya yol açarlar.
2. *Potasyum iyonlarının nöron dışına iletiminde artış.* Bu, nöron içindeki negatifliği arttıracak bir şekilde, dış ortama pozitif iyonların çıkmasına izin verir ve böylece baskılama oluşturur.
3. Baskılayıcı sinaptik reseptör sayısını arttıran veya uyarıcı reseptör sayısını azaltan hücresel metabolik işlevleri inhibe eden *reseptör enzimlerinin aktivasyonu*.

Sinaptik Aracı Madde Olarak İşlev Gören Kimyasal Maddeler

Elliden fazla kimyasal maddenin sinaptik aracı madde olarak işlev gördüğü ispatlanmış veya ileri sürülmüştür. Bunların birçoğu, sinaptik aracı maddeleri iki grup halinde verecek şekilde, Tablo 45-1 ve Tablo 45-2'de listelenmiştir. Bir grup, *hızlı etki eden küçük molekül* aracı maddeleri kapsar. Diğeri ise daha büyük molekül büyüklüklerine sahip, genellikle daha yavaş etkiyen *nöropeptitleri* içerir.

Tablo 45-1 Küçük-Moleküllü, Hızlı Etkili Aracı Maddeler

Sınıf I

Asetilkolin

Sınıf II: Aminler

Norepinefrin

Epinefrin

Dopamin

Serotonin

Histamin

Sınıf III: Amino Asitler

Gama-aminobütirik asit (GABA)

Glisin

Glutamat

Aspartat

Sınıf IV

Nitrik oksit (NO)

Tablo 45-2 Nöropeptitler, Yavaş Etkili Aracı Maddeler ya da Büyüme Faktörleri

Hipotalamus-kaynaklı serbestletici hormonlar

Tirotropin-serbestletici hormon

Luteinizan hormon-serbestletici hormon

Somatostatin (büyüme hormonu baskılayıcı faktör)

Hipofiz peptitleri

Adrenokortikotropik Hormon (ACTH)

β -Endorfin

α -Melanosit-uyarıcı hormon

Prolaktin

Luteinizan hormon

Tirotropin

Büyüme hormonu

Vazopresin

Oksitosin

Bağırsak ve beyinde etkili peptitler

Lösın enkafalin

Metiyonin enkafalin

P maddesi

Gastrin

Kolesistokinin

Vazoaktif intestinal polipeptit (VIP)

Sinir büyüme faktörü

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör

Nörotensin

İnsülin

Glukagon

Başka dokulardan

Anjiyotensin II

Bradikinin

Karnozin

Uyku peptitleri

Kalsitonin

Küçük molekül, hızlı etkiyen aracı maddeler, beyne duysal sinyallerin iletilmesi veya kaslara motor sinyallerin gönderilmesi gibi en akut yanıtlara neden olan aracı maddelerdir. Tersine nöropeptitler, nöronların reseptör sayısında değişimler, belirli tip iyon kanallarının uzun süreli açılma veya kapanmaları ve hatta sinapsların sayı ve büyüklüklerinde oluşan değişimler gibi uzun süreli etkilere neden olurlar.

Küçük Moleküllü Hızlı Etkiyen Aracı Maddeler

Çoğu durumda küçük molekül aracı maddeler presinaptik sonlanmanın sitozolünde sentezlenir ve sonlan-

madaki aracı madde veziküllerinin içine aktif taşıma yolu ile alınır. Daha sonra presinaptik terminale her bir aksiyon potansiyeli ulaştığında, birkaç vezikül içeriğini sinaptik aralığa boşaltır. Bu, daha önce açıklanan mekanizmalar ile, bir milisaniye veya daha kısa bir sürede gerçekleşir. Küçük molekülü aracı maddenin postsinaptik nöronun zar reseptörü üzerindeki etkisi de bir milisaniye veya daha kısa sürer. En sık gözlenen etki iyon kanallarının iletkenliğini arttırmak veya azaltmaktır. Örneğin sodyum iletkenliğindeki artış uyarılmaya, klorür veya potasyum iletkenliğindeki artış ise baskılamaya neden olur.

Küçük Molekül İçeren Veziküllerin Geri dönüşümü.

Küçük molekülü aracı maddeleri depolayan ve serbestleyen veziküller, sürekli olarak geri kazanılır ve tekrar tekrar kullanılır. Aracı maddeyi salgılamak için sinaptik zarla kaynaşıp zarı açtıktan sonra, vezikül zarı, sinaptik zarın bir parçası haline gelir. Daha sonra, birkaç saniye ile dakikalar alan bir süreçte, zarın vezikül parçası presinaptik sonlanmanın içine doğru geri çekilir ve yeni bir vezikül oluşturacak şekilde zarın kalan kısmından sıkıştırılarak ayrılır. Bu yeni vezikül zarı yeni aracı maddeyi sentezlemek ve/veya vezikül içinde yoğunlaştırabilmek için gerekli enzimlere ve taşıma proteinlerine sahiptir.

Asetilkolin, yukarıda açıklanan sentez ve salınma ilkelelerine tabi olan tipik bir küçük molekülü aracı maddedir. Bu aracı madde presinaptik sonlanmada *kolin asetiltransferaz* enziminin varlığında kolin ve asetil koenzim A'dan sentezlenir. Daha sonra özel vezikülleri içerisine taşınır. Sinaptik sinyal iletimi sırasında vezikül asetilkolini sinaptik aralığa salgıladığı zaman, asetilkolin sinaptik aralığı dolduran proteoglikan retikülüm içinde bulunan *kolinesteraz* enzimi ile hızla kolin ve asetata yıkılır. Oluşan kolin daha sonra yeni asetilkolin sentezinde kullanılmak üzere aktif olarak presinaptik sonlanmaya geri alınır.

Bazı Önemli Küçük Aracı Maddelerin Özellikleri.

Küçük molekülü aracı maddelerin en önemlileri aşağıda verilmiştir.

Asetilkolin sinir sisteminin pek çok bölümündeki nöronlar tarafından salgılanır, ama özellikle (1) motor korteksteki büyük piramidal hücrelerin sonlanmaları, (2) bazal gangliyonlardaki birkaç farklı nöron tipi, (3) iskelet kaslarına gelen motor nöronlar, (4) otonom sinir sisteminin pregangliyonik nöronları, (5) parasempatik sinir sisteminin postgangliyonik nöronları ve (6) sempatik sinir sisteminin bazı postgangliyonik nöronları tarafından salgılanır. Çoğu durumda asetilkolin uyarıcı bir etkiye sahiptir, ama bununla birlikte bazı periferik parasempatik sinir sonlanmalarında, kalpte sonlanan vagus sinirinde olduğu gibi, baskılayıcı etkilere sahiptir.

Norepinefrin, hücre gövdeleri beyin sapı ve hipotalamusta yerleşmiş bulunan pek çok nöronun sonlanmasından salgılanır. Norepinefrin salgılayan nöronlar özellikle ponsta yerleşen ve beyin geniş alanlarına gönderdiği sinir lifleri ile beyin tüm aktivitesinin ve zihinsel durumun (örneğin uyanıklık düzeyinin artması) kontrolüne yardımcı olan lokus seruleus'ta yerleşmiştir. Norepinefrin, sempatik sinir sisteminin postgangliyonik nöronlarının çoğu tarafından da salgılanır; bu lifler bazı organları uyarır, bazılarını ise baskılar.

Dopamin substansiya nigradan kaynaklanan nöronlar tarafından salgılanır. Bu nöronların başlıca sonlanma alanı bazal gangliyonların striyatal bölgesidir. Dopaminin etkisi genellikle baskılamadır.

Glisin başlıca omurilikteki sinapslarda salgılanır. Glisinin daima baskılayıcı bir aracı madde olarak işlev gördüğüne inanılmaktadır.

GABA (gama-aminobütirik asit) korteksin pek çok alanı, bazal gangliyonlar, serebellum ve omurilikteki sinir sonlanmaları tarafından salgılanır. GABA'nın daima baskılamaya neden olduğu düşünülmektedir.

Glutamat serebral korteksin pek çok alanının yanı sıra merkezi sinir sistemine bilgi ileten duysal yolların çoğunda presinaptik sonlanmalar tarafından salgılanır. Olasılıkla daima uyarıma neden olur.

Serotonin beyin sapındaki medyan rafe nukleusundan kaynaklanan ve başta omuriliğin arka boynuzu ve hipotalamus olmak üzere, pek çok omurilik ve beyin alanına uzanan lifler tarafından salgılanır. Serotonin omurilikte ağrı yollarının baskılayıcısı olarak işlev görür ve sinir sisteminin yüksek bölgelerindeki inhibitör etkinin kişinin ruhsal durumunu kontrol ettiğine ve belki de uykuya neden olduğuna inanılır.

Nitrik oksit özellikle uzun süreli davranıştan ve bellekten sorumlu beyin alanlarındaki sinir sonlanmaları tarafından salgılanır. Bu aracı madde sisteminin şimdiye kadar anlaşılamamış olan bazı davranış ve bellek süreçlerini gelecekte açıklayabileceği düşünülmektedir. Nitrik oksit, presinaptik sonlanmalardaki oluşum mekanizması ve postsinaptik nöron üzerindeki etkisi bakımından diğer küçük molekülü aracı maddelerden farklıdır. Diğer aracı maddeler gibi önceden sentezlenip presinaptik sonlanmalardaki veziküllerde depolanmaz. Bunun yerine neredeyse tam ihtiyaç duyulduğu anda sentezlenir ve vezikül paketleri halinde serbestlenmek yerine, saniyeler içinde presinaptik sonlanmadan dışarıya doğru difüze olur. Hemen sonra komşu postsinaptik nörona geçer. Postsinaptik nörona zar potansiyelini fazla değiştirmez; ama nöron duyarlılığını saniyeler, dakikalar ve belki de daha uzun bir süre için değiştirecek olan hücre-içi metabolik işlevleri etkiler.

Nöropeptitler

Nöropeptitler, sentezlenmeleri, yavaş etkimeleri ve diğer birçok yönden küçük molekülü aracı maddelerden tamamen farklı olan bir aracı madde grubudur. Nöropeptitler

presinaptik zarın sitozolünde sentezlenmezler. Bunun yerine nöron hücre gövdesindeki ribozomlar tarafından büyük protein moleküllerinin bir iç bileşeni olarak üretilirler.

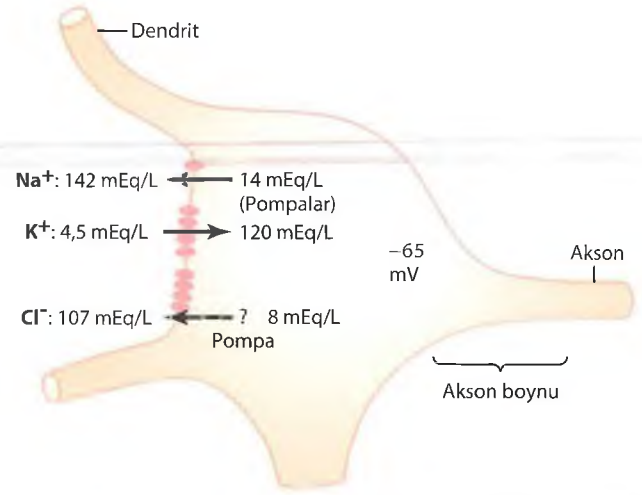
Daha sonra protein molekülleri hücre gövdesinde endoplazmik retikulumun ve sonra Golgi aygıtının içine girerler. Golgi aygıtında iki değişiklik olur. İlk olarak nöropeptit oluşturan protein, enzimatik olarak küçük parçalara ayrılır. Bu parçaların bir kısmı nöropeptidin kendisidir veya onun öncülü olan maddedir. İkinci olarak Golgi aygıtı, nöropeptidi sitoplazmaya salınacak olan bir küçük vezikül içinde paketler. Daha sonra bu veziküller, günde birkaç cm'lik yavaş bir hızla sinir lifinin ucuna doğru akson sitoplazmasının *akson akımı* ile taşınır. Son olarak veziküller, aracı maddelerini aksiyon potansiyeline yanıt olarak, küçük molekülü aracı maddeler için gerçekleşene benzer bir şekilde nöron sonlanmalarına salgırlar. Ancak veziküller otoliz edilir ve tekrar kullanılamazlar.

Nöropeptitler bu zahmetli oluşma sürecinden dolayı, küçük molekülü aracı maddelerden çok daha az miktarlarda salgılanırlar. Bu fark, kısmen de olsa, nöropeptitlerin küçük molekülü aracı maddelere göre binlerce kez daha etkili olması ile kapatılır. Nöropeptitlerin diğer bir önemli özelliği, sıklıkla çok daha uzun süreli etkilere neden olmalarıdır. Bu etkilerin bazıları, kalsiyum kanallarının uzun süreli kapanması, hücrenin metabolik süreçlerindeki uzun süreli değişimler, hücre çekirdeğindeki özel genlerin aktivasyonu veya deaktivasyonunda uzun süreli değişimler ve /veya uyarıcı ya da baskılayıcı reseptör sayısında uzun süreli değişimlerdir. Bu etkilerin bazıları günlerce sürerken diğerleri aylar, hatta yıllar boyunca sürebilir. Nöropeptitlerin işlevleri hakkındaki bilgimiz ancak gelişme aşamasındadır.

Nöronun Uyarılması Sırasındaki Elektriksel Olaylar

Nöronun uyarılması sırasında oluşan elektriksel olaylar özellikle omuriliğin ön boynuzundaki büyük motor nöronlarda çalışılmıştır. Bu nedenle ilerideki birkaç bölümde tanımlanan olaylar bu nöronlara aittir. Bazı sayısal farklılıklar dışında, bu kavramlar sinir sistemindeki diğer nöronların çoğuna da uygulanabilir.

Nöronun Somasının Dinlenim Zar Potansiyeli. Şekil 45-8 yaklaşık -65 mV'luk bir *dinlenim potansiyeline* sahip omurilik motor nöron somasını göstermektedir. Bu, iskelet kas liflerinde ve büyük periferik sinir liflerinde bulunan -90 mV'luk değerden biraz daha az negatiftir; bu değer, nöronun uyarılabilirliğinin, hem negatif hem de pozitif kontrolüne izin vermesi bakımından önemlidir. Yani dinlenim zar potansiyelinin daha az negatif değerlere ulaşması nöron zarını daha kolay uyarılabilir yaparken, daha fazla negatif olması uyarılabilirliği zorlaştırır. Bu, sonraki bölümlerde açıklanacağı gibi, nöronun iki işlevsel durumunun -ya uyarılma ya da baskılanma- temelini oluşturur.



Şekil 45-8 Nöronun soma zarının iki tarafı arasında sodyum, potasyum ve klorür iyonlarının dağılımı, soma içindeki zar potansiyelinin kaynağını oluşturmaktadır.

Nöronun Somasının Zarının İki Tarafı Arasındaki Konsantrasyon Farkı. Şekil 45-8 nöronun işlevleri için önemli olan sodyum, potasyum ve klorür iyonlarının soma zarının iki tarafındaki konsantrasyon farklılıklarını göstermektedir. En üstte *sodyum iyon konsantrasyonunun hücre dışı sıvıda* (142 mEq/L) nöron içine (14 mEq/L) göre *yüksek olduğu* görülmektedir. Sürekli olarak sodyumu hücre dışına pompalayan güçlü bir sodyum pompası bu konsantrasyon farkına neden olur.

Aynı şekilde *potasyum iyon konsantrasyonunun nöronun gövdesi içerisinde yüksek* (120 mEq/L), *hücre dışı ortamda düşük* (4,5 mEq/L) olduğunu da göstermektedir. Zarda potasyumu hücrenin içine doğru pompalayan bir potasyum pompası (Na⁺-K⁺ pompasının diğer yarısı) vardır.

Şekil 45-8 *klorür iyonu konsantrasyonunun hücre dışı ortamda yüksek, hücre içinde ise düşük olduğunu* gösteriyor. Ayrıca şekilde zarın klorür iyonlarına oldukça geçirgen olduğu ve zarda güçlü olmayan bir klorür pompasının olabileceği de görülmektedir. Hücre içinde düşük klorür konsantrasyonunun olmasının başlıca nedeni nörondaki -65 mV'luk potansiyeldir. Yani, bu negatif voltaj negatif yüklü klorür iyonlarını, hücre içi konsantrasyonu dışarıya göre daha az olana kadar zardaki deliklerden iter.

Bu noktada Bölüm 4 ve 5'de öğrendiğimiz iyonların konsantrasyon farklılıkları ve zar potansiyeli arasındaki ilişkiyi hatırlayalım. Hatırlanacağı gibi, hücre zarının iki tarafı arasındaki potansiyel farkı, eğer uygun polarite ve büyüklükte ise, iyon hareketlerini durdurabilir. Bir iyonun hareketini *tam olarak* durdurabilen potansiyele o iyonun *Nernst Potansiyeli* denir ve aşağıdaki denklemle hesaplanabilir:

$$EMF (mV) = \pm 61 \times \log \left(\frac{\text{İçerideki konsantrasyon}}{\text{Dışarıdaki konsantrasyon}} \right)$$

Denklemdeki EMF, mV cinsinden *zarın içindeki* Nernst potansiyelidir. Bu potansiyel pozitif iyonlar için negatif, negatif iyonlar için pozitif değerdedir.

Şimdi sodyum, potasyum ve klorür iyonlarının her birinin hareketini tam olarak durduran Nernst potansiyelini hesaplayalım.

Şekil 45-8'de verildiği gibi, dışarıdaki konsantrasyonu 142 mEq/L ve içerideki konsantrasyonu 14 mEq/L olan sodyum iyonunun konsantrasyon farkından doğan hareketini tam olarak durduracak zar potansiyeli +61 mV olarak hesaplanır. Ancak ölçülen gerçek zar potansiyeli değeri +61 mV değil, -65 mV'dur. Bu nedenle içeriye sızan sodyum iyonları, sodyum pompası tarafından derhal dışarıya pompalanarak, nöron içindeki -65 mV'luk potansiyel devam ettirilir.

Potasyum iyonu için konsantrasyonlar, nöron içinde 120 mEq/L ve dışında 4,5 mEq/L değerindedir. Bu değerlerle Nernst potansiyeli -86 mV olarak hesaplanır; bu ölçülen gerçek zar potansiyelinden daha da negatif bir değerdir. Bu nedenle, yüksek hücre içi potasyum konsantrasyonundan dolayı, bu iyonlar hücre dışına difüze olma eğilimi gösterirler; ama bu sızmayı potasyum pompası, iyonları hücre içine pompalayarak karşılar.

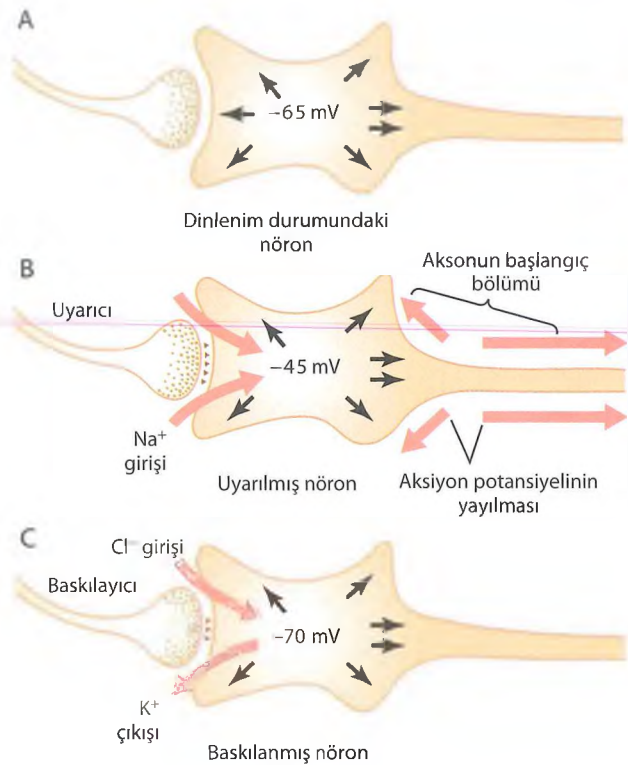
Son olarak klorür iyonları için konsantrasyonlar, hücre içinde 8 mEq/L ve hücre dışında 107 mEq/L değerindedir ve bu değerlerle Nernst potansiyeli -70 mV olarak hesaplanır. Hesaplanan bu değer ölçülen -65 mV değerinden biraz daha negatiftir. Bu nedenle klorür iyonları çok az da olsa hücre içine sızma eğilimi gösterirler ve bu sızma, belki de bir aktif klorür pompası ile, onları tekrar dışarı göndererek karşılanır.

Bu üç Nernst potansiyeli değerini ve iyonların hangi yönde difüzyon gösterme eğiliminde olduklarını akılda tutunuz. Çünkü bu bilgi nöronun iyon kanallarında oluşan aktivasyon ve inaktivasyonlar ile uyarılmasının ve baskılanmasının anlaşılmasında önemlidir.

Somanın İçinde Elektriksel Potansiyelin Eşbiçimde Dağılımı. Nöronun somasının içi oldukça iletken olan elektrolit bir eriyik olan nöronun hücre içi sıvısını içerir. Ayrıca nöron somasının genişliği (çapı 10-80 mikrometre arasında değişir) elektrik akımlarının somanın içinde bir yerden başka bir yere iletilmesinde hemen hemen hiçbir direncin oluşmamasına neden olur. Bu nedenle somanın içindeki sıvının herhangi bir kısmındaki potansiyel değişikliği soma içindeki diğer tüm noktalarda da (nöron bir aksiyon potansiyeli iletilmedikçe) neredeyse tamamıyla eşit değişikliklere neden olur. Bu önemli bir ilkedir; çünkü bu bölümde daha sonra göreceğimiz gibi, nörona birden çok kaynaktan gelen sinyallerin "birikmesini" sağlar.

Postsinaptik Zarda Sinaptik Uyarılmanın Etkisi—Uyarıcı (Eksitator) Postsinaptik Potansiyel. Şekil 45-9A yüzeyindeki presinaptik terminalleri uyarılmamış olan dinlenme durumundaki bir nöronu göstermektedir. Somanın herhangi bir yerinde dinlenme potansiyeli -65 mV'dur.

Şekil 45-9B, sonlanma ile nöronun soma zarı arasındaki sinaptik aralığa uyarıcı bir aracı madde salgılayan bir presinaptik sonlanmayı göstermektedir. Bu aracı madde



Şekil 45-9 Bir nöronun üç durumu. A, Dinlenme durumundaki nöron. B, Uyarılmış durumundaki nöron; nöron içi potansiyel sodyum girişi ile daha pozitif yani daha az negatif olmuştur. C, Baskılanmış nöronunda potasyum iyonu çıkışı ve klorür iyonu girişi ile nöron içi zar potansiyeli daha negatif olmuştur.

zarın uyarıcı reseptörlerine etkiyerek zarın sodyum iyonlarına karşı geçirgenliğini artırır. Sodyum iyonunun konsantrasyon farkı ve nöron içinin negatif olması nedeni ile bu iyonlar hızla zarın içine difüze olurlar.

Pozitif yüklü sodyum iyonlarının bu hızlı akışı dinlenme zar potansiyelinin negativitesini kısmen de olsa nötralize eder. Şekil 45-9B'de görüldüğü gibi, zar potansiyeli -65 mV'dan -45 mV'a doğru pozitif yönde artış gösterir. Nöronun dinlenme potansiyelindeki bu pozitif yöndeki artışa, yani potansiyelin daha az negatif bir değere ulaşmasına, uyarıcı (eksitator) postsinaptik potansiyel (EPSP) denir. Eğer bu potansiyel pozitif yönde yeteri kadar yükselirse postsinaptik nöronda bir aksiyon potansiyeli oluşuracak yani onu uyaracaktır. (Bu örnekte EPSP +20mV'dur, yani dinlenme değerinden 20 mV daha pozitifdir.)

Ancak bir uyarıda bulunalım. Tek bir presinaptik sonlanmanın deşarjı asla zar potansiyelini -65 mV'dan -45 mV'a çıkartamaz. Bu büyüklükte bir artış çok sayıda sonlanmanın (ön motor nöron için yaklaşık 40-80) eş zamanlı—aynı anda veya çok kısa aralıklarla birbirini izleyerek—deşarjını gerektirir. "Birikme" denen bu süreç sonraki bölümlerde gözden geçirilecektir.

Nörondan Ayrılan Aksonun Başlangıç Segmentinde Aksiyon Potansiyellerinin Oluşumu—Uyarılma Eşiği. EPSP pozitif yönde yeteri kadar yükseldiğinde nöronda bir aksiyon potansiyeli doğuracak noktaya ulaşır. Bununla birlikte aksiyon potansiyeli uyarıcı sinapsa yakın bir yerden başlamak yerine, *aksonun nöron gövdesinden ayrılan başlangıç segmentinden başlar*. Bu noktanın aksiyon potansiyelinin doğduğu yer olmasının başlıca nedeni, gövde zarının bağıl olarak az miktarda voltaj-kapılı sodyum kanalına sahip olmasıdır. Bu nedenle EPSP'nin bir aksiyon potansiyelini başlatmak için gerekli miktarda sodyum kanalını açması zordur. Bunun tersine *aksonun başlangıç segmentinin zarı* gövdede olandan yedi kat daha fazla voltaj-kapılı sodyum kanalına sahiptir ve bu yüzden buradan bir aksiyon potansiyeli başlatmak, gövdeden başlatmaya göre çok daha kolaydır. Aksonun başlangıç segmentinde bir aksiyon potansiyeli başlatacak EPSP +10 mV ile +20 mV değerleri arasındadır. Gövdede ise aksiyon potansiyeli başlatmak için +30 mV ile +40 mV değerleri arasında bir EPSP gereklidir.

Aksiyon potansiyeli bir kez başladıktan sonra akson boyunca perifer ve aynı zamanda genellikle geriye gövdeye doğru ilerler. Bazı durumlarda aksiyon potansiyeli geriye dendritlere doğru da ilerler ama nöron gövdesi gibi dendritler de çok az miktarda voltaj-kapılı sodyum kanalı içerdiğinden, bunların hepsine yayılamaz ve bu yüzden aksiyon potansiyeli oluşturamaz. Şekil 45-9B'de gösterildiği gibi, nöronun *uyarılma eşiği* yaklaşık -45 mV değerindedir ve bu değer -65mV olan normal dinlenme zar potansiyeli değerinden 20 mV daha pozitif bir değere, yani +20 mV'luk bir EPSP'ye karşılık gelir.

Nöronun İnhibisyonu Sırasında Oluşan Elektriksel Olaylar

Baskılayıcı Sinapsların Postsinaptik Zardaki Etkisi—Baskılayıcı (İnhibitör) Postsinaptik Potansiyel. Baskılayıcı sinapslar, *başlıca klorür kanallarını açarak* klorür iyonlarının kolayca geçişine izin verirler. Şimdi, baskılayıcı sinapsın postsinaptik zarı nasıl inhibe edeceğini anlamak için, klorür iyonlarının Nernst potansiyeli hakkında öğrendiklerimizi anımsayalım. Klorür iyonları için Nernst potansiyelini -70 mV olarak hesaplamıştık. Bu değer, dinlenimdeki nöron zarının normalde içinde var olan -65 mV'luk potansiyelden biraz daha negatiftir. Bu nedenle klorür kanallarının açılması negatif yüklü klorür iyonlarının hücre dışı sıvıdan hücre içine girmesine izin verecek ve böylece iç zar potansiyelini normalde olduğundan daha negatif yaparak -70 mV değerine yaklaştıracaktır.

Potasyum kanallarının açılması pozitif yüklü potasyum iyonlarının hücre dışına hareketine izin verir ve bu zar içindeki potansiyeli olduğundan daha negatif yapar. Böylece hem klorür girişi hem de potasyum çıkışı hücre içi negatifliği artırır. Buna *hiperpolarizasyon* denir. Hiperpolarizasyon nöronu baskılar; çünkü zar potansiyeli normal hücre içi potansiyelden daha negatif olmuştur. Normal dinlenme zar potansiyelinin negativitesindeki

artışa *baskılayıcı (inhibitör) postsinaptik potansiyel* (IPSP) adı verilir.

Şekil 45-9C, hücreye klorür girişi ve/veya potasyum çıkışına izin veren ve böylece zar potansiyelini -65 mV'dan -70 mV'luk daha negatif bir değere azaltan baskılayıcı sinaps aktivasyonunun neden olduğu etkiyi göstermektedir. Bu zar potansiyeli normalden 5 mV daha negatiftir; öyleyse sinyalin sinaptik iletimini baskılayan bu IPSP, -5 mV değerindedir.

Presinaptik Baskılama

Postsinaptik baskılama denen ve nöron zarındaki baskılayıcı sinapsların neden olduğu baskılamaya ek olarak, diğer bir baskılama tipi, sinyalin sinapsa ulaşmasından hemen önce presinaptik sonlanmada meydana gelir. Baskılamanın bu tipine *presinaptik baskılama* denir ve aşağıda açıklandığı şekilde gelişir.

Presinaptik sinir liflerinin postsinaptik nöron üzerinde sonlanmasından daha önce, kendi üstlerine baskılayıcı bir aracı maddenin serebstenmesi, presinaptik inhibisyona neden olur. *Çoğu durumda bu baskılayıcı aracı madde GABA'dır (gama-aminobütirik asit)*. GABA, çok miktarda klorür iyonunun terminal lif içine difüze olmasına izin veren anyon kanallarını açar. Bu iyonların negatif yükleri, aksiyon potansiyeli sinapsa ulaştığında bu sonlanma içine giren pozitif yüklü sodyum iyonlarının uyarıcı etkisini geçersiz hale getireceğinden, sinaptik iletiyi baskılar.

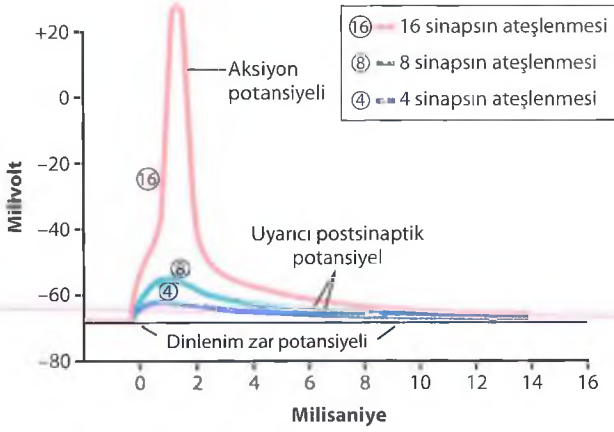
Presinaptik baskılama sinir sistemindeki duysal yolların pek çoğunda görülür. Aslında komşu duysal sinir lifleri karşılıklı olarak bir diğerini baskılar, bu duysal yollarda sinyallerin karışmasını ve yana doğru yayılmalarını en aza indirir. Bu olayın önemini daha sonraki bölümlerde gözden geçireceğiz.

Postsinaptik Potansiyellerin Gelişimi

Uyarıcı bir sinaps, ön motor nöronu uyardığı zaman, nöron zarı 1-2 milisaniye için sodyum iyonlarına çok yüksek bir geçirgenlik gösterir. Bu kısa sürede, yeteri kadar sodyum iyonu hızla postsinaptik motor nöronun içine difüze olur ve Şekil 45-10'daki mavi ve yeşil eğrilerle gösterildiği gibi, uyarıcı postsinaptik potansiyel (EPSP) yaratarak onun nöron içi potansiyelini birkaç milivolt artırır. Sonraki 15 milisaniye boyunca, hücre içine fazladan giren pozitif yükler uyarılmış nöronun dışına sızıp normal dinlenme potansiyelini yeniden oluşturdularından, potansiyel giderek düşer.

Yukarıda anlatılanın tam tersi bir etki IPSP için ortaya çıkar. Yani baskılayıcı sinaps, zarın potasyuma veya klorüre veya her ikisine birden geçirgenliğini 1-2 milisaniye için artırır ve bu nöron içindeki potansiyeli normalde olduğundan daha negatif bir değere azaltır ve böylece IPSP oluşturur. Bu potansiyel de yaklaşık 15 milisaniye sonra söner.

Diğer tip aracı maddeler nöronu daha uzun süreler için (yüzlerce milisaniye, hatta saniyeler, dakikalar ve



Şekil 45-10 Uyarıcı postsinaptik potansiyeller için yalnızca birkaç sinapsın eşzamanlı ateşlenmesinin aksiyon potansiyelini yaratmak için gerekli potansiyel oluşumunu sağlamadığı, ancak pek çok sinapsın eşzamanlı ateşlenmesinin uyarılma eşiği için gerekli potansiyel birikimini oluşturacağı ve üst üste binen aksiyon potansiyeline sebep olduğu gösterilmektedir.

saatlerce) uyarabilir veya baskılayabilir. Bu, özellikle aracı maddelerin nöropeptit tipleri için geçerlidir.

Nöronlarda Uzaysal Eklenme (Sumasyon) – Ateşleme Eşiği

Nöronun yüzeyindeki tek bir presinaptik sonlanmanın uyarılması, neredeyse hiçbir zaman nöronu uyarmaz. Çünkü, tek bir sonlanma tarafından salınan aracı maddenin neden olduğu EPSP 0,5-1 milivolttan daha büyük değildir ve uyarma eşiğine erişmek için EPSP'nin 10-20 mV değerinde olması gerekir.

Bununla birlikte pek çok presinaptik sonlanma genellikle aynı anda uyarılır. Bu sonlanmalar nöron üzerinde geniş bir alana dağılmış olsalar bile, oluşturdıkları EPSP'ler nöronun uyarılması olana kadar birbirlerine eklenerek *birikebilir*. Bu birikmenin nedeni şudur: Daha önce belirttiğimiz gibi, gövde içinde herhangi bir noktadaki potansiyel değişimi gövdenin içinde her yerde hemen hemen eş miktarda potansiyel değişimine neden olacaktır. Bu, geniş nöron gövdesi içindeki oldukça yüksek elektriksel iletkenliğin sonucudur. Bu yüzden eş zamanlı boşalan her bir uyarıcı sinaps, gövde içi toplam potansiyeli 0,5-1 milivolt daha pozitif yapar. EPSP yeteri kadar yükseldiğinde *ateşleme eşiğine* ulaşılır ve aksonun başlangıç segmentinde bir aksiyon potansiyeli oluşur. Bu, şekil 45-10'da görülmektedir. Şeklin en altındaki postsinaptik potansiyel, dört sinapsın eşzamanlı uyarımı ile, bundan daha yüksek olan potansiyel ise sekiz sinapsın eşzamanlı uyarılması ile oluşmuştur ve son olarak 16 sinapsın eş zamanlı uyarımı yeteri kadar yüksek bir EPSP'ye neden olmuştur. Bu son durumda aksonda bir aksiyon potansiyeli meydana gelmiştir.

Nöron zarı üzerindeki geniş alanlarda dağılmış çok sayıda sonlanma ile aktive edilen eşzamanlı postsinap-

tik potansiyel birikimi, *uzaysal birikme* ya da *uzaysal eklenme* olarak adlandırılır.

Presinaptik Terminalin Ardışık Boşalımının Neden Olduğu Zamansal (Temporal) Eklenme

Presinaptik sonlanmanın her boşalmasında salınan aracı madde, zar kanallarını birkaç milisaniye için açar. Fakat, postsinaptik potansiyeldeki değişiklik kanallar kapandıktan sonra 15 milisaniyeye kadar devam eder. Bu nedenle, aynı kanalın ikinci bir kez açılması postsinaptik potansiyeli biraz daha yüksek bir seviyeye arttırabilir ve uyarma hızı ne kadar fazla olursa postsinaptik potansiyel o kadar fazla yükselir. Böylece tek bir presinaptik sonlanmanın ardışık boşalmaları, eğer yeteri kadar hızlı ise birbirine eklenebilir, yani "birikebilir". Birikmenin bu tipine *zamansal birikme* ya da *uzaysal eklenme* denir.

Uyarıcı ve Baskılayıcı Postsinaptik Potansiyellerin Eşzamanlı Birikmesi. Eğer, bir İPSP zar potansiyelini daha negatif bir değere *indirme* eğilimi gösterirken aynı zamanda bir EPSP zar potansiyelini daha pozitif değere *yükseltme* eğilimi gösteriyorsa, bu iki etki birbirini kısmen veya tamamen söndürür. Bu nedenle eğer bir nöron EPSP ile uyarılmaya başlamış ise, diğer bir kaynaktan gelen baskılayıcı bir sinyal sıklıkla postsinaptik potansiyeli uyarılma eşiğinin altında bir değere azaltabilir ve nöronun aktivitesini durdurabilir.

Nöronların "Kolaylaştırılması" (Fasilitasyon)

Birikme gösteren postsinaptik potansiyel sıklıkla uyarıcıdır; ama postsinaptik nöronun ateşlemesi için gerekli eşiğe yükselecek kadar artmaz. Bu olduğu zaman nöronun *kolaylaştırıldığı* söylenir. Yani bu nöronun zar potansiyeli diğer nöronlara göre ateşleme eşiğine daha yakındır ama henüz ateşleme seviyesine gelmemiştir. Sonuç olarak başka bir kaynaktan nörona gelen uyarıcı bir uyarın nöronu çok daha kolay uyarır. Sinir sistemindeki yaygın sinyaller çok defa büyük nöron gruplarını kolaylaştırarak onların diğer kaynaklardan gelen sinyallere hızlı ve kolay bir biçimde yanıt vermesini sağlarlar.

Nöronların Uyarılmasında Dendritlerin Özel İşlevleri

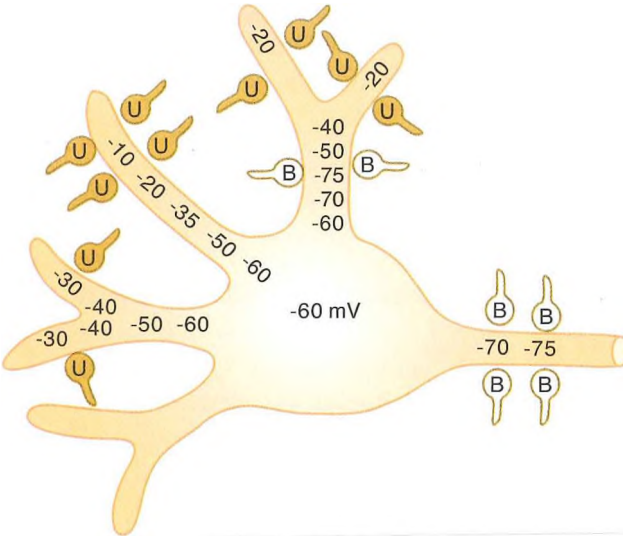
Dendritlerin Geniş Uzaysal Uyarılma Alanları. Ön motor nöron dendritleri, sıklıkla nöron gövdesinden 500-1000 mikrometre uzağa tüm yönlerde uzanırlar. Ve bu dendritler motor nöron etrafındaki geniş bir uzaysal alandan gelen sinyalleri alırlar. Bu özellik, pek çok ayrı presinaptik sinir lifinden gelen sinyallerin birikmesi için büyük bir fırsat sağlar.

Ön motor nöronun tüm presinaptik sonlanmalarının %80-95'inin dendritle üzerinde olması, kalanının ise gövde üzerinde bulunması da önemlidir. Bu nedenle

dendritler yoluyla taşınan sinyaller uyarılmada baskın bir rol oynarlar.

Çoğu Dendrit Aksiyon Potansiyelini İletemez– Fakat Elektrotonik İleti ile Sinyalleri Aynı Nöron İçinde İletebilirler. Zarlarında nispeten daha az voltaj-kapılı sodyum kanalı bulunması ve aksiyon potansiyeli oluşturmak için çok yüksek uyarılma eşiğine sahip olmaları nedeni ile dendritlerin çoğu aksiyon potansiyelini iletmezler. Ancak bu dendritler *elektrotonik akımları* somaya doğru iletebilirler. Elektrotonik akımların iletimi, iyon hareketi ile oluşan elektrik akımlarının dendritlerin içindeki sıvıda aksiyon potansiyeli oluşturmadan doğru- dan yayılması anlamına gelir. Bu akımlar ile nöronun uyarılması (veya baskılanması) aşağıda tanımlanan bazı özel nitelikler gösterir.

Dendritlerde Elektrotonik İletinin Zayıflaması– Somaya Yakın Yerleşmiş Sinapslarda Daha Büyük Uyarıcı (veya Baskılayıcı) Etki. Şekil 45-11’de nöron dendritleri üzerindeki çok sayıda uyarıcı ve baskılayıcı sinaps gösterilmektedir. Şeklin solundaki iki dendritin üzerinde uç bölgelere yakın yerleşmiş uyarıcı sinapslar vardır. Bu uç noktalarda yüksek EPSP’lerin varlığına, yani bu noktalarda zar potansiyelinin *daha az negatif* olduğuna dikkat ediniz. Bununla birlikte uyarıcı postsinaptik potansiyellerinin büyük bir kısmı somaya ulaşmadan kaybolur. Bunun nedeni dendritlerin uzun, zarlarının ince ve potasyum ile klorür iyonlarına az da olsa geçirgen olup elektrik akımını “sızdırmasıdır”. Böylece uyarıcı potansiyeller somaya ulaşmadan önce potansiyelin büyük bir kısmı zardan sızarak kaybolur. Dendritler boyunca elek-



Şekil 45-11 Bir nöronun dendritler üzerindeki presinaptik sonlanmalarla uyarılması. Özellikle uyarıcı (U) elektronik potansiyellerin soldaki iki dendritte gittikçe azaldığına, en üstteki dendritte de dendrit-aracılı uyarılmanın baskılanmasına (B) dikkat ediniz. Aksunun başlangıç segmentinde de baskılayıcı sinapsların kuvvetli bir etkisi gösterilmiştir.

trotonik olarak gövdeye doğru yayıldıkça zar potansiyelinin azalmasına *sönen ileti* adı verilir.

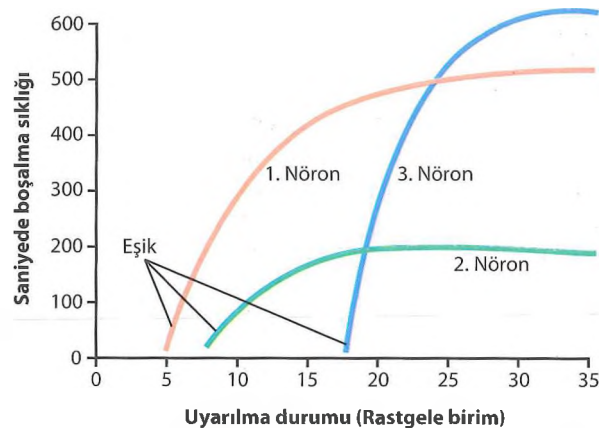
Uyarıcı sinaps, nöronun somasından ne kadar uzaksa sönmeye o kadar büyük olur ve o kadar az uyarıcı sinyal gövdeye ulaşır. Bu nedenle somaya yakın yerleşmiş sinapslar, uzak yerleşenlere göre daha fazla uyarıcı veya baskılayıcı etkiye neden olurlar.

Dendritlerdeki Uyarılma veya Baskılanmanın Birikmesi. Şekil 45-11’deki en üstte bulunan dendritin hem uyarıcı hem de baskılayıcı sinapslara sahip olduğu görülmektedir. Dendritin ucunda güçlü uyarıcı postsinaptik potansiyel vardır; ama aynı dendrit üzerinde somaya yakın iki baskılayıcı sinaps bulunmaktadır. Bu baskılayıcı sinapslar, uyarıcı etkiyi tam olarak ortadan kaldıran hiperpolarize edici bir voltaj sağlarlar ve somaya doğru elektrotonik iletim ile ancak az bir miktar baskılayıcı potansiyel iletirler. Yani dendritler de somada olduğu gibi, uyarıcı ve baskılayıcı postsinaptik potansiyelleri biriktirebilirler. Aynı şekil, akson tepesi ve aksonun başlangıç segmentine yerleşmiş birkaç baskılayıcı sinapsı da göstermektedir. Bu yerleşim özellikle güçlü bir baskılama sağlar; çünkü normalde aksiyon potansiyelinin oluştuğu bu noktada uyarılma eşiğini arttırmada doğrudan bir etkiye sahiptir.

Nöronun Uyarılma Düzeyi ile Ateşleme Hızı Arasındaki İlişki

“Uyarılma Durumu” Bir nöronun “uyarılma durumu”, nöronun aldığı uyarıcı etkilerin birikme derecesi olarak tanımlanır. Herhangi bir anda baskılamadan daha yüksek derecede uyarılma varsa nöronun *uyarılma durumunda* olduğu söylenir. Tersine uyarılmadan daha fazla baskılama var ise *baskılama durumu* vardır.

Bir nöronun uyarılma durumu uyarılma eşiğinin üzerine çıkarsa, nöron uyarılma durumu bu seviyede kaldıkça ardı ardına ateşler. Şekil 45-12, uyarılma durumları değişik seviyelerde olan üç tip nöronun



Şekil 45-12 Uyarılma düzeyleri gittikçe artan çeşitli nöron tiplerinin yanıt özellikleri.

yanıtlarını göstermektedir. Nöron 1'in düşük, Nöron 3'ün ise yüksek bir uyarılma eşiğine sahip olduğuna dikkat ediniz. Aynı zamanda Nöron 2'nin en düşük ve nöron 3'ün en yüksek ateşleme frekansına sahip olduğuna da dikkat ediniz.

Normaldeki uyarılma durumları uyarılma eşiğinden bile yüksek olan merkezi sinir sistemindeki bazı nöronlar sürekli ateşleme yaparlar. Bu nöronların uyarılma durumlarının daha da artması, onların ateşleme sıklığını artırır. Nöronun baskılama durumu yükseltilerek, ateşleme sıklığı azaltılabilir ve hatta tam olarak durdurulabilir. Bu nedenle farklı yanıt veren nöronlar farklı uyarılma eşiklerine ve farklı enyüyük boşalma sıklıklarına sahiptirler. Biraz düşünülürse, sinir sisteminin geniş bir aralıkta değişen işlevlerinin yerine gelmesinde farklı tip yanıt özelliklerine sahip nöron varlığının önemi anlaşılabilir.

Sinaptik İletinin Bazı Özgül Nitelikleri

Sinaptik İletinin Yorulması. Uyarıcı sinapslar hızlı bir şekilde peşpeşe uyarıldıkları zaman postsinaptik nöronun boşalma sayısı önce çok büyüktür ama milisaniyeler veya saniyeler içinde ateşleme sıklığı azalır. Buna sinaptik iletinin *yorulması* denir.

Yorulma sinaptik iletinin çok önemli bir niteliğidir; çünkü sinir sistemindeki alanlar aşırı uyarıldıkları zaman yorgunluk bu alanların bir süre sonra bu aşırı uyarılmasının kaybolmasına neden olur. Örneğin, epileptik nöbet sırasındaki aşırı beyin uyarılmasının bir süre sonra kaybolarak nöbetin sona ermesini sağlayan en önemli süreç, olasılıkla yorgunluktur. Bu nedenle yorgunluğun gelişmesi aşırı nöron aktivitesine karşı koruyucu bir mekanizmadır. Bu konu Bölüm 46'da yansıyan nöron devrelerinin tanımlanması sırasında ayrıca ele alınacaktır.

Yorgunluğun başlıca nedeni presinaptik uçtaki aracı maddelerin kısmen veya tamamen tükenmesidir. Çoğu nörondaki uyarıcı sonlanmalar yaklaşık 10.000 aksiyon potansiyeline neden olmaya yetecek kadar uyarıcı aracı madde depolayabilirler ve bu miktar aracı madde hızlı bir uyarım ile birkaç saniye veya birkaç dakika içerisinde tükenir. Yorulmaya neden olan diğer iki faktör ise, (1) postsinaptik zar reseptörlerinin çoğunun giderek artan inaktivasyonu ve (2) *postsinaptik* nöronun içinde anormal iyon konsantrasyonlarının gelişmesidir.

Sinaptik İletiyeye Asidoz veya Alkalozun Etkisi. Çoğu nöron etraflarındaki hücrelerarası sıvının pH değişimlerine çok duyarlıdır. *Normal şartlarda alkaloz, nöron uyarılabilirliğini artırır.* Örneğin arteriyel pH'nın normal değeri olan 7,4'den 7,8-8,0 değerlerine yükselmesi serebral nöronların bir kısmında veya tümünde artmış uyarıma neden olarak, serebral epileptik nöbetler oluşturabilir. Bu

durum, özellikle epileptik nöbetlere yatkınlığı olan bir kişiden hızlı solunum yapması istenirse kolaylıkla gözlemlenebilir. Sık soluma karbondioksitin atılmasına ve böylece kan pH'sının çok kısa bir süre için yükselmesine neden olur. Bu kısa zaman bile sıklıkla bir epileptik atığı tetikleyebilir.

Tersine *asidoz, nöron aktivitesini büyük ölçüde baskılar*, pH'nın 7,4'den 7,0'nın altına düşmesi genellikle koma durumuna neden olur. Örneğin diyabet veya üremiye bağlı şiddetli asidoz olgularında hemen daima koma gelişir.

Hipoksinin Sinaptik İletiyeye Etkisi. Nöron uyarılabilirliği yeterli oksijen sunumuna da oldukça duyarlıdır. Oksijenin birkaç saniye için kesilmesi bazı nöronların uyarılabilirliklerini tamamen kaybetmelerine neden olabilir. Bu durum, beyin kan akımı geçici olarak kesildiği zaman gözlemlenir; çünkü 3-7 saniye içinde kişide bilinç kaybı ortaya çıkar.

İlaçların Sinaptik İletiyeye Etkisi. Pek çok maddenin nöron uyarılabilirliğini arttırdığı ve diğer bazılarının ise azalttığı bilinmektedir. Örneğin, sırasıyla kahve, çay ve kakaoda bulunan *kafein, teofilin ve teobromin*, olasılıkla nöronların uyarılma eşiğini azaltarak uyarılabilirliğini arttırırlar.

Striknin, nöronların uyarılabilirliğini arttıran bütün ajanların en iyi bilinenlerinden biridir. Ama bu madde nöronların uyarılma eşiğini azaltmaz; bunun yerine *bazı baskılayıcı aracı maddelerin*, özellikle spinal kordaki baskılayıcı glisin *etkisini baskılar*. Böylece uyarıcı aracı maddelerin etkisi baskın hale gelir ve nöronlar o kadar uyarılmış hale gelirler ki şiddetli tonik kas kasılmalarına neden olan peşpeşe hızlı boşalmalar gösterirler.

Çoğu anestezipler, uyarılma için nöron zar eşiğini arttırmaz ve bu yolla sinir sisteminin pek çok yerinde sinaptik iletiyi azaltırlar. Anesteziklerin çoğu yağda erir nitelikte olduğundan nöron zarının fiziksel niteliklerini değiştirerek, nöronların uyarıcı maddelere daha az cevap vermesine neden olurlar.

Sinaptik Gecikme. Nöron sinyalinin presinaptik nörondan postsinaptik nörona iletimi sırasında (1) aracı maddenin presinaptik sonlanmadan boşalması, (2) aracı maddenin postsinaptik nöron zarına difüzyonu, (3) aracı maddenin zar reseptörü üzerindeki etkisi, (4) reseptörün zar geçirgenliğini artırıcı etkisi ve (5) içe yönelen sodyum akımının uyarıcı postsinaptik potansiyeli bir aksiyon potansiyel oluşturacak seviyeye yükseltmesi için belli bir zaman geçer. Tüm bu olayların gerçekleşmesi için gerekli *en az zaman*, eksitator sinapsların büyük bir kısmı eşzamanlı olarak uyarılsa bile, 0,5 milisaniye civarındadır. Buna *sinaptik gecikme* denir. Nörofizyologlar, bir nöron havuzuna giren impulslarla çıkan impulslar arasındaki bu en düşük gecikmeyi ölçebilirler. Gecikme süresinin ölçü-

münden nöron devresindeki sinapsların sayısı tahmin edilebilir.

Kaynaklar

- Alberini CM: Transcription factors in long-term memory and synaptic plasticity, *Physiol Rev* 89:121, 2009.
- Bloodgood BL, Sabatini BL: Regulation of synaptic signalling by postsynaptic, non-glutamate receptor ion channels, *J Physiol* 586:1475, 2008.
- Ben-Ari Y, Gaiarsa JL, Tyzio R, et al: GABA: a pioneer transmitter that excites immature neurons and generates primitive oscillations, *Physiol Rev* 87:1215, 2007.
- Boehning D, Snyder SH: Novel neural modulators, *Annu Rev Neurosci* 26:105, 2003.
- Brasnjo G, Otis TS: Glycine transporters not only take out the garbage, they recycle, *Neuron* 40:667, 2003.
- Conde C, Cáceres A: Microtubule assembly, organization and dynamics in axons and dendrites, *Nat Rev Neurosci* 10:319, 2009.
- Dalva MB, McClelland AC, Kayser MS: Cell adhesion molecules: signalling functions at the synapse, *Nat Rev Neurosci* 8:206, 2007.
- Deeg KE: Synapse-specific homeostatic mechanisms in the hippocampus, *J Neurophysiol* 101:503, 2009.
- Engelman HS, MacDermott AB: Presynaptic inotropic receptors and control of transmitter release, *Nat Rev Neurosci* 5:135, 2004.
- Haines DE, Lancon JA: *Review of Neuroscience*, New York, 2003, Churchill Livingstone.
- Jacob TC, Moss SJ, Jurd R: GABA(A) receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition, *Nat Rev Neurosci* 9(5):331–343, 2008 May.
- Kandel ER: The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses, *Science* 294:1030, 2001.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of Neural Science*, ed 4, New York, 2000, McGraw-Hill.
- Kerchner GA, Nicoll RA: Silent synapses and the emergence of a postsynaptic mechanism for LTP, *Nat Rev Neurosci* 9:813, 2008.
- Klein R: Bidirectional modulation of synaptic functions by Eph/ephrin signaling, *Nat Neurosci* 12:15, 2009.
- Lisman JE, Raghavachari S, Tsien RW: The sequence of events that underlie quantal transmission at central glutamatergic synapses, *Nat Rev Neurosci* 8:597, 2007.
- Magee JC: Dendritic integration of excitatory synaptic input, *Nat Rev Neurosci* 1:181, 2000.
- Migliore M, Shepherd GM: Emerging rules for the distributions of active dendritic conductances, *Nat Rev Neurosci* 3:362, 2002.
- Muller D, Nikonenko I: Dynamic presynaptic varicosities: a role in activity-dependent synaptogenesis, *Trends Neurosci* 26:573, 2003.
- Prast H, Philippu A: Nitric oxide as modulator of neuronal function, *Prog Neurobiol* 64:51, 2001.
- Reid CA, Bekkers JM, Clements JD: Presynaptic Ca^{2+} channels: a functional patchwork, *Trends Neurosci* 26:683, 2003.
- Robinson RB, Siegelbaum SA: Hyperpolarization-activated cation currents: from molecules to physiological function, *Annu Rev Physiol* 65:453, 2003.
- Ruff RL: Neurophysiology of the neuromuscular junction: overview, *Ann N Y Acad Sci* 998:1, 2003.
- Schmolesky MT, Weber JT, De Zeeuw CI, et al: The making of a complex spike: ionic composition and plasticity, *Ann N Y Acad Sci* 978:359, 2002.
- Semyanov A, Walker MC, Kullmann DM, et al: Tonically active GABA A receptors: modulating gain and maintaining the tone, *Trends Neurosci* 27:262, 2004.
- Sjöström PJ, Rancz EA, Roth A, et al: Dendritic excitability and synaptic plasticity, *Physiol Rev* 88:769, 2008.
- Spruston N: Pyramidal neurons: dendritic structure and synaptic integration, *Nat Rev Neurosci* 9:206, 2008.
- Williams SR, Wozny C, Mitchell SJ: The back and forth of dendritic plasticity, *Neuron* 56:947, 2007.
- Zucker RS, Regehr WG: Short-term synaptic plasticity, *Annu Rev Physiol* 64:355, 2002.

Duysal Reseptörler, Bilginin İşlenmesinde Nöron Devreleri



Sinir sistemine girdi, dokunma, ses, ışık, ağrı, soğuk, sıcak gibi çeşitli duysal uyarıları algılayan duysal reseptörler tarafından sağlanır. Bu bölümün amacı, bu reseptörler tarafından duysal uyarıların merkezi sinir sistemine taşınan ve işlenen sinir sinyallerine çevrilmesinde yer alan temel mekanizmaları tartışmaktır.

Duysal Reseptörlerin Tipleri ve Duyarlı Oldukları Uyarılar

Tablo 46-1'de duysal reseptörlerin başlıca beş tipi listelenmiş ve sınıflandırılmıştır: (1) *mekanoreseptörler*, reseptöre ya da reseptöre komşu dokulara uygulanan mekanik basınç ya da gerilmeyi algırlar; (2) *termoreseptörler*, bazıları soğuğa bazıları da sıcaklığa duyarlı olarak, sıcaklıktaki değişiklikleri algırlar; (3) *nosiseptörler* (ağrı reseptörleri) dokularda meydana gelen fiziksel veya kimyasal hasarı bildirirler; (4) *elektromanyetik reseptörler*, gözde retina üzerine düşen ışığı tanır ve (5) *kemoreseptörler*, ağızdaki tat, burundaki koku, arteriyel kandaki oksijen düzeyini, vücut sıvılarındaki ozmolaliteyi, karbondioksit konsantrasyonunu ve vücut kimyasında rol oynayan öteki faktörleri bildirirler.

Bu bölümde, başlıca periferdeki mekanoreseptörler olmak üzere özgül reseptör tiplerinden birkaçının işlevini tartışarak reseptörlerin çalışma mekanizmalarını tanımlayacağız. Diğer duysal sistemlerle ilgili reseptörler, kendi bölümleri içinde tartışılmıştır. Şekil 46-1 deride ya da vücudun derin dokularında bulunan bazı mekanoreseptörleri göstermektedir.

Reseptörlerin Farklı Duyarlılıkları

İki tip duysal reseptör farklı tipte duysal uyarıların nasıl tanır? Bunun cevabı "*duyarlılıklarının farklı*" oluşudur. Yani, her reseptör tipi, tek bir uyarı çeşidine oldukça

yüksek duyarlılık gösterecek biçimde yapılanmıştır, diğer duysal uyarı çeşitlerine ise hemen hemen hiç cevap vermez. Nitekim gözün koni ve basilleri ışığa büyük duyarlılık gösterirken, sıcak, soğuk, göz küresi üstündeki basınç veya kandaki kimyasal değişiklikler normal sınırlar içinde ise hemen hemen hiç cevap vermezler. Hipotalamustaki supraoptik çekirdekteki ozmoreseptörlerin vücut sıvıları ozmolalitesindeki en küçük değişiklikleri bildirdikleri halde, sese cevap verdikleri asla görülmemiştir. Son olarak derideki ağrı reseptörleri olağan dokunma ve basınç uyarılarıyla hemen hiç uyarılmadıkları halde, dokunma uyarıları dokuyu haraplayacak kadar ağır olursa çok aktif bir duruma geçerler.

Duyunun Şekli, Duyu Modalitesi - "İşaretlenmiş Yol" İlkesi

Algılayabildiğimiz duyuların ana tiplerinin herbirine -ağrı, dokunma, görüntü, ses vb.- duyunun şekli, duyu modalitesi denir. Duyuların farklı şekilde algılanmasına karşın sinir lifleri yalnızca impulsları iletmektedir. Öyleyse farklı sinir lifleri bu farklı duyu şekillerini nasıl taşır?

Bunun cevabı, her sinir yolunun merkezi sinir sisteminde özgül bir noktada sonlanması ve lif uyarıldığı zaman algılanan duyunun da sinir sisteminde lifin sonlandığı nokta tarafından belirlenmesidir. Örneğin eğer bir ağrı lifi uyarılırsa, hangi uyarı tipinin lifi uyardığına bakmaksızın kişi ağrı hisseder. Uyarı, elektrik, lifin aşırı ısınması, lifin ezilmesi veya doku hücrelerinin hasarı ile ağrı sinir uçlarının uyarılması olabilir. Her durumda kişi ağrı hisseder. Aynı şekilde, eğer bir dokunma lifi, dokunma reseptörünün elektrikle ya da başka şekilde uyarılmasıyla stimüle ediliyorsa kişi dokunma şeklinde duyu hisseder, çünkü dokunma lifleri beyinde özgül dokunma alanlarına ulaşır. Benzer olarak retinadan başlayan lifler beyin görme alanlarında, kulaktan başlayanlar beyin işitme alanlarında ve sıcaklıkla ilgili lifler de sıcaklık alanlarında sonlanır.

Sinir liflerinin sadece tek bir duyu modalitesini ileten özgüllüğüne *işaretlenmiş yol ilkesi* denir.

Tablo 46-1 Duyu Reseptörlerinin Sınıflandırılması.

I. Mekanoreseptörler

Derinin dokunma duyarlılığı (epidermis ve dermis)

Serbest sinir uçları

Geniş uçlu sinir uçları

Merkel diskleri

Artı diğer bazı tipleri

Dağınık uçlar

Ruffini uçları

Kapsüllü uçlar

Meissner cisimcikleri

Krause cisimcikleri

Kıl dibi organları

Derin doku duyarlılıkları

Serbest sinir uçları

Genişlemiş sinir uçları

Püskül sonlanmalar

Ruffini uçları

Kapsüllü sonlanmalar

Pacini cisimcikleri

Artı birkaç diğer tip

Kas sonlanmaları

Kas içicikleri

Golgi tendon reseptörleri

İşitme

Kohleanın ses reseptörleri

Denge

Vestibüler reseptörler

Arteriyel basınç

Karotis sinüslerinin ve aortun baroreseptörleri

II. Termoreseptörler

Soğuk

Soğuk reseptörleri

Sıcaklık

Sıcaklık reseptörleri

III. Nosiseptörler

Ağrı

Serbest sinir uçları

IV. Elektromanyetik reseptörler

Görme

Koniler

Basiller

V. Kemoreseptörler

Tat

Tat tomurcuğu reseptörleri

Koku

Olfaktör epitelin reseptörleri

Arteriyel oksijen

Karotid ve aortik cisimciklerinin reseptörleri

Osmolalite

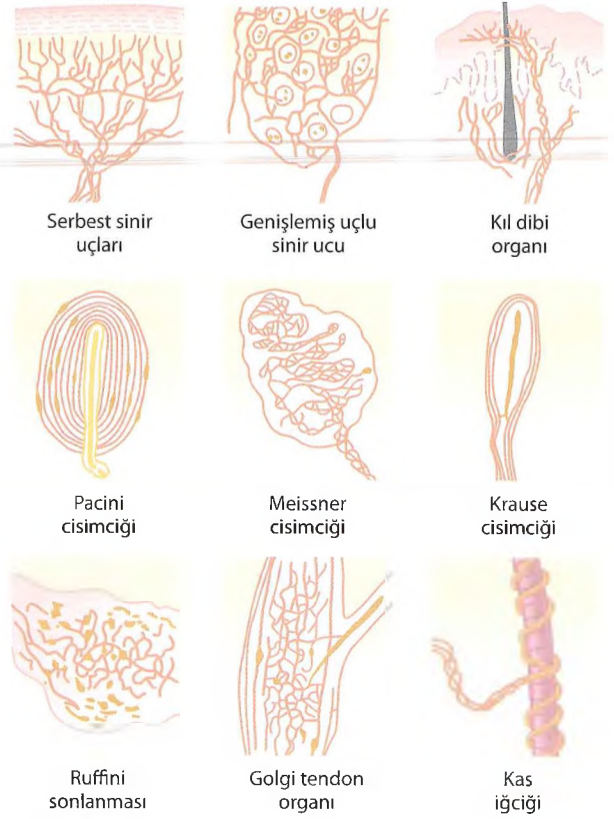
Supraoptik çekirdeklerdeki ya da çevresindeki nöronlar

Kan CO₂'i

Medullanın yüzeyinde ya da içindeki reseptörler ile aort ve karotis cisimciklerindeki reseptörler

Kan glikozu, amino asit ve yağ asitleri

Hipotalamustaki reseptörler



Şekil 46-1 Somatik duysal sinir sonlanmalarının çeşitli tipleri.

Duysal Uyarıların Sinir İmpulslarına Çevrilmesi

Sinir Sonlanmalarında Yerel Elektriksel Akımlar-Reseptör Potansiyelleri

Bütün duysal reseptörlerin ortak bir özelliği vardır. Reseptörü hangi tipte uyarı uyarırsa uyarırsın, ilk etkisi reseptörün zar potansiyelini değiştirmektir. Potansiyeldeki bu değişikliğe *reseptör potansiyeli* denir.

Reseptör Potansiyelinin Mekanizması. Farklı reseptörlerin çeşitli yollardan biri ile uyarılması reseptör potansiyeli yaratır: (1) reseptörün mekanik şekil değişikliğinin zarı gererek iyon kanallarını açmasıyla; (2) kimyasal bir maddenin zara uygulanması sonucu iyon kanallarını açmasıyla; (3) zarın sıcaklığının değişmesi sonucu zar geçirgenliğinin değişmesiyle; veya (4) retinadaki görme reseptörüne düşen ışık gibi elektromanyetik radyasyonun etkileriyle, doğrudan ya da dolaylı olarak reseptör zarının özellikleri değişir ve zardaki kanallardan iyon akışı sağlanır.

Reseptörlerin uyarılmasında bu dört yol bilinen duysal reseptörlerin farklı tipleriyle uygunluk gösterir. Bu koşulların hepsinde zar potansiyelini değiştiren temel neden, reseptör zarı geçirgenliğinin değişmesiyle iyonların difüz-

yonundaki artış veya azalışlarla *transmembran potansiyelinin* değişmesidir.

En Yüksek Reseptör Potansiyeli Amplitüdü.

Duysal reseptör potansiyellerinin çoğunun en yüksek amplitüdü 100 milivolt civarındadır. Ancak bu seviye sadece duysal uyarın şiddeti çok yüksek olduğunda oluşur. Zar sodyum iyonlarına en fazla derecede geçirgen hale geldiğinde ortaya çıkan voltaj değişikliği ve aksiyon potansiyellerinde kaydedilen en yüksek voltaj da yaklaşık bu değerdedir.

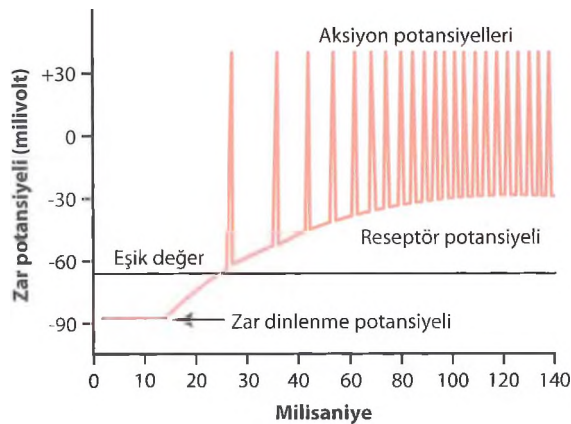
Reseptör Potansiyeli ile Aksiyon Potansiyelinin İlişkisi. Reseptör potansiyeli, reseptörün bağlı bulunduğu sinir lifinde aksiyon potansiyeli yaratacak *eşiğin* üstüne çıktığı zaman Şekil 46-2'de gösterildiği gibi aksiyon potansiyelleri oluşur. Reseptör potansiyeli eşik değerinin üstünde giderek yükseldikçe *aksiyon potansiyelinin frekansının* arttığına dikkat ediniz.

Pacini Cisimciğinin Reseptör Potansiyeli-Reseptör İşlevinin Bir Örneği

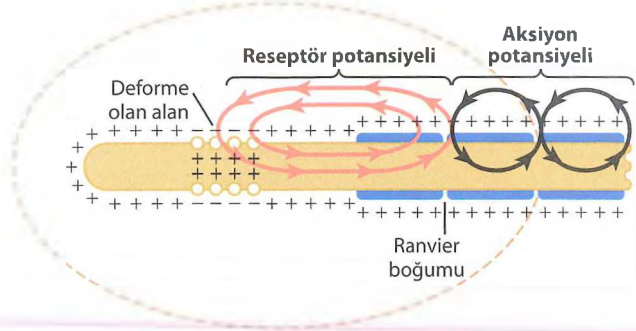
Öğrenciler bu noktada Şekil 46-1'de gösterilen pacini cisimciğinin anatomik yapısını yeniden gözden geçirmelidirler. Cisimciğin ortasındaki çekirdek bölümünde merkezi bir sinir lifinin uzandığına dikkat ediniz. Bunun etrafında birçok iç içe kapsül tabakası yer alır; böylece kapsülün dışında herhangi bir yerdeki basınç merkezi lifi uzak, üzerine basacak veya şeklini değiştirecektir.

Şekil 46-3'de en içteki kapsül tabakası hariç diğer kapsül tabakalarının çıkarıldığı pacini cisimciğinin merkezi lifi gösterilmektedir. Kapsül içerisindeki merkezi lifin en uç kısmı miyelinsizdir; ancak lif bir periferik duyu sinirine girmek üzere cisimcikten ayrılmadan hemen önce miyelinlenir (şekilde mavi ile gösterilen kılıf).

Şekil aynı zamanda pacini cisimciğinde reseptör potansiyelinin oluşma mekanizmasını da göstermektedir. Cisimciğe uygulanan basınç ile deforme olan terminal lif



Şekil 46-2 Reseptör potansiyeli eşik değerinin üstüne çıktığı zaman reseptör potansiyeli ile aksiyon potansiyeli arasındaki tipik ilişki.

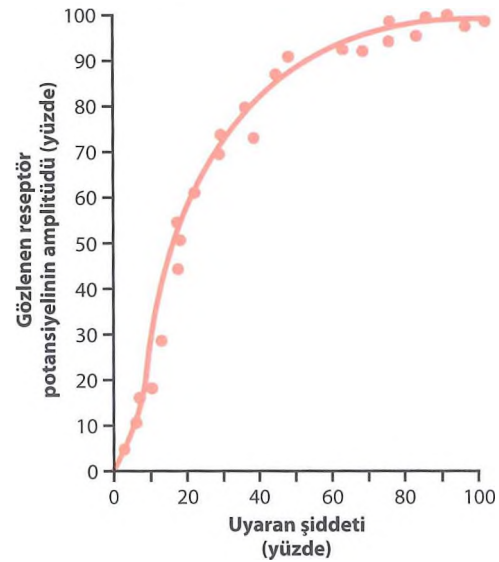


Şekil 46-3 Bir pacini cisimciğinde oluşan reseptör potansiyeli ile duysal sinirin uyarılması. (Loewenstein WR: Excitation and inactivation in a receptor membrane. Ann N Y Acad Sci 94: 510, 1961.)

alanının ne kadar küçük olduğuna ve pozitif yüklü sodyum iyonlarının lifin içine difüzyonuna izin veren zardaki iyon kanallarının açıldığına dikkat ediniz. Bu olay lifin içinde bir pozitiflik meydana getirir; bu bir "reseptör potansiyeli"dir. Bu reseptör potansiyeli daha sonra kırmızı oklarla gösterildiği gibi lif boyunca yayılan, *lokal devre* akımlarını oluşturur. Pacini cisimciğinin kapsülü içinde yer alan birinci Ranvier boğumunda bu lokal akım lifin zarını depolarize eder. Bu olay daha sonra sinir lifinden merkezi sinir sistemine doğru iletilen tipik aksiyon potansiyellerini başlatır.

Uyarın Şiddeti ile Reseptör Potansiyeli Arasındaki İlişki. Şekil 46-4'de bir pacini cisimciğinin merkezine deneysel olarak uygulanan mekanik basıncın gittikçe yükseltilmesiyle ("uyarın şiddetini" artırarak) oluşan reseptör potansiyelinin amplitüdündeki değişme görülmektedir. Amplitüdün başlangıçta hızla arttığına, fakat yüksek uyarın şiddetinde amplitüddeki bu artışın giderek hızın azaldığına dikkat ediniz.

Bundan sonra, duysal reseptörlerden iletilen *ardışık aksiyon potansiyellerinin frekansı*, reseptör potansiyeli-



Şekil 46-4 Bir pacini cisimciğine uygulanan mekanik bir uyarının şiddeti ile reseptör potansiyeli amplitüdünün ilişkisi. (Loewenstein WR: Excitation and inactivation in a receptor membrane. Ann N Y Acad Sci 94: 510, 1961'den değiştirilerek alınmıştır.)

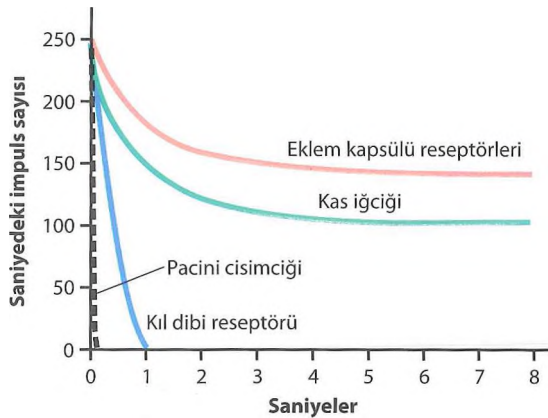
lindeki artışa bağlı olarak artar. Bu ilkeyi Şekil 46-4'deki verilerle birlikte incelediğimizde, reseptörün yoğun uyarılmasının aksiyon potansiyellerinin sayılarını giderek azalan biçimde artırabildiğini görürüz. Bu hemen hemen tüm duysal reseptörlere uygulanabilen çok önemli bir ilkedir. Bu ilke reseptörün zayıf duysal deneyime duyarlı olmasını fakat yine de duysal deneyim aşırı olana kadar en üst ateşleme hızına ulaşmamasını sağlar. Bu da reseptörün çok zayıftan çok şiddetliye kadar geniş bir yanıt aralığına sahip olmasını sağlar.

Reseptörlerin Adaptasyonu

Bütün duysal reseptörlerin bir başka özelliği de uyarana bir süre sonra kısmen ya da tamamen *adapte* olmalarıdır. Yani, sürekli bir duysal uyarana uygulandığı zaman, reseptör başlangıçta yüksek impuls hızında cevap verir ve daha sonra giderek yavaşlar, aksiyon potansiyeli oluşturma hızı çok aza, hatta sıfıra düşer.

Şekil 46-5, bazı tip reseptörlerdeki tipik adaptasyonu göstermektedir. Pacini cisimciklerinin son derece hızlı, kıl dibi reseptörlerinin bir saniye içinde, buna karşın bazı eklem kapsülü ve kas içiği reseptörlerinin ise yavaş adapte olduklarına dikkat ediniz.

Bazı duysal reseptörler diğerlerinden çok daha fazla adaptasyon göstermektedir. Örneğin, pacini cisimcikleri bir saniyenin yüzde biri içinde adapte olarak "yok olmakta" kıl dibi reseptörlerinde ise, bu adaptasyon bir saniye veya daha fazla sürmektedir. Belki, bütün diğer mekanoreseptörler de sonunda hemen hemen tamamen adapte olurlar; fakat bu bazılarında saatler ya da günler alır, bundan dolayı "adapte olmayan" reseptörler olarak anılırlar. Bir mekanoreseptörün tamamen adaptasyonu için ölçülen en uzun süre iki gündür; bu birçok aort ve karotis baroreseptörleri için adaptasyon süresidir. Tersine, mekanoreseptör olmayanların bazıları, örneğin, kemoreseptörler ve ağrı reseptörleri büyük bir olasılıkla hiçbir zaman tam adapte olmazlar.



Şekil 46-5 Çeşitli tiplerdeki reseptörlerin adaptasyonu, bazı reseptörlerin hızlı, bazılarının yavaş adaptasyonu görülmektedir.

Reseptörlerin Adaptasyon Mekanizmaları. Reseptörlerde reseptör potansiyelinin doğuşu gibi, reseptör adaptasyon mekanizması da her bir reseptör tipi için farklıdır. Örneğin gözde, basil ve koniler ışığa duyarlı kimyasalların konsantrasyonlarının değişmesiyle adapte olurlar (Bu, Bölüm 50'de tartışılacaktır).

Mekanoreseptörler arasında en detaylı çalışılanı pacini cisimciğidir. Bu reseptörlerde adaptasyon iki şekilde gelişir. Birincisi pacini cisimciği viskoelastik yapıya sahiptir. Öyle ki, cisimciğin bir tarafına şeklini değiştiren bir kuvvet aniden uygulandığında bu kuvvet cisimciğin viskoz yapısınca merkezi sinir lifinin aynı tarafına doğrudan iletilir; böylece reseptör potansiyeli ortaya çıkar. Ancak saniyenin birkaç yüzde biri içinde cisimciğindeki sıvı dağılımı yeniden düzenlenir; reseptör potansiyeli daha uzun sürmez. Böylece reseptör potansiyeli basınç ilk uygulandığında ortaya çıkar; fakat basınç devam ettiği halde saniyenin küçük bir bölümü kadar sürede kaybolur.

Pacini cisimciğinde meydana gelen adaptasyon mekanizmalarından ikincisi çok daha yavaş işleyen akomodasyon mekanizmasıdır ve bizzat sinir lifinin içinde yer alır. Yani, eğer merkezi çekirdek deforme edilmeye devam edilirse, sinir lifinin ucunda yavaş yavaş uyarana akomodasyon gelişir. Bu büyük olasılıkla sinir lifi zarındaki sodyum kanallarının giderek artan "inaktivasyonu" sonucudur. Bölüm 5'de açıklandığı gibi sodyum kanallarındaki akımın kendisi kanalların gittikçe kapanmasına yol açar.

Bu iki genel adaptasyon mekanizması diğer mekanoreseptörlere de uygulanabilir. Buna göre adaptasyon kısmen bizzat kendi yapılarının tekrar düzenlenmesinden, kısmen de terminal sinir lifindeki akomodasyondan kaynaklanmaktadır.

Yavaş Adapte Olan Reseptörlerin Sürekli Uyarın Şiddetini Algılaması - "Tonik" Reseptörler. Yavaş adapte olan reseptörler uyarana bulunduğu sürece impuls-ları beyne göndermeye devam ederler (ya da en az dakikalar veya saatlerce). Böylece beyin vücudun durumu ve çevresiyle ilişkisinden sürekli olarak haberdar olur. Örneğin, kas içicikleri ve Golgi tendon organları merkezi sinir sistemine her an kasların kasılma durumunu ve tendonlar üzerindeki yükü bildirirler.

Yavaş adapte olan diğer reseptörler (1) vestibüler aygıtın makula reseptörleri (2) ağrı reseptörleri, (3) arteriyel sistemin baroreseptörleri, (4) karotid ve aort cisimciklerinin kemoreseptörlerini içerir.

Yavaş adapte olan reseptörlere, bilgiyi saatlerce iletmeye devam ettirebildikleri için *tonik* reseptörler denir.

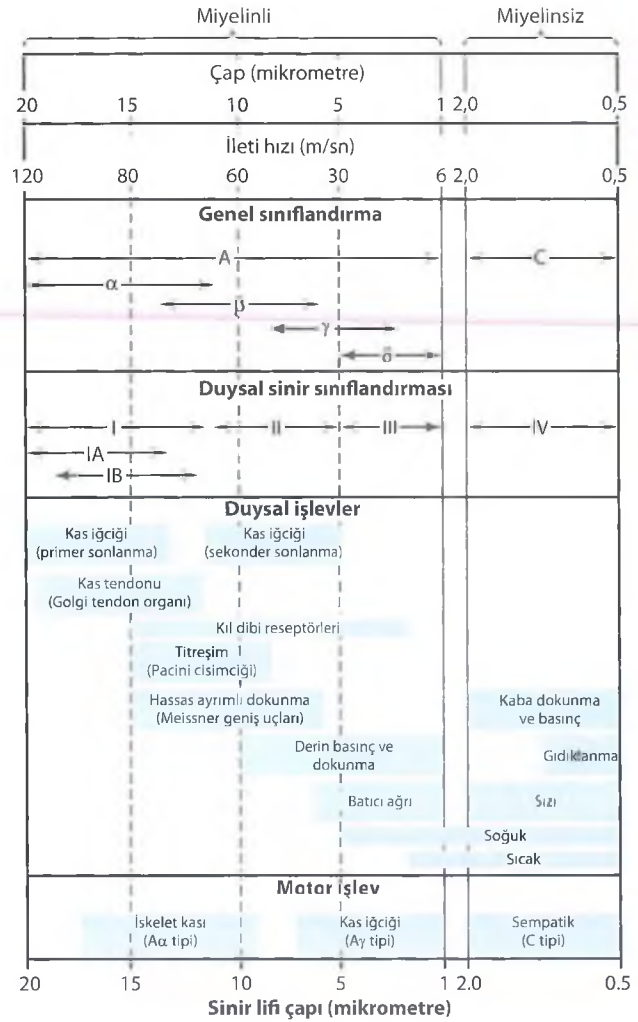
Hızlı Adapte Olan Reseptörlerin Uyarın Şiddetindeki Değişimleri Algılaması - "Hız Reseptörleri", "Hareket Reseptörleri" veya "Fazik Reseptörler" Hızlı adapte olan reseptörler sadece uyarın şiddeti değiştiğinde uyarıldığı için sürekli sinyal oluşturamayacaktır. Böylece, ancak *gerçekten bir değişiklik varsa güçlü bir cevap verirler*. Bu nedenle böyle reseptörlere *hız* reseptörü, *hareket* reseptörü ya da *fazik* reseptör denir. Örneğin pacini cisimciklerinde, dokuya uygulanan ani bir basınç bu reseptörü birkaç milisaniye uyarır ve basınç devam etse bile daha sonra uyarılma görülmez. Daha sonra basınç kalktığı zaman yeniden bir sinyal gönderir. Bir başka deyişle pacini cisimciği hızlı doku deformasyonlarının sinir sisteminde iletimi yönünden son derece önemlidir; ancak vücuda uygulanan sabit basınç bilgisinin iletimi bakımından yararlı değildir.

Hız Reseptörlerinin Önemi - Öngörü İşlevleri. Eğer vücut durumunda meydana gelen değişikliklerin hızı bilinirse, vücudun birkaç saniye, hatta birkaç dakika sonra kazanacağı durumu önceden kestirmek mümkün olur. Örneğin kulaktaki vestibüler aygıtın yarım daire kanalları, dairesel bir hareket başladığı zaman, başın dönme hızını bildirir. Bu bilgilenme yardımıyla şahıs sonraki iki saniye içinde ne kadar döneceğini kestirebilir ve vücut hareketini dengeyi koruyacak şekilde önceden ayarlar. Aynı şekilde eklem kapsüllerinin içinde ve yakınındaki reseptörler vücudun farklı kısımlarının hareket hızlarının saptanmasına yardımcı olurlar. Örneğin koşarken eklem hız reseptöründen gelen bilgilerle, sinir sistemi saniyenin belirli bir bölümü içinde ayakların nerede bulunacağını önceden kestirebilir. Böylece bacak kaslarına gönderilecek motor sinyallerle vücut durumunda önceden gerekli düzeltmeler yapılarak şahsın düşmesi önlenir. Bu önceden haber verme işlevi olmadan şahsın koşması mümkün değildir.

Farklı Tiplerde Sinyalleri İleten Sinir Lifleri ve Sinir Liflerinin Fizyolojik Sınıflandırılması

Bazı sinyallerin merkezi sinir sistemine veya merkezi sinir sisteminden periferik çok hızlı iletilmesi gerekir; aksi takdirde bu bilgiler yararsız olur. Bu duysal sinyallere örnek olarak, koşarken saniyenin bölümleri içinde bacakların anlık pozisyonunu beyne ileten duysal sinyalleri gösterebiliriz. Bunun tam tersi olarak da, sürekli ve künt ağrılar gibi bazı duysal bilginin hızlı iletimi gerekmediğinden yavaş ileten lifler yeterli olur. Şekil 46-6'da gösterildiği gibi, sinir liflerinin çapları 0,5 ile 20 mikrometre arasında değişir - daha büyük çaptakilerin ileti hızları daha büyüktür. İletim hızı aralığı 0,5 ile 120 m/sn arasındadır.

Sinir Liflerinin Genel Sınıflandırması. Şekil 46-6'da gösterildiği gibi, farklı sinir lifleri "genel sınıflandırma" ve "duysal sinir sınıflandırması" şeklinde sınıflanmaktadır. Genel sınıf-



Şekil 46-6 Sinir liflerinin fizyolojik sınıflandırılması ve işlevleri.

landırmada lifler A ve C liflerine ayrılır, A lifleri de α , β , γ ve δ olmak üzere alt gruplarına ayrılır.

A tipi lifler spinal sinirlerin tipik geniş ve orta kalınlıkta *miyelinli* lifleridir. C tipi lifler ise ince, *miyelinsiz* liflerdir ve impulsları düşük hızda iletirler. C tipi lifler periferik sinirlerin çoğunun duysal liflerinin yarısından fazlasını, otonom postganglionik liflerin de hepsini oluştururlar.

Çeşitli sinir liflerinin çaplarının genişliği, ileti hızları ve işlevleri de şekilde gösterilmiştir. Birkaç kalın miyelinli liflerin impulsları 120 m/sn gibi büyük bir hızla, bir futbol sahasından daha uzun mesafeye 1 sn'de ilettiğine dikkat ediniz. Öte yandan, en ince lifler impulsları 0,5 m/sn gibi düşük bir hızla iletirler. Bu liflerle impulsların ayak baş parmağından medulla spinalise kadar ulaşması için yaklaşık iki saniye geçer.

Duyu Fizyologlarının Kullandığı Başka Bir Sınıflandırma. Bazı kayıt teknikleri ile A α lifleri iki alt gruba ayrılabilir; ancak bu teknikler kullanılarak A β ve A γ liflerini ayırt etmek kolay değildir. Bu nedenle duyu fizyologları tarafından çoğu kez aşağıdaki sınıflandırma kullanılır:

Grup Ia

Kas içciklerindeki anülospiral sonlanmaları kapsar (ortalama çapları 17 mikrometre olan bu lifler genel sınıflandırmada A liflerinin α -tipidir).

Grup Ib

Golgi tendon organından başlayan liflerdir (ortalama çapları 16 mikrometre kadar olan bu lifler de A liflerinin α -tipine uyar).

Grup II

Birçok deri dokunma reseptöründen ve kas içciklerindeki çiçek püskülü sonlanmalardan kaynaklanırlar (ortalama çapları yaklaşık 8 mikrometre olan bu lifler genel sınıflandırma-daki β - ve γ - tipi A liflerine uyarlar).

Grup III

Sıcaklık, kaba dokunma ve batıcı ağrıların duyularını ileten liflerdir (ortalama 3 mikrometre çapında olan bu lifler genel sınıflandırmada δ -tipi A lifleri grubuna girerler).

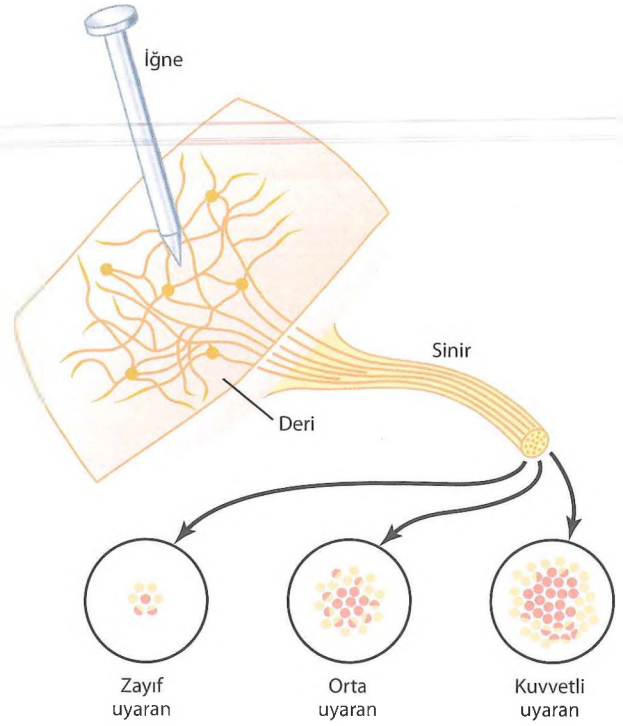
Grup IV

Ağrı, kaşınma, sıcaklık ve kaba dokunma duyularını ileten miyelinsiz liflerdir (0,5-2 mikrometre çapındaki bu lifler genel sınıflandırmada C grubu liflerdir).

Sinir Traktuslarında Farklı Şiddette Sinyallerin İletimi- Uzaysal ve Zamansal Eklenme

Her bir sinyalin taşınması daima gerekli niteliklerinden biri şiddettir: örneğin ağrının şiddeti gibi. Şiddetin bu farklı dereceleri ya ileten paralel liflerin sayısı artırılarak ya da tek bir lif boyunca daha fazla sayıda aksiyon potansiyeli gönderilerek taşınır. Bu iki mekanizmaya sırasıyla *uzaysal eklenme* (spatial summation) ve *zamansal eklenme* denir.

Uzaysal Eklenme. Şekil 46-7 *uzaysal eklenme* olayını gösteriyor. Şekilde görüldüğü gibi, sinyalin şiddetindeki artış, ileti için kullanılan lif sayısının gittikçe artmasıyla taşınır. Şekilde derinin bir bölümünün çok sayıda paralel ağrı lifiyle inerve edildiği görülmektedir. Bunların her biri ağrı reseptörü görevi yapan yüzlerce küçük *serbest sinir ucuna* dallanmıştır. Böylece bir ağrı lifinden ayrılan lifler çok defa deride 5 cm çapında geniş bir deri alanına dağılır. Bu alana lifin *reseptör alanı* adı verilir. Alanın merkezinde uçların sayısı büyük olduğu halde, çevreye doğru azalır. Şekilde aynı zamanda, sinir lifleri dallarının öteki ağrı liflerinin dallarıyla örtüştüğü de görülmüyor. Böylece iğne batışı genellikle birçok farklı ağrı liflerini eşzamanlı olarak uyarır. İğne belirli bir ağrı lifinin reseptör alanının ortasına battığı zaman alanın ortasındaki serbest sinir uçlarının sayısı periferdekinden daha fazla olduğu için bu lifin uyarılma derecesi, iğne reseptif alanının periferine battığındaki uyarılma derecesinden çok daha büyüktür.



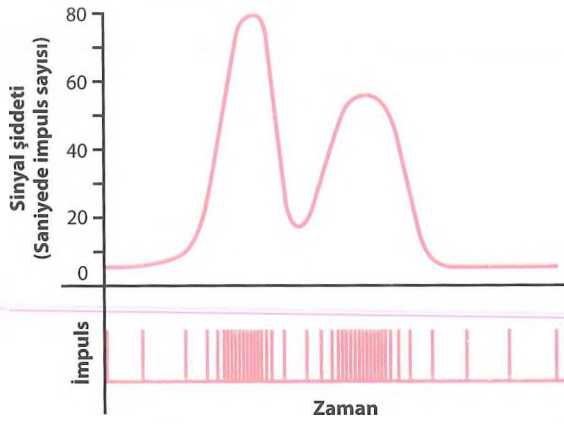
Şekil 46-7 iğne batırılan bir deri bölgesinden başlayan sinir içindeki ağrı liflerinin uyarılma kalıbı. Bu, uzaysal birikmeye bir örnektir.

Şekil 46-7'nin alt bölümünde deri alanlarından gelen sinir demetinde enine kesitin üç farklı görüntüsü verilmiştir. Solda zayıf bir uyarı ile yalnız ortadaki tek sinir lifinin kuvvetle uyarıldığı (kırmızı renkli liflerle gösterilmiş), komşu liflerin ise zayıf olarak uyarıldığı (yarısı-kırmızı lifler) belirtilmiştir. Öteki iki enine kesitte, sırasıyla orta şiddette ve şiddetli uyarılarla gittikçe daha çok sayıda lifin uyarıldığı görülmektedir. Böylece sinyaller güçlendikçe giderek daha çok life yayılırlar. Bu *uzaysal eklenme* olayıdır.

Zamansal Eklenme. Sinyalin gittikçe artan şiddetini iletmek için *ikinci* bir yol da, her bir lifteki sinir impulslarının *frekansını* artırmaktır; buna *zamansal eklenme* adı verilir. Şekil 46-8 bunu göstermektedir, şeklin üst bölümünde sinyalin şiddetinin değişimi, alt bölümünde de sinir lifiyle iletilen impulslar görülmektedir.

Nöron Havuzlarında Sinyallerin İletilmesi ve İşlenmesi

Merkezi sinir sistemi gerçekten binlerce, milyonlarca nöron havuzunu kapsar, bunların bazılarında az sayıda, bazılarında da çok büyük sayılarda nöron bulunur. Örneğin tüm beyin korteksi tek büyük bir nöron havuzu olarak düşünülebilir. Bazal gangliyonlar, talamusun özgül çekirdekleri, serebellum, mezensefalon, pons ve medulla oblongatada da böyle nöron havuzları bulu-



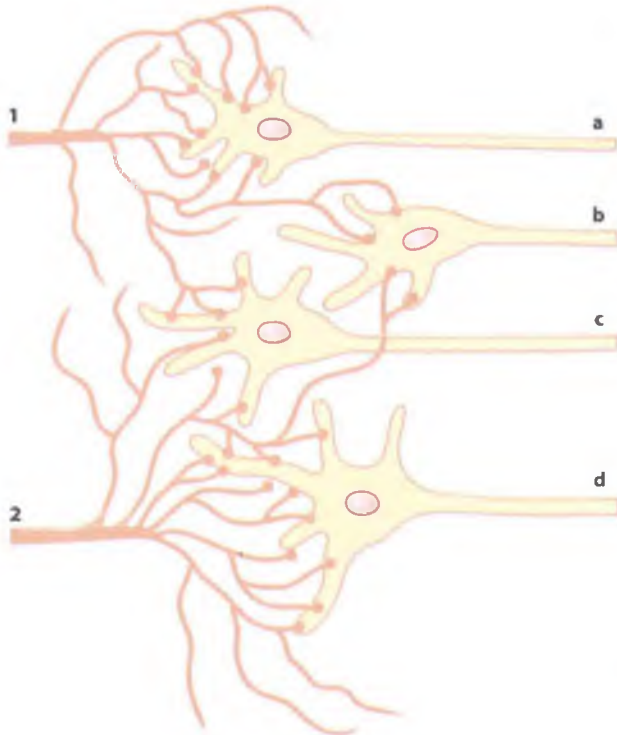
Şekil 46-8 Sinyal şiddetinin sinir impulslarında frekans modülasyon serisine dönüşümü. Yukarıda sinyal şiddeti, aşağıda da ayrı sinir impulsları görülmektedir. Bu zamansal eklenmeye bir örnektir.

nur. Omuriliğin arka gri maddesinin tümü uzun bir nöron havuzu olarak kabul edilebilir.

Her nöron havuzu kendi özel organizasyonuna sahiptir; bu da sinyalleri kendine özgü biçimde işlemesine neden olur. Böylece bu nöron havuzlarının toplam birlikteliği sinir sisteminin farklı işlevlerinin yürütmesine izin verir. Ancak bu havuzlar farklı fonksiyon gösterdikleri halde, ilerideki sayfalarda tanımlanacağı gibi benzer birçok işlevsel prensiplere de sahiptirler.

Sinyallerin Nöron Havuzlarından Geçişi

Nöronların Sinyallerin Geçişi İçin Organizasyonu. Şekil 46-9'da bir nöron havuzundaki çeşitli nöronların solda "giriş" lifleri, sağda da "çıkış" lifleri görülmektedir.



Şekil 46-9 Bir nöron havuzunun temel organizasyonu.

Her bir giriş lifi, önce yüzlerce, daha sonra da binlerce terminal life bölünerek ortalama bin ya da daha fazla terminal life nöron havuzundaki nöronların dendritleri ya da hücre gövdeleriyle sinaps yapmak üzere nöron havuzunda geniş bir alana yayılırlar. Dendritler genelde havuzda yüzlerce hatta binlerce mikrometreye kadar ulaşan bir alana dallanarak yayılırlar.

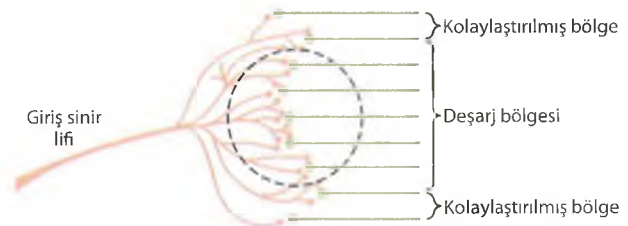
Gelen her bir sinir lifi ile uyarılan nöron alanına *uyarılma alanı* adı verilir. Şekil 46-9'da her bir girdi lifinin çok sayıda ucunun kendi "reseptif alanına" yakın nöron üzerinde sonlandığına, daha uzak nöronlarda giderek daha az sayıda sonlanma bulunduğu dikkat ediniz.

Eşik ve Eşikaltı Uyarılar-Uyarılma ya da Kolaylaştırma (Fasilitasyon). Bölüm 45'de sinaps işlevleri anlatılırken tek bir eksitator presinaptik terminal deşarjının hemen hemen hiçbir zaman postsinaptik nöronda bir aksiyon potansiyeline neden olamayacağına işaret edilmişti. Eksitasyon yaratabilmek için ya eşzamanlı olarak birçok giriş terminalinin aynı nöron üzerinde deşarj yapmaları ya da eksitasyonların hızla birbirini izlemesi gerekir. Örnek olarak Şekil 46-9'daki nöronlardan birini uyarmak için altı ayrı terminalin eşzamanlı deşarjının olması gerektiğini düşünelim. Eğer öğrenciler, her bir giriş lifinin nöronların her biri üzerindeki terminallerini sayarlarsa *giriş lifi 1'in, a nöronunda* deşarj sağlamak için gerekenden daha fazla terminale sahip olduğunu görecektirler. Giriş lifi 1'den, bu nörona gelen uyarana *eksitator uyarın*, ya da eksitasyon eşığının üstünde olduğu için *eşiküstü uyarın* adı verilir.

Giriş lifi 1'in, aynı zamanda b ve c nöronları üzerinde terminalleri varsa da bunlar uyarmaya yeterli değildir. Ancak bu terminallerin deşarjları her iki nöronu da öteki giriş liflerinden gelecek sinyallere karşı duyarlı hale getirirler. Bu durumda bu nöronlara gelen uyarılara *eşikaltı* denir ve nöronlar da *kolaylaştırılmış* denir.

Benzer şekilde *giriş lifi 2'den, d nöronuna* eşiküstü, b ve c nöronlarına eşikaltı fakat kolaylaştırıcı impuls gelmektedir.

Şekil 46-9 bir nöron havuzunun çok dar bir alanını büyütülmüş olarak vermektedir. Çünkü Şekil 46-10'da görüldüğü gibi her bir giriş sinir lifi, kendi dağılma "alanı"nda yüzlerce ya da binlerce nörona çok sayıda sonlanma dalı verir. Bu şekilde merkezde yuvarlak içine alınmış alandaki tüm nöronlar giriş lifleriyle uyarılırlar. Bu alana giriş lifinin *deşarj bölgesi* ya da *eksitasyon bölgesi* ya da *liminal alan* denir. İki yanda bulunan nöronlar ise



Şekil 46-10 Bir nöron havuzunda "deşarj" bölgesi ve "kolaylaştırılmış" bölgeler.

eksite olmamış fakat kolaylaşmıştır. Bu bölgelere de *kolaylaştırılmış bölge* ya da *eşikaltı* veya *subliminal* bölge adı verilir.

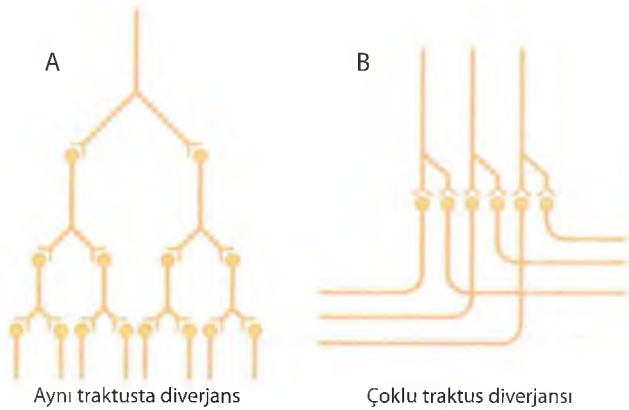
Bir Nöron Havuzunun Baskılanması. Giriş liflerinin bazılarının nöronları eksite değil inhibe ettiğini hatırlamalıyız. Bu olay kolaylaştırmanın tersidir ve inhibitör dalların dağıldığı bölgeye *inhibitör bölge* denir. İnhibisyonun derecesi bölgenin merkezindeki sonlanmaların çokluğu nedeniyle daha yüksektir; çevreye doğru gittikçe daha azalır.

Sinyallerin Nöron Havuzundan Geçerken Dallanması

Bir nöron havuzuna giren zayıf sinyallerin çoğunlukla havuzdan ayrılırken çok daha fazla sayıda sinir lifini uyarması önemlidir. Bu olaya *diverjans* (*dallanma*) denir. Tamamen farklı amaçları olan başlıca iki çeşit diverjans vardır.

Şekil 46-11 A'da *kuvvetlendirici* tipte bir diverjans görülmektedir. Giriş sinyalleri geçtikleri yollarda birbirini takip eden gittikçe artan sayıda nöronlara yayılır. Bu tip diverjans iskelet kaslarını kontrol eden kortikospinal yolun özelliğidir. Motor kortekste bir büyük piramidal hücre, fazlasıyla kolaylaştırıldığı koşullarda, sayısı 10.000'e kadar ulaşan kas liflerini uyarma yeteneğindedir.

İkinci tip diverjans Şekil 46-11 B'de gösterilen *çoklu traktus diverjansıdır*. Bu durumda sinyaller sinir havuzundan iki ayrı doğrultuda taşınırlar. Örneğin medulla spinalisin arka kordonlarında iletilen bilgi beyin alt bölgelerinde iki ayrı yol izler: (1) serebelluma ve (2) beyin alt bölgelerinden talamus ve beyin korteksine. Benzer şekilde, talamusta duysal bilginin hemen hepsi hem talamusun daha derin yapılarına hem de aynı zamanda beyin korteksinin farklı kısımlarına iletilir.



Şekil 46-11 Nöron yollarındaki "diverjans" (dallanma). A, Bir yolda sinyalin "kuvvetlendirilmesini" sağlayan diverjans. B, Sinyalin farklı alanlara iletilmesini sağlayan çoklu traktusta diverjans.

Sinyallerin Birleşmesi

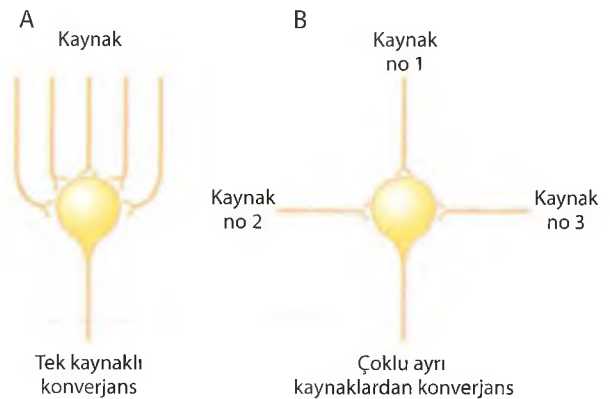
"Konverjans", çok sayıda giriş liflerinden gelen sinyallerin bir tek nöronu uyarmak için toplanmasıdır. Şekil 46-12 A *tek bir kaynaktan konverjansı* gösterir. Yani tek bir liften gelen çok sayıda terminal aynı nöron üzerinde sonlanır. Bu durum nöronların tek bir girdi terminalinden gelen aksiyon potansiyeliyle hemen hemen hiç bir zaman uyandırılmadığını göstermesi bakımından önemlidir. Fakat çok sayıda girdi terminallerinden gelen aksiyon potansiyelleri nöronun deşarjı için gerekli eşik değere ulaşmasını sağlayacak yeterli uzaysal eklenmeyi sağlar.

Şekil 46-12 B'de gösterildiği gibi *konverjans*, *birçok kaynaktan gelen girdi sinyallerinin* (eksitator veya inhibitor) *konverjansı da olabilir*. Örneğin, omurilik ara nöronlarında (1) periferik sinirlerden omuriliğe giren lifler, (2) omuriliğin bir segmentinden diğerine geçen propriyospinal lifler, (3) beyin korteksinden gelen kortikospinal lifler ve (4) beyinden omuriliğe inen bazı uzun yollar konverjans gösterir. Daha sonra bu ara nöronlardan gönderilen sinyaller de kas işlevini kontrol etmek için ön motor nöronda konverjansa uğrarlar.

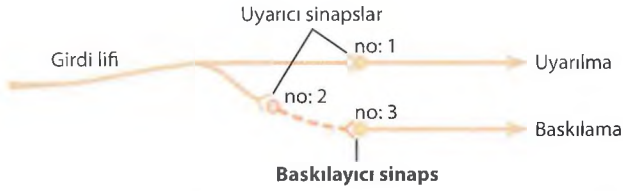
Farklı kaynaklardan gelen bilginin konverjansı sonucu hazırlanan cevap bütün bu farklı tipteki bilginin bileşkesidir. Birleşme, merkezi sinir sisteminin, bilginin farklı türlerini tarama, toplama ve eşleştirme için kullandığı önemli bir yoldur.

Uyarıcı ve Baskılayıcı Çıktı Sinyalleri Olan Nöron Devreleri

Bazen bir nöron havuzuna gelen sinyal bir yönde uyarıcı çıktı sinyali oluştururken, aynı zamanda başka bir yönde de baskılayıcı çıktı sinyali oluşturabilir. Örneğin omurilikte bir nöron grubu bacağın öne doğru bir hareketi için uyarıcı sinyal gönderirken, başka bir nöron grubu da eşzamanlı olarak, bacağın öne doğru hareketine olan direnci kaldırmak üzere, bacağın arka kaslarını baskılar. Bütün antagonist kas çiftlerinin kontrolünde karakteristik olan bu tip devrelere *karşılıklı (resiprokal) inhibisyon devreleri* adı verilir.



Şekil 46-12 Çok sayıda giriş lifinin tek bir nöron üzerinde "konverjansı", A, Tek kaynaktan gelen çok sayıda girdi lifleri. B, Çok sayıda kaynaktan gelen girdi lifleri.



Şekil 46-13 Baskılayıcı devre. Nöron 2 baskılayıcı bir nöronudur.

Şekil 46-13 baskılamanın hangi yoldan sağlandığını göstermektedir. Giriş lifi uyarıcı çıkış yolunu doğrudan uyardığı halde, *baskılayıcı bir ara nöron* (nöron 2), nöron havuzunun ikinci çıkış yolunu inhibe etmek için farklı tipte bir aracı madde salar. Bu tip devre aynı zamanda beynin birçok bölgelerindeki aşırı aktivitenin önlenmesinde de önemli olmaktadır.

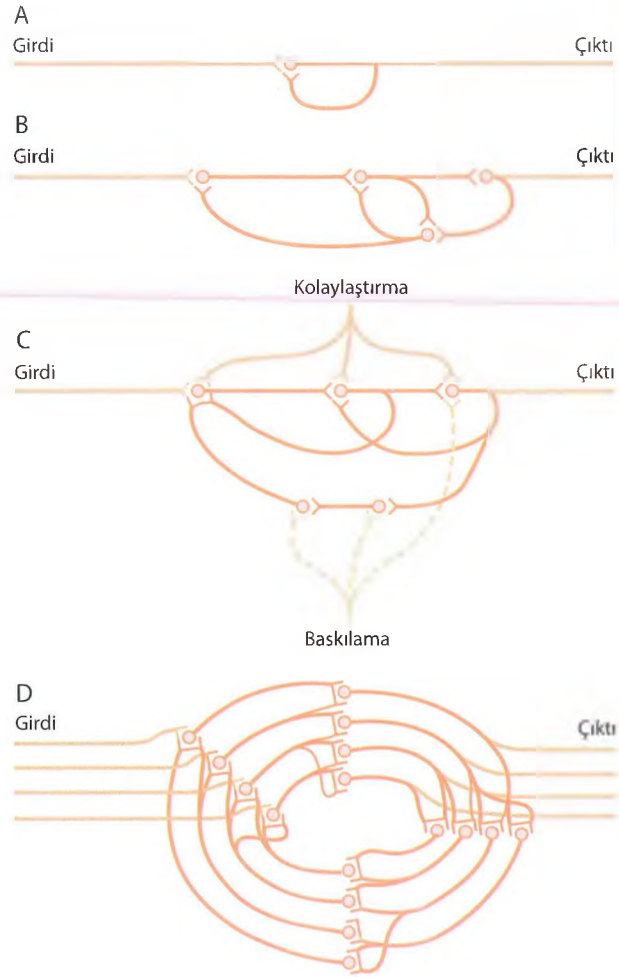
Nöron Havuzunda Bir Sinyalin Uzatılması -“Ard-Boşalım”

Şimdiye kadar, yalnızca nöron havuzları boyunca nakledilen sinyallerden söz ettik. Ancak pek çok olayda havuza giren sinyal tamamlandıktan sonra birkaç milisaniyeden dakikaya kadar uzayan ard-boşalım denilen uzamış çıktı deşarjlarına neden olur. Bu ard-boşalım neden olan en önemli mekanizmalar aşağıda açıklanmıştır.

Sinaptik Ard-Boşalım. Bir nöronun soma ya da dendritlerinin yüzeyindeki uyarıcı sinapslara deşarjlar geldiği zaman nöronda postsinaptik elektriksel potansiyel gelişir ve özellikle bazı uzun-etkili sinaptik transmitter maddelerle birçok milisaniye sürer. Bu potansiyel süresince nöron uyarılmaya devam eder, Bölüm 45’de açıklandığı gibi, sürekli bir çıkış impuls dizisi oluşur. Böylece tek başına bu sinaptik ard-boşalım mekanizmasının bir sonucu olarak, tek bir girdi sinyalinin, milisaniyeler boyunca sürecektir bir sinyal çıktısı (bir dizi yineleyen deşarj) oluşturması mümkün olur.

Sinyal Uzamasına Neden Olan Yansıyan (Osilatör) Devreler. Sinir sistemindeki tüm devrelerin en önemlilerinden biri de *yansıyan* ya da *osilatör devrelerdir*. Bu tip devreler nöron devresinin içinde yer alan pozitif geribildirim tarafından oluşturulur. Bu pozitif geribildirim aynı devrenin girişini yeniden eksite eder. Sonuçta devre bir kere uyarıldığında, uzun süre yineleyen deşarjlar yapabilir.

Yansıyan devrelerin olası çeşitli modelleri Şekil 46-14’de görülmektedir. Bunlardan, tek bir nöronu içeren en basiti Şekil 46-14 A’da verilmiştir. Burada çıktı nöronu basitçe gönderdiği bir kollateral lifle kendi dendritlerini ya da somasını tekrar uyarabilir. Bu tip devre olasılıkla çok önemli olmasa da, kuramsal olarak nöron bir kez deşarj yaptıktan sonra geribildirim uyarıları nöron deşarjlarını uzun bir süre sürdürebilir.

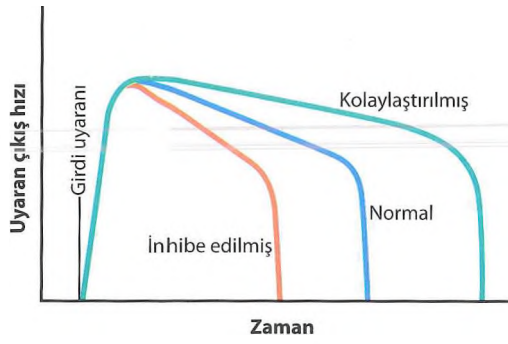


Şekil 46-14 Gittikçe karmaşıklaşan yansıyan devreler.

Şekil 46-14 B’de geribildirim devresine birkaç nöronun daha katılmasıyla, başlangıç deşarjı ile geribildirim sinyali arasındaki sürenin daha da uzadığı görülmektedir. Şekil 46-14 C; yansıyan devreye hem baskılayıcı, hem de uyarıcı liflerin katılımıyla oluşan daha karmaşık bir sistemi göstermektedir. Kolaylaştırıcı bir sinyal yansımanın şiddet ve sıklığını artırırken, baskılayıcı bir sinyal yansımayı baskılar veya durdurur.

Şekil 46-14 D yansıyan devrelerin çoğunun birçok paralel liften oluştuğunu gösterir. Her hücresel durakta terminal lifler geniş biçimde yayılır. Böyle bir sistemde yansıyan sinyal, o an için yansımaya katılan paralel liflerin kaç tane olduğuna bağlı olarak zayıf ya da kuvvetli olabilir.

Bir Yansıyan Devrede Sinyal Uzamasının Özellikleri. Şekil 46-15 tipik bir yansıyan devreyi göstermektedir. Girdi uyarısı sadece 1 milisaniye kadar sürdüğü halde, çıktı birçok milisaniye hatta dakikalarca sürebilmektedir. Şekil, çıktı sinyalinin şiddetinin genellikle yansımanın başında yüksek bir düzeye kadar arttığını ve sonra kritik bir düzeye doğru azalarak aniden tümüyle kaybolduğunu göstermektedir. Yansımanın bu ani kayboluşunun nedeni, devredeki sinaptik kavşakların yorgunluğudur. Kritik bir düzeyin ötesindeki yorgunluk,



Şekil 46-15 Tek bir uyarı girdisinden sonra, bir yansıyan devreden alınan tipik çıktı sinyali kalıbı. Kolaylaştırma ve baskılamamanın etkileri görülmektedir.

devredeki bir sonraki nöronun uyarılmasını eşik düzeyin altına düşürür; böylece devredeki geribildirim aniden kopar.

Tüm sinyalin sona ermesine kadar geçen süre, beynin diğer bölümlerinden gelecek devreyi güçlendiren ya da baskılayan sinyallerle de kontrol edilebilmektedir. Çıkış sinyallerinin tam bu özellikteki kayıtları, ayağın ağırlı uyarılarla uyarılmasından sonra bir fleksör refleksinde yer alan bir kası uyarı motor sinirlerden kaydedilmiştir (Şekil 46-18'de gösterildiği gibi).

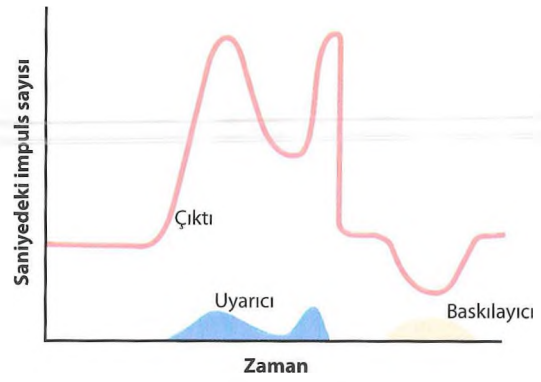
Bazı Nöron Devrelerinden Sürekli Sinyal Çıktısı

Bazı nöron devreleri uyarıcı giriş sinyalleri olmasa bile sürekli çıkış sinyalleri yaymaktadır. En az iki mekanizma bu etkiye sebep olur: (1) sürekli intrinsek nöron deşarjı ve (2) sürekli yansıyan sinyaller.

Intrinsek Nöron Uyarılabilirliğinin Oluşturduğu Sürekli Deşarjlar. Diğer uyarılabilen dokularda olduğu gibi nöronlar da uyarıcı zar potansiyeli belirli bir eşik değerin üzerine yükselirse, yineleyen deşarjlar yapar. Birçok nöronun zar potansiyelleri, hatta normal durumda bile, sürekli impuls yayacak kadar yüksektir. Bu özellikle serebellumun çok sayıdaki nöronunda ve omuriliğin ara nöronlarının çoğunda görülür. Bu hücrelerin yaydığı impulsların frekansı, uyarıcı sinyallerle artar, baskılayıcı sinyallerle azalır; baskılayıcı sinyaller bazen ateşleme hızını sıfıra indirebilir.

Bilgi İletim Yolu Olarak Yansıyan Devrelerden Yayılan Sürekli Sinyaller. Yansımayı durduracak kadar yorulmayan bir yansıyan devre, sürekli bir uyarı kaynağıdır. Yansıma havuzuna giren baskılayıcı impulslar çıkış sinyalini azaltabilir; hatta söndürebilirken, uyarıcı impulslar çıkış sinyalini yükseltebilirler.

Şekil 46-16, bir nöron havuzundan sürekli bir sinyal çıkışını göstermektedir. Nöron havuzu intrinsek nöronal uyarılabilirlik ya da yansımanın bir sonucu olarak impuls yayabilir. Uyarıcı giriş sinyalinin çıkış sinyalini çok artırdığı, baskılayıcı giriş sinyalinin ise çıkışı çok azalttığına dikkat ediniz. Radyo dalgaları ile ilgisi olan



Şekil 46-16 Tek bir yansıyan devreden veya intrinsek deşarj yapan nöron havuzundan sürekli sinyal çıktısı. Uyarıcı veya baskılayıcı giriş sinyallerinin etkileri de şekilde görülmektedir.

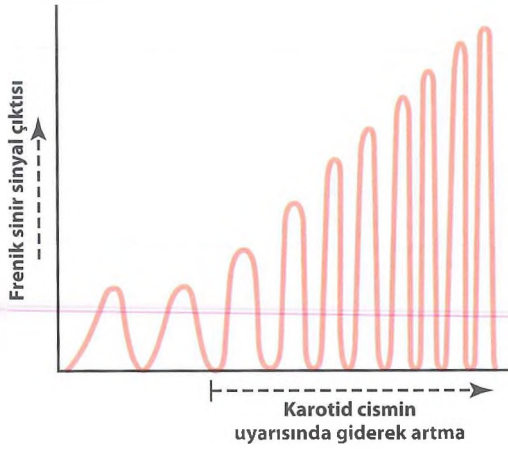
öğrencilerin kolaylıkla tanıyabilecekleri gibi, bu bir *taşıyıcı dalga* tipinde bilgi iletisidir. Yani, uyarıcı ve baskılayıcı kontrol sinyalleri çıkış sinyalinin *nedeni* değildir, fakat onun seviyesini *kontrol* ederler. Bu taşıyıcı dalga sisteminin sinyal şiddetinde bir artışı olduğu kadar bir azalmayı da sağladığına dikkat ediniz. Oysa buraya kadar taşınan bilgi tipinin negatif bilgiden ziyade esasen pozitif bilgi olduğunu tartışmıştık. Bilginin bu türlü iletisi otonom sinir sistemi tarafından, damar tonusu, bağırsak tonusu, gözde irisin daralma derecesi ve kalp hızı gibi bazı fonksiyonların kontrolü için kullanılır. Yani bu işlevlerin her birine giden uyarıcı sinyaller, yansıyan nöron yolundaki yardımcı girdi sinyalleriyle artırılabilir ya da azaltılabilir.

Ritmik Sinyal Çıktısı

Birçok nöron devresi ritmik çıktı sinyalleri yayarlar; örneğin, medulla ve pontaki solunum merkezinden kaynaklanan ritmik solunum sinyalleri gibi. Bu ritmik solunum sinyalleri yaşam boyunca devam eder. Oysa köpeğin arka bacağıyla oluşan kaşınma hareketleri için ya da herhangi bir hayvanın yürüme hareketlerine neden olan bazı ritmik sinyallerde ise, ilgili devrede ritmik sinyalleri başlatmak için giriş uyarısı gerekir.

Deneysel olarak çalışılan bütün ritmik sinyallerin tamamı veya çoğunun, bir nöron havuzundan bir sonrakine ulaşan döngüsel yoldaki uyarıcı veya baskılayıcı sinyalleri besleyen yansıyan devreler veya yansıyan devreler dizisinden kaynaklandığı bulunmuştur.

Uyarıcı ya da baskılayıcı sinyaller, ritmik çıkış sinyalinin amplitüdünü artırabilir veya azaltabilir. Örneğin Şekil 46-17, frenik sinirde solunum sinyal çıkışındaki değişiklikleri gösterir. Karotid cisim, arteryel oksijen eksikliği yoluyla uyarıldığında, ritmik solunum çıktı sinyallerinin hem frekansı, hem de amplitüdü giderek artmaktadır.



Şekil 46-17 Solunum merkezinden gelen eklenmiş sinir uyarılarının ritmik çıkışı; karotid cismin uyarılmasındaki artışın solunumu artırmak üzere diyaframa giden frenik sinir uyarı frekansını ve şiddetini artırdığı görülmektedir.

Nöron Devrelerinin Kararlılık ve Kararsızlığı

Beynin hemen hemen bütün bölümlerinin doğrudan ya da dolaylı olarak birbirine bağlanmış olması ciddi bir problem yaratır. Eğer birinci bölüm ikincisini uyarır, ikinci üçüncüsünü, üçüncü dördüncüsünü uyarırsa ve bu şekilde devam ederse sonunda tekrar birinci bölüm uyarılır. Böylece beyin herhangi bir bölümüne giren sinyalin sürekli bir devre yaratarak, bütün bölümleri tekrar tekrar uyaracağı açıktır. Eğer böyle olsaydı, kontrol edilemeyen bir yığın yansıyan sinyalle beyin bütün devreleri işgal edilecek ve bilgi sinyallerinin hiçbirini iletelemeyecekti. *Epileptik nöbet* sırasında beyin yaygın alanlarında böyle bir etki görülür. Acaba merkezi sinir sistemi bunun her zaman oluşmasını nasıl önler? Bunun yanıtı bütün merkezi sinir sisteminde işleyen iki temel mekanizmada yatar: (1) baskılayıcı devreler ve (2) sinapsların yorgunluğu.

Sinir Sistemi İşlevlerinin Kararlılığını Sağlayan Baskılayıcı Mekanizmalar

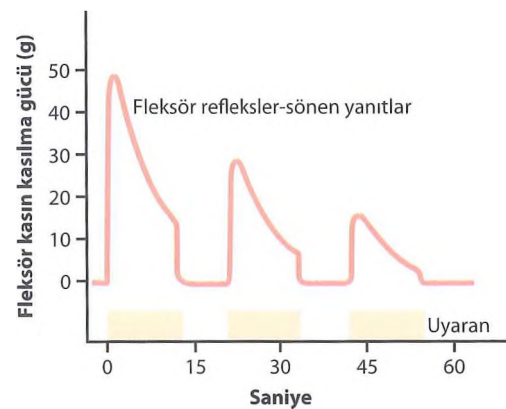
Beynin geniş alanlarında iki tipte baskılayıcı devre sinyallerin aşırı yayılmasını engeller: (1) bir sinirsel yolun sonundan aynı yolun uyarıcı başlangıç nöronlarına dönen baskılayıcı geribildirim devreleri- bu devreler hemen hemen bütün duysal sinir yollarında görülür; uçlar aşırı uyarılınca duysal yoldaki hem giriş nöronlarını hem de ara nöronları inhibe ederler; ve (2) bazı nöron havuzları beyin geniş alanları üzerinde büyük bir baskılayıcı kontrol kurarlar- örneğin bazal gangliyonların çoğu kas kontrol sistemi boyunca baskılayıcı etki gösterirler.

Sinir Sisteminin Kararlılığını Sağlayan Bir Yol Olarak Sinaptik Yorgunluk

Sinaps yorgunluğu, basitçe uyarılma süresi uzadıkça ve şiddetlendikçe sinaptik iletimin giderek zayıflaması anlamına gelir. Şekil 46-18 bir hayvanda ayak tabanında ağırlı uyarılarla ardarda yaratılan üç fleksör refleksi göstermektedir. Her kayıta kasılma gücünün giderek biraz daha azaldığına yani kuvvetin düştüğüne dikkat ediniz: Bu etkinin çoğu fleksör refleksi yayındaki sinapsların *yorgunluğu* ile oluşur. Ayrıca refleksler arasındaki süre kıaldıkça bir sonraki refleks yanıtın şiddeti de düşmektedir.

Yorulma Mekanizmasıyla Sinirsel Yolun Duyarlılığının Otomatik Olarak Kısa Süreli Düzenlenmesi. Şimdi yorulma olayını beyindeki diğer yollara uygulayalım. Aşırı kullanılanlar genellikle yorulurlar ve böylece duyarlılıkları azalır. Öte yandan, kullanılmayanlar, dinlenmiş olduğu için, duyarlılıkları artar. Böylece yorgunluk ve yorgunluğun düzelmesi, farklı sinir sistemi devrelerinin duyarlılığını kısa sürede değiştirebilen önemli bir yol oluşturur. Bu, devrelerin etkin işlev yürütebilmesini sağlayan bir duyarlık alanında tutulmasına yardım eder.

Sinaps Duyarlılığının, Sinaps Reseptörlerinin Sayılarının Otomatik Olarak Artması ve Azalması İle Uzun Süreli Değişimleri. Sinapsların uzun süreli duyarlılığı, aktivite azaldığı zaman sinaptik bölgedeki reseptör proteinlerin sayısını artırarak ve aktivite arttığında da azaltarak değiştirilebilir. Bunun mekanizması aşağıdaki gibidir: Reseptör proteinler "endoplazmik retikulum-Golgi aygıtı sistemi"nde sürekli yapılıp, düzenli olarak reseptör nöronun sinaptik zarına yerleştirilmektedir. Sinapslar aşırı şekilde kullanıldığı zaman transmitter maddenin fazlası reseptör proteinle birleşir; bu reseptörlerin birçoğu inaktive edilir ve sinaptik zardan uzaklaştırılırlar.



Şekil 46-18 Ardışık fleksör reflekslerin refleks yoldaki iletimde yorgunluk oluşturmaları.

Devrelerin kendine özgü işlevini tam olarak yürütebilmesi için sinaptik duyarlılığın gereken düzeye ayarlanması, diğer kontrol mekanizmaları kadar reseptör sayılarının azalması ya da artmasının da sürekli rol oynaması gerçekten bir şanstır. Bir an için, eğer bu devrelerden yalnızca birkaçının duyarlılığında anormal yükseliş olursa ne kadar ciddi sonuçlar doğabileceğini düşünelim. Bu durumda tahmin edileceği gibi sürekli kas krampları, nöbetler, psikotik bozukluklar, halüsinasyonlar, mental gerginlik ve diğer sinirsel bozukluklar gelişecektir. Fakat neyse ki, bu otomatik kontroller devrelerin duyarlılığını tekrar çok aktif veya çok bastırılmış duruma geçecekleri zamana kadar kontrol edilebilecek sınırlar içinde tutarlar.

Kaynaklar

- Bensaïa SJ: Tactile intensity and population codes, *Behav Brain Res* 190:165, 2008.
- Buzsaki G: Large-scale recording of neuronal ensembles, *Nat Neurosci* 7:446, 2004.
- Faisal AA, Selen LP, Wolpert DM: Noise in the nervous system, *Nat Rev Neurosci* 9:292, 2008.
- Fontanini A, Katz DB: Behavioral states, network states, and sensory response variability, *J Neurophysiol* 100:1160, 2008.
- Gandevia SC: Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue, *Physiol Rev* 81:1725, 2001.

- Gebhart GF: Descending modulation of pain, *Neurosci Biobehav Rev* 27:729, 2004.
- Hamill OP, Martinac B: Molecular basis of mechanotransduction in living cells, *Physiol Rev* 81:685, 2001.
- Housley GD, Bringmann A: Reichenbach A Purinergic signaling in special senses, *Trends Neurosci* 32:128, 2009.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of Neural Science*, ed 4, New York, 2000, McGraw-Hill.
- Katz DB, Matsunami H, Rinberg D, et al: Receptors, circuits, and behaviors: new directions in chemical senses, *J Neurosci* 28:11802, 2008.
- Lumpkin EA, Caterina MJ: Mechanisms of sensory transduction in the skin, *Nature* 445:858, 2007.
- Pearson KG: Neural adaptation in the generation of rhythmic behavior, *Annu Rev Physiol* 62:723, 2000.
- Pugh JR, Raman IM: Nothing can be coincidence: synaptic inhibition and plasticity in the cerebellar nuclei, *Trends Neurosci* 32:170, 2009.
- Ramocki MB, Zoghbi HY: Failure of neuronal homeostasis results in common neuropsychiatric phenotypes, *Nature* 455:912, 2008.
- Richerson GB, Wu Y: Dynamic equilibrium of neurotransmitter transporters: not just for reuptake anymore, *J Neurophysiol* 90:1363, 2003.
- Schepers RJ, Ringkamp M: Thermoreceptors and thermosensitive afferents, *Neurosci Biobehav Rev* 33:205, 2009.
- Schoppa NE: Making scents out of how olfactory neurons are ordered in space, *Nat Neurosci* 12:103, 2009.
- Sjöström PJ, Rancz EA, Roth A, et al: Dendritic excitability and synaptic plasticity, *Physiol Rev* 88:769, 2008.
- Stein BE, Stanford TR: Multisensory integration: current issues from the perspective of the single neuron, *Nat Rev Neurosci* 9:255, 2008.

Somatik Duyular: A. Genel Organizasyon, Dokunma ve Pozisyon Duyuları



Somatik duyular, tüm vücuttan gelen duysal bilgileri toplayan sinirsel mekanizmalardır. Bu duyular özel duyular olarak tanımlanan görme, işitme, koklama, tat ve dengeye özgü duyulardan farklıdır.

dan farklıdır.

Somatik Duyuların Sınıflandırılması

Somatik duyular üç fizyolojik tipte sınıflandırılabilir: (1) Vücudun bazı dokularının mekanik olarak yer değiştirilmesi ile uyarılan, *dokunma* ve *pozisyon* duyularının her ikisini de içeren *mekanoreseptif somatik duyular*, (2) Sıcak ve soğuğu algılayan *termoreseptif duyular*, (3) Dokuları haraplayan etkenlerle aktive edilen *ağrı duyusu*.

Bu bölüm mekanoreseptif dokunma ve pozisyon duyuları ile ilgilidir. Bölüm 48'de termoreseptif ve ağrı duyuları tartışılmaktadır. Dokunma duyuları *dokunma*, *basınç*, *vibrasyon* ve *gıdıklanma* duyularını, pozisyon duyuları ise *statik pozisyon* ve *hareketin hızını* içerir.

Somatik Duyuların Diğer Sınıflandırmaları. Somatik duyular sıklıkla aşağıdaki gibi farklı bir sınıflandırma ile de gruplandırılabilir.

Eksteroreseptif duyular vücut yüzeyinden gelen duyulardır. *Propriyoseptif duyular*, pozisyon duyuları, tendon ve kaslardan gelen duyular, ayak tabanından gelen basınç duyuları, hatta (somatik duyudan çok, sıklıkla "özel" duyu olduğu düşünülen) denge duyusunu içeren vücudun fiziksel durumuyla ilgili duyulardır.

Viseral duyular, vücudun iç organlarından gelen duyulardır; bu ifade genellikle iç organlara özgü duyuları tanımlar.

Derin duyular, fasyalar, kaslar ve kemik gibi derin dokulardan gelen duyulardır. Bunlar başlıca "derin" basınç, ağrı ve vibrasyonu içerir.

Dokunma Duyularının Algılanması ve İletilmesi

Dokunma Duyularından Basit Dokunma, Basınç ve Vibrasyon Arasındaki İlişkiler. Dokunma, basınç ve vibrasyon sıklıkla farklı duyular olarak sınıflandırılrsa da, hepsi aynı tip reseptörler tarafından algılanır. Bunlar arasında üç temel fark vardır: (1) Dokunma duyusu genellikle derideki veya hemen deri altındaki dokulardaki dokunma reseptörlerinin uyarılması ile oluşur. (2) Basınç duyusu genellikle derin dokuların deformasyonu ile oluşur; ve (3) Vibrasyon duyuları hızlı, tekrarlayan duysal sinyaller ile oluşur; ancak dokunma ve basınç için kullanılan reseptörlerin bazıları ile aynı tür reseptörler kullanılır.

Dokunma Reseptörleri. Birbirinden tamamen farklı en az altı tip dokunma reseptörü bulunur, ancak bunlara benzeyen daha birçok reseptör vardır. Bunlardan bazıları önceki bölümde Şekil 46-1'de gösterilmiş olup, bunların kendilerine has özellikleri aşağıdaki gibidir.

Birincisi, derinin her yerinde ve birçok diğer dokuda bulunan bazı *serbest sinir uçları*, dokunma ve basıncı algılayabilir. Örneğin, serbest sinir uçları dışında hiçbir sinir sonlanması içermeyen gözün korneasına hafif bir temas bile, dokunma ve basınç duyusu oluşturabilir.

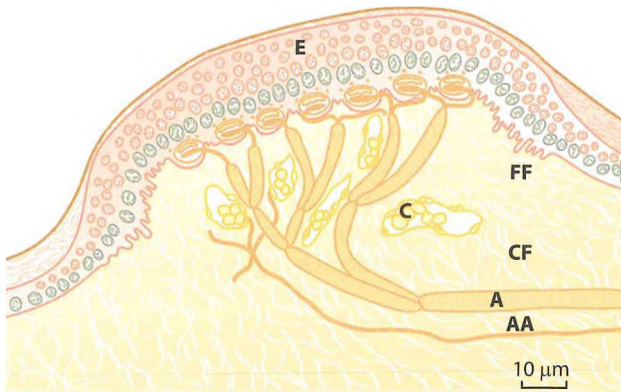
İkincisi büyük duyarlılığa sahip bir dokunma reseptörü olan *Meissner cisimciğidir* (Şekil 46-1'de gösterilmiştir). Bu reseptör, kalın (Aβ tipi) miyelinli duysal sinir lifinin uzamış kapsüllü bir sinir sonlanmasıdır. Kapsülün içinde pek çok dallanmış terminal sinir filamentleri bulunur. Bu cisimcikler kılız deri kısımlarında bulunur ve özellikle parmak uçlarında, dudaklarda ve dokunma duyularının uzaysal yerleşiminin ayırt edilebilmesinin yüksek derecede geliştiği diğer deri alanlarında bol miktarda bulunur. Meissner cisimcikleri uyarıldıktan sonra bir saniyenin bir bölümü içerisinde adapte olurlar; bu da, bu cisimciklerin özellikle düşük frekanslı vibrasyona olduğu kadar deri yüzeyinde hareket eden nesnelere karşı da duyarlı oldukları anlamına gelir.

Üçüncüsü, Şekil 47-1’de gösterilen, çok sayıda Meissner cisimciği içeren parmak uçları ve diğer bölgeler, aynı zamanda genellikle çok sayıda *geniş uçlu dokunma reseptörleri* içerir; bu reseptör tiplerinden biri *Merkel diskidir*. Derinin kıllı kısımlarında, hemen hemen hiç Meissner cisimciği bulunmamasına rağmen, orta sayıda geniş uçlu reseptörler vardır. Bu reseptörler, başlangıçta kuvvetli fakat kısmen adapte olan ve sonrasında çok daha yavaş adapte olan, devam eden zayıf sinyalleri iletmeleri açısından Meissner cisimciklerinden farklıdır. Bu nedenden dolayı bunlar, bir kişinin derisi üzerindeki sürekli temasta olan nesneleri saptamasına izin veren “sabit durum sinyali” vermekten sorumlu reseptörlerdir.

Merkel diskleri sıklıkla, Şekil 47-1'de gösterildiği gibi, deri epitelinin alt kısmından yukarıya doğru kabaran *Iggo kubbe reseptörü* olarak adlandırılan bir reseptör organı içinde birlikte grup halinde bulunur. Bu da epitelin bu noktada dışarı doğru çıkıntı yapmasına neden olur; böylece bir kubbe oluşur ve son derece duyarlı bir reseptör meydana gelir. Ayrıca, Merkel diskleri grubunun tamamının tek bir kalın miyelinli sinir lifi (A β tipi) tarafından inerve edildiğini vurgulamak gerekir. Meissner cisimcikleri ile önceden tartışılmış olan bu reseptörler, vücut yüzey alanlarına özel dokunma duyularını lokalize etmede ve hissedilen yüzeyin yapısını belirlemede son derece önemli rol oynarlar.

Dördüncüsü, herhangi bir kılın vücut üzerinde hafif hareketi, kılın tabanını saran bir sinir lifini uyarır. Bu nedenle, *kıl kökü-organı* olarak adlandırılan her kıl ve tabanındaki sinir lifi, aynı zamanda dokunma reseptörleridir. Bu reseptör kolayca adapte olur ve Meissner cisimcikleri gibi başlıca a) vücut yüzeyindeki nesnelerin hareketini veya b) vücuda ilk temasını saptar.

Beşincisi, Şekil 46-1'de gösterilen, derinin daha derin tabakalarında ve daha derindeki iç dokularda da lokalize olan, çok dallanmış, kapsülle çevrelenmiş sonlanmalar olan *Ruffini sonlanmaları*dır. Bu sonlanmalar çok yavaş adapte olur ve bu nedenle kuvvetle sürdürülen dokunma ve basınç sinyalleri gibi doku deformasyonunun sürekli



Şekil 47-1 Iggo kubbe reseptörü. Epitelin alt yüzünde sıkıca dizilmiş olan ve tek bir geniş miyelinli life bağlanan çok sayıdaki Merkel diskinde dikkat ediniz. (Iggo ve Muir'dan; J. Physiol.,200: 763, 1969).

durumlarını haber vermede önemlidirler. Bunlar eklem kapsüllerinde de bulunurlar ve eklem rotasyonunun derecesini bildirmeye yardım ederler.

Altıncısı, bölüm 46'da ayrıntıları ile tartışılmış olan *pacini cisimcikleri*, derinin hemen altında ve vücudun derin fasyal dokularında bulunur. Bunlar sadece dokuların hızlı lokal kompresyonu ile uyarılırlar; çünkü bunlar bir saniyenin yüzde birleri içerisinde adapte olurlar. Bu nedenle, özellikle doku vibrasyonu veya dokuların mekanik durumundaki diğer hızlı değişimlerini saptamada önemlidirler.

Periferik Sinir Liflerinde Dokunma Sinyallerinin İletimi. Meissner cisimcikleri, Iggo kubbe reseptörleri, kıl reseptörleri, pacini cisimcikleri ve Ruffini sonlanmaları gibi hemen hemen tüm özelleşen duysal reseptörler sinyallerini, ileti hızları 30 ile 70m/sn arasında olan A β tipi sinir lifleri ile iletirler. Bunun tersine, serbest sinir sonlanmalı dokunma reseptörleri sinyallerini başlıca ileti hızları 5'ten 30m/sn'ye kadar olan ince A δ tipi miyelinli lifler yoluyla iletirler.

Bazı dokunma serbest sınır sonlanmaları, hızı bir metrenin bir kesrinden 2m/sn'ye kadar olan C tipi miyelinsiz lifler yoluyla ileti yaparlar; bunlar başlıca gıdıklanma duyusunu taşıyan sinyalleri omuriliğe ve alt beyin sapına gönderirler.

Böylece; deri üzerindeki tam lokalizasyonu, duysal sinyallerin şiddetindeki yavaş dereceli değişiklikleri veya hızlı değişiklikleri saptamaya yardım eden daha önemli duysal sinyal tipleri, duysal sinir liflerinin daha hızlı ileten tipleri ile taşınırlar. Bunun tersine, basınç, zayıf lokalizasyon duygusu, özellikle gıdıklanma gibi daha kaba sinyal tipleri daha yavaş, hızlı liflerden daha az yer kaplayan, çok ince sinir lifleri ile taşınır.

Vibrasyon (Titreşim) Tayini

Bütün dokunma reseptörleri vibrasyon tayinine katılırlar; bununla birlikte farklı reseptörler farklı titreşim frekanslarını saptarlar. Pacini cisimcikleri saniyede 30'dan 800 devir/sn'ye kadar olan titreşim sinyallerini saptayabilir; çünkü bunlar son derece hızlı biçimde dokuların hızlı ve küçük deformasyonlarına cevap verirler; ayrıca sinyallerini saniyede 1000 kadar fazla sayıda impuls iletebilen A β tipi sinir lifleriyle taşırlar. Saniyede 2'den 80 döngüye kadar olan düşük frekanslı titreşimler ise, diğer dokunma reseptörleri; özellikle pacini cisimciklerinden daha az hızla adapte olan Meissner cisimciklerini uyarır.

Gıdıklanma ve Kaşınmanın Mekanoreseptif Serbest Sinir Sonlanmaları ile Tayini

Nörofizyolojik çalışmalar, sadece gıdıklanma ve kaşınma duyularının iletilmesini sağlayan çok hassas, hızlı adapte olan mekanoreseptif serbest sinir sonlanmalarının varlığını kanıtlamıştır. Ayrıca bu sonlanmalar, gıdıklanma ve kaşınma duyularının genellikle meydana geldiği tek doku olan derinin yüzeysel tabakalarında hemen hemen özelleşmiş olarak bulunurlar. Bu duyular, ağrının yavaş tipini ileten miyelinsiz liflere benzeyen çok ince C tipi liflerle iletilir.

Kaşınma duyusunun amacı olasılıkla, deri üzerindeki bir bitin hareketi veya sinek ısırması gibi hafif yüzeysel uyarılara dikkati çekmektir ve gelen sinyaller, konağın iritandan uzaklaşması için kaşınma refleksini veya diğer manevraları aktive eder. Kaşınma hissi, iritan kaşınma ile uzaklaştırılırsa veya kaşınma ağrı oluşturacak kadar kuvvetli ise hafifleyebilir. Bölüm 48'de açıklandığı gibi, ağrı sinyallerinin kaşınma sinyallerini omurilikte lateral inhibisyonla baskıladığına inanılmaktadır.

Somatik Sinyalleri Merkezi Sinir Sistemine İleten Duysal Yollar

Vücudun somatik segmentlerinden gelen hemen hemen tüm duysal bilgiler, spinal sinirlerin arka kökleri ile omuriliğe girer. Bununla birlikte duysal sinyaller, omuriliğe giriş noktasından beyne doğru alternatif iki duyu yolundan biriyle taşınır: 1) *dorsal kolon-medyal lemniskal sistem* veya 2) *anterolateral sistem*. Bu iki sistem talamus seviyesinde kısmen birleşir.

Dorsal kolon-medyal lemniskal sistem, adının belirttiği gibi, sinyalleri yukarıya beynin medullasına doğru başlıca omuriliğin *dorsal kolonunda* taşır. Daha sonra sinyaller medullada sinaps yaptıktan ve karşı tarafa geçtikten sonra, beyin sapından yukarıya talamusa doğru *medyal lemniskus* yoluyla devam eder.

Diğer taraftan anterolateral sistemde sinyaller, omuriliğe arka spinal sinir köklerinden girdikten hemen sonra spinal gri maddenin arka boynuzunda sinaps yapar; sonra omuriliğin karşı tarafına geçer ve omuriliğin ön ve lateral beyaz kolunu boyunca yukarıya çıkar. Bunlar beyin sapının daha alt bütün düzeylerinde ve talamusta sonlanırlar.

Dorsal kolon-medyal lemniskal sistem, sinyalleri beyne 30-110m/sn hızda ileten, geniş miyelinli sinir liflerinden oluşurken; anterolateral sistem, sinyallerini saniyede birkaç metreden 40m/sn'ye kadar bir hızda ileten ince miyelinli liflerden oluşmuştur.

İki sistem arasındaki diğer fark da, başlangıçlarına göre dorsal kolon-medyal lemniskal sistemin sinir liflerinin daha yüksek derecede uzaysal oryantasyona sahip olması, buna karşın, anterolateral sistemin daha az uzaysal oryantasyon göstermesidir. Bu farklılıklar doğrudan doğruya iki sistem tarafından iletilebilen duysal bilgi tiplerini tanımlar. Şöyle ki; hızla, zamansal ve uzaysal doğrulukla iletilmesi gereken duysal bilgiler başlıca dorsal kolon-medyal lemniskal sistemle taşınırken, hızlı ve yüksek doğrulukla iletilmesi gerekmeyen duysal bilgiler ise anterolateral sistemle taşınır.

Anterolateral sistemin dorsal sistemde olmayan özel bir yeteneği vardır. Bu da bölüm 48'de çoğu ayrıntılarıyla tartışılmış olan ağrı, sıcaklık, soğuk, kaba dokunma duyuları gibi duysal modalitelerin geniş bir spektrumunu iletebilmesidir. Dorsal sistem mekanoreseptif duyuların farklı tipleri ile sınırlanmıştır.

Bu farkı göz önüne alarak şimdi iki sistem içinde iletilen duyu tiplerini sıralayabiliriz.

Dorsal Kolon-Medyal Lemniskal Sistem

1. Uyarının yüksek derecede lokalizasyonunu gerektiren dokunma duyuları
2. Şiddetin çok iyi derecelendirilerek iletilmesini gerektiren dokunma duyuları
3. Titreşim duyuları gibi fazık duyular
4. Deri üzerindeki hareketi haber veren duyular
5. Eklemlerden gelen pozisyon duyuları
6. Basınç şiddetinin hassas derecelerini değerlendirmekle ilgili basınç duyuları

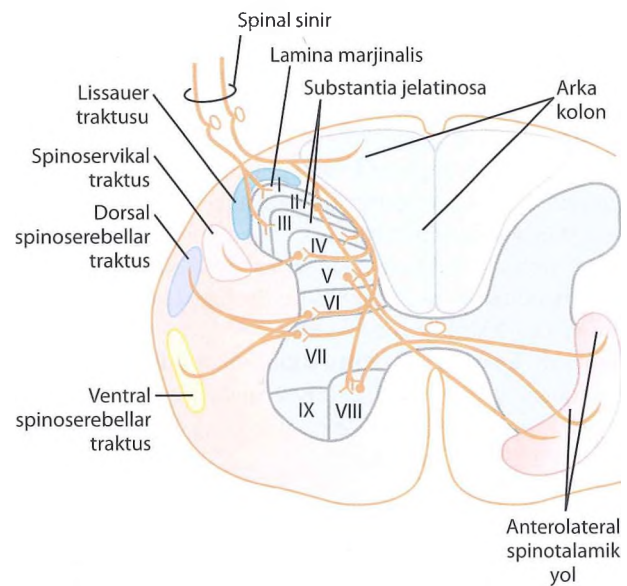
Anterolateral Sistem

1. Ağrı
2. Soğuk ve sıcak duyularının her ikisini de içeren termal duyular
3. Vücut yüzeyindeki sadece kaba lokalizasyonu mümkün kılan kaba dokunma ve basınç duyuları
4. Gıdıklanma ve kaşınma duyuları
5. Cinsel duyular

Dorsal Kolon-Medyal Lemniskal Sistemde İletim

Dorsal Kolon-Medyal Lemniskal Sistemin Anatomisi

Şekil 47-2'de spinal kök boyunca giren liflerde gösterildiği gibi, spinal sinirlerin arka kökleri ile omuriliğe giren özelleşmiş mekanoreseptörlerden gelen geniş miyelinli lifler, bir *medyal dal* ve bir *lateral dal* vermek üzere ayrı-



Şekil 47-2 Omuriliğin gri maddesinin anatomisini ve beyaz kolonlarda yukarı çıkan duysal yolları gösteren omuriliğin enine kesiti.

lir. Medyal dal önce medyale doğru, sonra dorsal kolonda yukarıya dönerek, beyne kadar tüm seyri boyunca dorsal kolon yolu ile ilerler.

Lateral dal omuriliğin gri maddesinin arka boynuzuna girer, sonra omuriliğin gri maddesinin ön ve orta kısımlarındaki bölgesel nöronlarla sinaps yapan terminaller oluşturmak için birçok kez dallanır. Bu bölgesel nöronlar sırayla üç işleve hizmet eder: (1) Bunların büyük bir bölümü omuriliğin arka köklerine giren lifler verir ve sonra yukarıya beyne doğru ilerler. (2) Liflerin çoğu kısa olup bölüm 54'te tartışılmış olan bölgesel spinal refleksleri oluşturmak için omuriliğin gri maddesinde lokal olarak sonlanırlar. (3) Diğerleri bölüm 56'da tartışılan serebellumun işlevleri ile ilişkili olan spinoserebellar yolları yapar.

Dorsal Kolon-Medyal Lemniskal Yol. Şekil 47-3'te dorsal kolona giren sinir liflerinin kesintiye uğramadan dorsal medullaya doğru geçip dorsal kolon çekirdeklerinde (*cuneatus ve gracilis çekirdekleri*) sinaps yaptıklarına dikkat ediniz. Buradan *ikinci-sıra nöronlar* hemen beyin sapının karşı tarafına doğru çapraz yapılar ve *medyal lemniskus* yoluyla yukarıya talamusa doğru devam ederler. Beyin sapına doğru olan bu yolda her bir medyal lemniskus, *trigeminal sinirin duysal çekirdeklerinden* gelen ek liflerle birleşir; bu lifler dorsal kolon liflerinin vücut için yerine getirdiği işlevlere benzeyen başın aynı duysal işlevlerine hizmet ederler.

Talamusta, medyal lemniskal lifler ventrobazal kompleks denilen talamik duysal düzenleyici alan içinde sonlanırlar. Ventrobazal kompleksten, *üçüncü-sıra sinir lifleri*, şekil 47-4'te gösterildiği gibi, *somatik duysal alan I* olarak adlandırılan *serebral korteksin postsentral gyrusuna* projeksiyon yaparlar (Şekil 47-6'da gösterildiği gibi bu lifler aynı zamanda *somatik duysal alan II* denilen lateral pariyetal kortekste daha küçük bir alana da projeksiyon yaparlar).

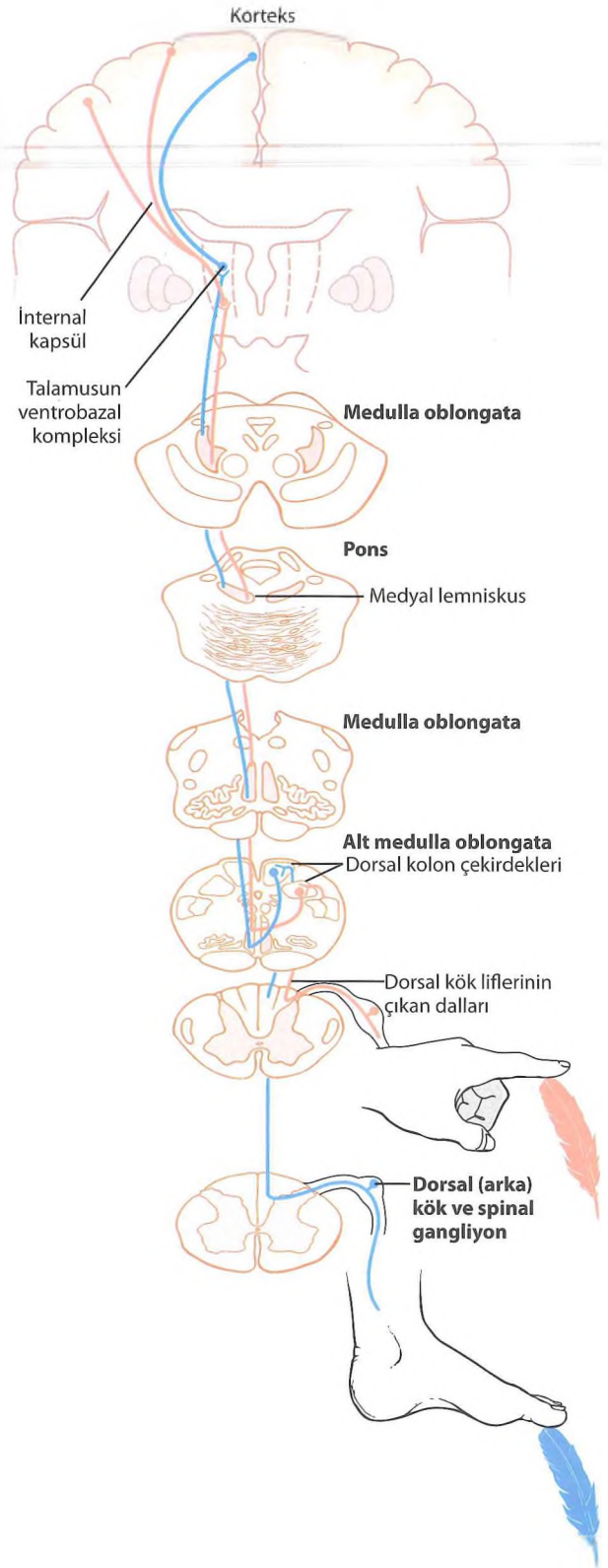
Dorsal Kolon-Medyal Lemniskal Sistemdeki Sinir Liflerinin Uzaysal Yerleşimi

Dorsal kolon-medyal lemniskal sistemin ayırt edici özelliklerinden biri de, vücudun özel bölümlerinden gelen sinir liflerinin tümüyle korunduğu farklı uzaysal oryantasyonudur. Örneğin, omuriliğin dorsal kolonunda vücudun alt bölgelerinden gelen lifler omuriliğin merkezinde yer alırken, daha üst bölgelerden omuriliğe giren lifler yanlara doğru tabakalar oluşturur.

Talamusta, farklı uzaysal yerleşim halen korunmaktadır; vücudun alt uç kısımları ventrobazal kompleksin en yanlardaki kısmı ile temsil edilir, baş ve yüz ise kompleksin medyal alanları ile temsil edilir. Medyal lemniskusun medullada çapraz yapmaları nedeniyle vücudun sol tarafı talamusun sağ tarafında ve vücudun sağ tarafı talamusun sol tarafında temsil edilir.

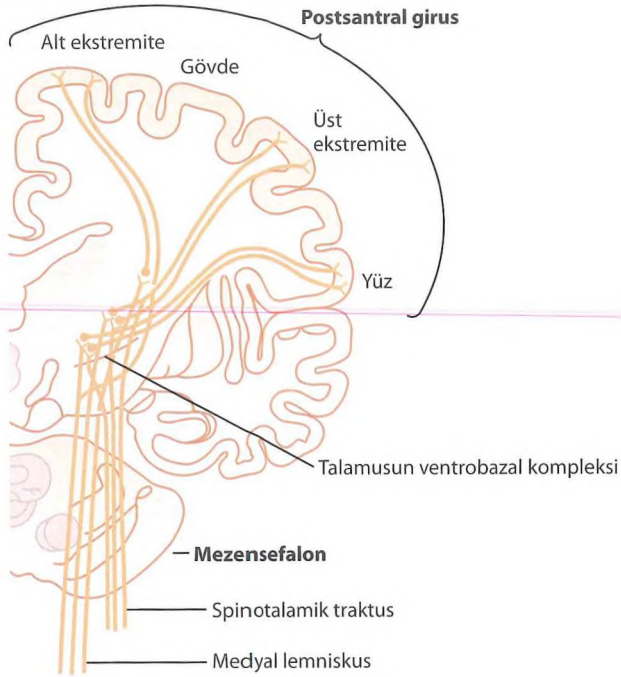
Somatik Duysal Korteks

Serebral korteksin somatik duyudaki rolünü tartışmadan önce korteksin çeşitli alanlarının bir oryantasyonunu vermemiz gerekir. Şekil 47-5, histolojik yapısal farklılıklara dayalı olan, *Brodmann alanları* olarak adlandırılan yakla-



Şekil 47-3 Dokunma sinyallerinin önemli tiplerini ileten dorsal kolon-medyal lemniskal sistem.

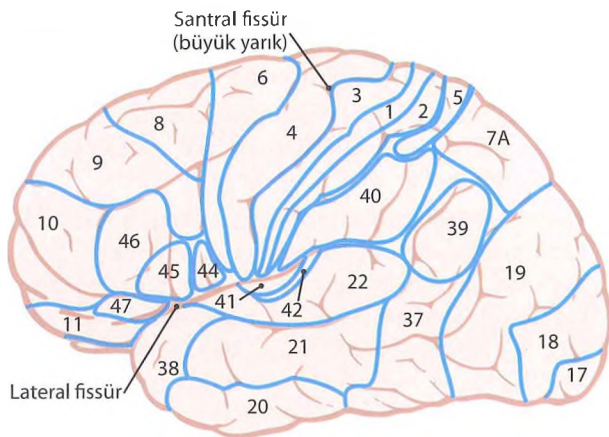
şık 50 farklı alana bölünen insan serebral korteksinin bir haritasıdır. Bu harita önemlidir, çünkü insan korteksinin



Şekil 47-4 Dorsal kolon-medyal lemniskal sistemin talamus boyunca somatoduyusal kortekse projeksiyonu (Brodal A'dan modifiye edilmiştir: Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine. NewYork: Oxford Üniv. Press, 1969 Oxford Üniv. Press'in izniyle)

farklı işlevsel alanlarını sayısal olarak göstermek için tüm nörofizyolog ve nörologlar fiilen bunu kullanırlar.

Şekilde, beynin ortasından karşıya geçen horizontal olarak uzanan geniş *büyük yarığa* -santral fissür'e- (*santral sulkus* da denilen) dikkat ediniz. Genellikle, duyu modalitelerinin tümünden gelen duysal sinyaller, serebral kortekste santral fissürün hemen arkasında sonlanırlar. Genel olarak, *pariyetal lobun* ön yarısı hemen hemen tamamen *somatoduyusal sinyallerin* alınması ve yorumlanması ile ilgilidir. Ancak, pariyetal lobun arka yarısı daha yüksek düzeyde yorumlamayı sağlar.



Şekil 47-5 İnsan serebral korteksinin Brodmann alanları denilen yapısal olarak farklı alanları. 1, 2 ve 3. alanların primer somatoduyusal alan 1'i, 5 ve 7 alanlarının somatoduyusal asosiasyon alanını oluşturduğuna dikkat ediniz.

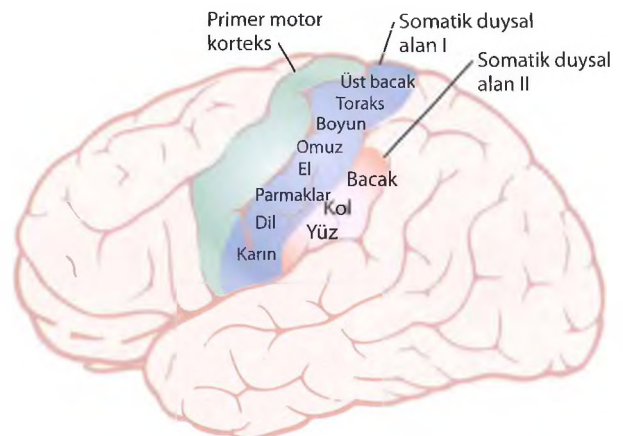
Görsel sinyaller oksipital lobda, işitme ile ilgili sinyaller temporal lobda sonlanır.

Diğer taraftan, santral fissürün önünde bulunan ve frontal lobun arka yarısını oluşturan serebral korteks kısmı, *motor korteks* olarak adlandırılır ve hemen hemen tamamen kas kasılmaları ve vücut hareketlerinin kontrolü ile ilgilidir. Bu motor kontrolün büyük bir kısmı, vücudun farklı bölümlerinin her anki pozisyon ve hareketlerini motor kortekse bildiren, korteksin duysal kısımlarından aldığı somatik duysal sinyallere cevap olarak ortaya çıkar.

Somatik Duysal Alanlar I ve II. Şekil 47-6, anterior pariyetal lobda *somatik duysal alan I* ve *somatik duysal alan II* olarak adlandırılan iki ayrı duysal alanı göstermektedir. Bu iki alana bölünmesinin nedeni, bu iki alanın her birinde, vücudun farklı bölümlerinin farklı ve ayrı uzaysal oryantasyonunun bulunmasıdır. Bununla birlikte, somatik duysal alan I yaygın kullanımı açısından somatik duysal alan II'ye göre çok daha geniş ve önemli olup "somatik duysal korteks" terimi hemen her zaman alan I'i ifade eder.

Somatik duysal alan I, Şekil 47-6'da vücudun bütün bölümlerinin gerçek isimleriyle gösterildiği gibi, vücudun farklı bölümlerinin yüksek derecedeki lokalizasyonuna sahiptir. Bunun aksine, somatik duysal alan II'de lokalizasyon zayıf ve kabadır; yüz önde, kollar santral olarak ve bacaklar arkada temsil edilir.

Somatik duysal alan II'nin işlevi çok az bilinmektedir. Bu alana sinyallerin, vücudun iki tarafından yukarıya doğru iletiliği ve beyin sapından girdiği bilinmektedir. Buna ilaveten bu alana, sekonder olarak beynin diğer duysal alanlarından hatta görme ve işitme alanlarından olduğu gibi, somatik duysal alan I'den de birçok sinyal gelir. Somatik duysal alan II'nin işlev yapabilmesi için somatik duysal alan I'den gelen projeksiyonlara ihtiyaç vardır. Bununla beraber, somatik duysal alan II'nin bölümlerinin çıkarılmasının somatik duysal alan I'deki nöronların cevapları üzerinde belirgin bir etkisi yoktur. Bundan dolayı, somatik duysal hakkında bildiklerimizin çoğunun somatik duysal alan I'in işlevleri ile açıklandığı görülmektedir.



Şekil 47-6 İki somatik duysal kortikal alan, somatik duysal alan I ve II.

Somatik Duysal Alan I'de Vücudun Farklı Bölümlerinden Gelen Sinyallerin Uzaysal Yerleşimi. Somatik duysal alan I, insan serebral korteksinde santral fissürün hemen arkasında uzanan postsantral girusta yer alır (Brodmann'ın 3, 1 ve 2. alanları).

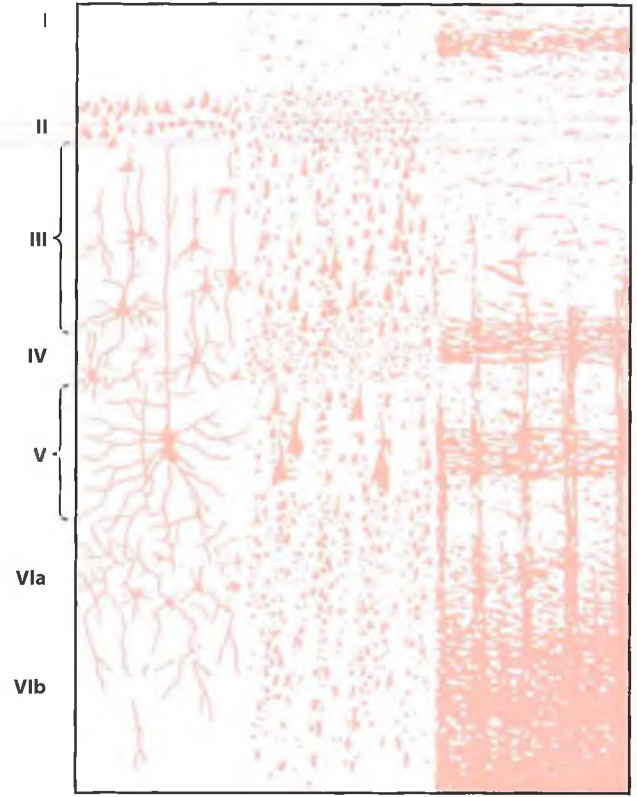
Şekil 47-7, vücudun farklı bölümlerinin somatik duysal alan I'in farklı bölgelerinde temsil edildiği, beynin *post-santral girus* seviyesinden enine kesitini göstermektedir. Bununla birlikte korteksin her bir yan bölümünün vücudun karşı tarafına ait olan duysal bilgileri aldığına dikkat edilmelidir.

Vücuttaki bazı alanlar somatik kortekste geniş alanlar ile temsil edilirken- dudaklar hepsinden büyüktür; bunu yüz ve başparmak izler- gövde ve vücudun alt kısımları görece küçük alanlar tarafından temsil edilir. Bu temsil edilen alanların boyutları, vücudun perifer alanlarının her birindeki özelleşmiş duysal reseptörlerin sayısı ile doğru orantılıdır. Örneğin dudaklarda ve başparmakta çok fazla sayıda özelleşmiş sinir sonlanmaları bulunurken, gövde derisinde sadece birkaç tane bulunur.

Ayrıca başın somatik duysal alan I'in en lateral kısmında temsil edildiğine ve vücudun alt kısımlarının medyal olarak temsil edildiğine dikkat edilmelidir.

Somatik Duysal Korteks Tabakaları ve İşlevleri

Serebral korteks, Şekil 47-8'de gösterildiği gibi, beyin yüzeyine yakın olan I. tabaka ile başlayan ve daha derine ilerleyen VI. tabakaya uzanan *altı* nöron tabakası içerir. Beklenildiği gibi her tabakadaki nöronlar diğer tabaka-



Şekil 47-8 Beyin korteksinin yapısı, I, molekül tabakası, II, dış granül tabakası, III, küçük piramidal hücre tabakası, IV, iç granül tabakası, V, büyük piramidal hücre tabakası, VI, polimorfik veya füziform hücre tabakalarını göstermektedir. (Ranson SW, Clark SL'den [Brodmann'dan sonra]: *Anatomy of Nervous System*. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1959)



Şekil 47-7 Korteksin somatik duysal alan I'de vücudun farklı alanlarının temsili. (Penfield W, Rasmussen T'den: *Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function*. New York: Hafner, 1968.)

lardakilerden farklı işlevler yaparlar. Bu işlevlerin bazıları şöyledir:

1. Gelen duysal sinyaller önce IV. tabaka nöronlarını uyarır; sonra sinyal korteksin yüzeyine doğru ve daha derin tabakalara doğru yayılır.
2. I. ve II. tabakalar, korteksin özgül bölgelerini uyaran alt beyin merkezlerinden gelen dağınık, özgül olmayan giriş sinyalleri alırlar. Bu sistem bölüm 57'de açıklanmıştır. Bu girdiler, uyarılan alıcı bölgelerin genel uyarılabilme düzeylerini kontrol eder.
3. II. ve III. tabakalardaki nöronlar, aksonlarını beyin karşı tarafında ilgili oldukları serebral korteks kısımlarına *korpus kallozum* aracılığı ile gönderirler.
4. V. ve VI. tabakalardaki nöronlar, aksonlarını sinir sisteminin daha derin bölümlerine gönderirler. V. tabakadakiler genellikle daha geniş olup, sinyal iletimini kontrol ettikleri yerler olan bazal gangliyonlar, beyin sapı ve omurilik gibi daha uzak alanlara projekte olurlar. VI. tabakadan özellikle çok sayıda akson talamusa uzanır. Bunlar, serebral korteksten gelen sinyallerle etkileşen ve talamusa giren duysal sinyallerin uyarıcı düzeylerini kontrol etmeye yardım eden aksonlardır.

Duysal Korteks Dikey Nöron Kolonları Olarak Organize Olmuştur; Her Bir Kolon Vücutta Farklı Bir Duysal Noktadaki Özgül Bir Duysal Modaliteyi Saptar

İşlevsel olarak, somatik duysal korteksin nöronları, korteksin altı tabakası boyunca uzanan dikey kolonlar halinde düzenlenmiştir. Her kolon, 0,3'ten 0,5 mm kadar çapa sahip olup, olasılıkla 10.000 nöron hücre gövdesi içermektedir. Bu kolonların her biri tek bir özgül modaliteye hizmet eder; bazı kolonlar eklemlerin etrafındaki gerim reseptörlerine, bazıları dokunmayı algılayan tüylerin uyarılmasına cevap verirken, diğerleri deri üzerinde yerleşmiş basınç noktalarını ayırt etmeye ve benzerlerine hizmet eder. Duysal sinyal girdilerinin ilk giriş yeri olan IV. tabakadaki nöron kolonları birbirinden hemen tamamen ayrı olarak işlev görürler. Diğer kolon seviyelerinde, duysal sinyallerin anlamının analizini başlatan etkileşimler görülür.

Postsantral girusun en öndeki 5-10 mm'lik kısmında santral fissürün derinine yerleşmiş olan Brodmann 3a alanında, vertikal kolonların büyük bir kısmı, özellikle kas, tendon ve eklemlerin gerim reseptörlerine cevap verir. Bu duysal kolonlardan gelen sinyallerin birçoğu ve santral fissürün hemen önünde yerleşmiş olan motor kortekse anteriör biçimde doğrudan yayılır. Bu sinyaller, ardışık kas kontraksiyonlarını aktive eden motor sinyalleri kontrol etmede büyük rol oynarlar.

Somato duysal alan I'de arkaya doğru gidildikçe dikey kolonlar yavaş adapte olan deri reseptörlerine giderek daha fazla yanıt verir; daha da arka bölümlerde daha fazla sayıda kolon derin basınca duyarlıdır.

Somatik duysal alan I'in en arka kısmında deri üzerinde bir uyarıcı belirli bir yönde hareket ettiğinde dikey kolonların sadece yaklaşık yüzde 6'sı cevap verir. Bu duysal sinyallerin yine de yüksek düzeydeki bir yorumudur; sinyallerin somatik duysal alan I'den daha arkaya parietal korteks içine, sonradan tartışacağımız, *somatik duysal asosiyasyon alanı* olarak adlandırılan bir alana yayılması ile süreç daha da karmaşık hale gelir.

Somatik Duysal Alan I'in İşlevleri

Somatik duysal alan I'in iki taraflı olarak genişçe çıkarılması aşağıdaki duysal değerlendirme şekillerinin kaybına neden olur:

1. Kişi vücudun farklı bölümlerindeki farklı duyuları tam olarak lokalize edemez. Bununla birlikte kişi, bu duyuları ele, gövdenin başlıca bir seviyesine veya bir bacağa ait olması gibi kabaca lokalize edebilir. Bu nedenle, beyin sapı, talamus veya serebral korteks bölümlerinin somatik duyularla ilgili sayılmamalarına rağmen, bazı lokalizasyon derecelerini yapabildiklerini gösterir.
2. Kişi vücuduna uygulanan hassas basınç derecelerini değerlendiremez.
3. Kişi nesnelerin ağırlıklarına karar veremez.
4. Kişi nesnelerin şekilleri ve biçimleri hakkında karar veremez. Buna *astereognozi* denir.

5. Kişi materyallerin dokusu hakkında karar veremez. Çünkü bu tipteki değerlendirme, değerlendirilecek yüzey üzerindeki parmak hareketlerinin oluşturduğu fazlasıyla hassas duyulara bağlıdır.

Listede ağrı ve sıcaklık duyusunun kaybı ile ilgili hiçbir şey söylenmediğine dikkat ediniz. Sadece somatik duysal alan I'in özgül yokluğunda, bu duysal modalitelerin hem kalitesinin hem de yoğunluğunun değerlendirilmesi yine de korunur. Fakat duyular zayıf olarak lokalize edilir, bu da ağrı ve sıcaklık *lokalizasyonunun* büyük ölçüde, somatik duysal alan I'deki vücudun topografik haritasının kaynağı lokalize etmesine bağlı olduğunu gösterir.

Somatik Duysal Asosiyasyon Alanları

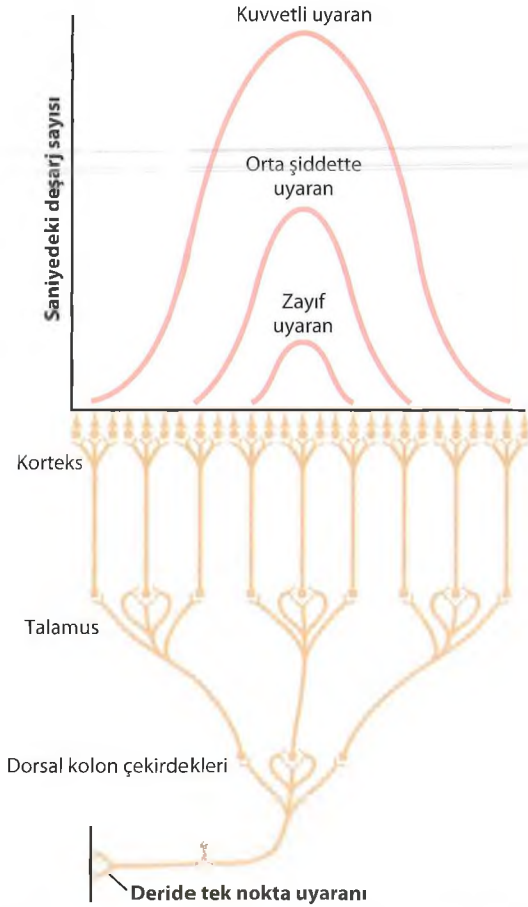
Somatik duysal alan I'in arkasında, parietal kortekste yer alan serebral korteksin 5. ve 7. Brodmann alanları (Şekil 47-5), somatik duysal alanlardaki duysal bilgilerin daha derin anlamlarını deşifre etmede önemli rol oynarlar. Bu nedenle, bu alanlar *somatik duysal asosiyasyon alanları* olarak adlandırılır.

Somatik duysal asosiyasyon alanının elektriksel olarak uyarılması, uyanık bir kişide sıklıkla karmaşık bir vücut duyusuna, hatta bazen bir bıçak veya top gibi bir nesnenin "hissedilmesine" neden olabilir. Bu nedenle somatik duysal asosiyasyon alanının, primer somatik duysal alana birçok noktadan gelen bilgileri, anlamını deşifre etmek için birleştirdiği açıktır. Aynı zamanda bu, somatik duysal asosiyasyon alanına giren nöronal yolların anatomik olarak düzenlenmesine de uymaktadır; çünkü bu alan: (1) somatik duysal alan I'den (2) talamusun ventrobazal çekirdeklerinden (3) talamusun diğer alanlarından (4) görme korteksinden ve (5) işitme korteksinden sinyaller alır.

Somatik Duysal Asosiyasyon Alanının Çıkarılması'nın Etkisi-Amorfosentez. Beynin bir tarafındaki somatik duysal asosiyasyon alanı çıkarıldığı zaman, kişi vücudun karşı tarafında hissedilen karmaşık şekilleri ve karmaşık nesneleri tanıma yeteneğini kaybeder. Buna ek olarak, kişi kendi vücudunun veya karşı taraftaki vücut bölümlerinin şekil algısının çoğunu kaybeder. İşin doğrusu, kişi vücudunun karşı tarafından esasen habersizdir-yani, onun orada olduğunu unutar. Bu nedenle, kişi sıklıkla diğer tarafını motor işlevlerde kullanmak için bile unutar. Aynı şekilde, nesneleri hissederken, kişi nesnenin sadece bir tarafını tanıma eğilimi gösterir ve diğer tarafının var olduğunu bile unutar. Bu karmaşık duyu eksikliği *amorfosentez* olarak adlandırılır.

Dorsal Kolon-Medyal Lemniskal Sistemle Sinyal İletisinin Genel Özellikleri ve Analizi

Dorsal Kolon-Medyal Lemniskal Sistemde Temel Nöron Devresi. Şekil 47-9'un alt kısmı, her sinaptik aşamada diverjansın meydana geldiğini gösteren omurilik dorsal kolon yolağının nöron devresinin temel organizasyonunu göstermektedir. Şeklin üst kısmındaki eğri,

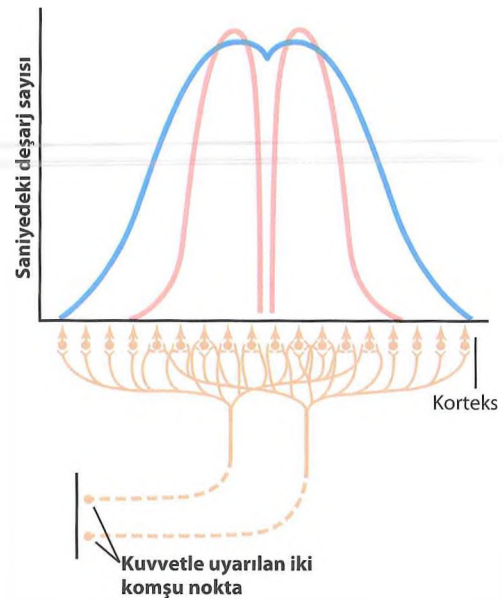


Şekil 47-9 Bir iğne ucu uyarının sinyalinin serebral kortekse iletilmesi.

en büyük ölçüde deşarj yapan kortekste nöronların, her ayrı reseptör için kortekste "alanın" merkezinde yer alan nöronlar olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, zayıf bir uyarın sadece en merkezdeki nöronların ateşlemesine neden olur. Daha güçlü bir uyarın daha fazla nöronun ateşlemesine neden olur; fakat merkezdekiler, merkezden uzak olanlara göre oldukça yüksek hızda deşarj yaparlar.

İki Nokta Ayrımı. Dokunma ayrımını ölçmek için sıklıkla kullanılan bir yöntem, kişinin "iki-nokta ayırt etme yeteneğini" belirlemektir. Bu testte, iki iğne aynı anda deri üzerine hafifçe bastırılır ve kişinin uyarını iki noktada mı yoksa tek bir noktada mı hissettiği belirlenir. Bir kişi parmak uçlarında, iğneler birbirine 1-2 mm kadar yakın olsa bile normalde iki ayrı nokta olarak ayırt edebilir. Bununla birlikte, kişinin sırtında iki ayrı noktayı ayırt edebilmesi için, iğnelerin genellikle 30-70 mm kadar aralıklı olması gerekir. Bu farklılığın nedeni, iki alandaki özelleşmiş dokunma reseptörlerinin farklı sayıdadır.

Şekil 47-10, dorsal kolon yolunun (diğer duysal yollarda olduğu gibi) iki-nokta ayrımı bilgisini hangi mekanizma ile ilettiğini göstermektedir. Bu şekil, deri üzerinde kuvvetli olarak uyarılan iki komşu noktayı ve



Şekil 47-10 İğne-ucu şeklindeki iki komşu uyarandan sinyallerin kortekse iletilmesi. Mavi eğri "çevresel" inhibisyon olmadan korteksin uyarılma kalıbını, iki kırmızı eğri "çevresel" inhibisyon oluştuğundaki kalıbı temsil etmektedir.

ilaveten, iki uyarılmış noktadan gelen sinyallerle uyarılan somatik duysal korteks alanlarını (büyük ölçüde genişlemiş) göstermektedir. Mavi eğri, iki deri noktasının eşzamanlı olarak uyarıldıkları andaki korteks uyarımının uzaysal kalıbını göstermektedir. Uyarım bölgesinde sonuçta iki ayrı tepe olduğuna dikkat ediniz. Bir çukurda ayrılan bu iki tepe, duysal korteksin tek bir noktadan çok, iki uyarı noktasının varlığını saptamasına izin verir. Duyu sisteminin iki nokta stimülasyonunun varlığını ayırt etme yeteneği, bir sonraki bölümde açıklandığı gibi, *lateral inhibisyon* denilen diğer bir mekanizmadan güçlü biçimde etkilenir.

Algılanan Uzaysal Kalıbın Zıtlık Derecesini Arttırmada Lateral İnhibisyonun (Çevresel İnhibisyon da denir) Etkisi. Bölüm 46'da belirtildiği gibi, her duysal yol uyarıldığı zaman, eşzamanlı olarak lateral *inhibitör* sinyallere neden olur; bu sinyaller eksitator sinyallerin yan taraflarına dağılır ve komşu nöronları inhibe eder. Örneğin dorsal kolon çekirdeğinde uyarılmış bir nöronu düşünelim. Merkezi uyarıcı sinyal dışında, kısa lateral yollar çevresel nöronlara inhibitör sinyaller iletir. Bu sinyaller inhibitör transmitter salgılayan ilave internöronlar boyunca geçer.

Lateral inhibisyonun önemi, uyarıcı sinyallerin lateral dağılımını bloke eder ve böylece serebral kortekste algılanan duysal kalıbın zıtlık derecesini artırır.

Dorsal kolon sisteminde, lateral inhibitör sinyaller her sinaptik düzeyde oluşur-örneğin, (1) medullanın dorsal kolon çekirdeklerinde, (2) talamusun ventrobazal çekirdeklerinde ve (3) korteksin kendisinde. Bu her bir düzeyde, lateral inhibisyon, uyarıcı sinyallerin yanlara doğru dağı-

lımını engellemeye yardım eder. Sonuç olarak, uyarı tepeleri iyice belirginleşir ve çevreden yayılan uyarıların çoğu engellenir. Bu etki, şekil 47-10'da lateral inhibisyon fazla olduğunda tepelerin tamamen ayrıldığını gösteren iki kırımı eğri ile gösterilmiştir.

Hızlı Değişen ve Tekrarlayan Duyuların İletilmesi. Dorsal kolon aynı zamanda hızlı değişen perifer koşullarıyla ilgili duyuları haber vermede özel bir öneme sahiptir. Kaydedilen aksiyon potansiyellerine bağlı olarak, bu sistem saniyenin 1/400'ü kadar kısa sürede değişen uyarıları tanıyabilir.

Titreşim Duyusu. Titreşim sinyalleri hızla tekrarlanır ve saniyede 700 döngüye kadar olan titreşim tayin edilebilir. Yüksek frekanslı titreşim sinyalleri derideki ve derin dokulardaki pacini cisimciklerinden kaynaklanır; fakat düşük frekanslı sinyaller (saniyede 200'den az olanlar) Meissner cisimciklerinden de kaynaklanabilir. Bu sinyaller sadece dorsal kolon yolu içinde iletilirler. Bu nedenle, vücudun farklı perifer kısımlarına titreşim uygulanması (örneğin bir diyaazon ile) dorsal kolonun işlevsel bütünlüğünü muayene etmede nörologlar tarafından kullanılan önemli bir yöntemdir.

Duysal Uyarın Şiddetinin Yorumu

Çoğu duysal uyarının temel amacı, vücudun ve çevresinin durumunu kişiye bildirmektir. Bu nedenle, duysal uyarın şiddetinin sinir sisteminin yüksek seviyelerine iletilmesi ile ilgili olan bazı ilkeleri kısaca tartışmamız önemlidir.

Akla gelen bir soru, çok değişken şiddetlerdeki duysal deneyimlerin, duysal sistem içinde iletilmesinin nasıl mümkün olduğudur? Örneğin işitme sistemi, olabilecek en zayıf fısıltıyı ve aynı zamanda patlayıcı bir sesin anlamını da, bu iki deneyimin ses şiddetleri 10 milyar kattan fazlasına kadar değişebilse bile kavrayabilir; gözler ışık şiddetleri yarım milyon kata kadar değişen şekilleri görebilir ve deri 10.000 ile 100.000 katlık basınç değişikliklerini algılayabilir.

Bu etkilerin kısmen bir açıklaması olarak, önceki bölümde Şekil 46-4, duysal uyarının şiddetine karşı pacini cisimcikleri tarafından oluşturulan reseptör potansiyellerinin ilişkisini göstermektedir. Düşük uyarın şiddetinde, şiddetteki hafif değişiklikler potansiyeli belirgin olarak arttırırken, yüksek seviyelerdeki uyarın şiddetinde, reseptör potansiyelindeki ilave artışlar daha zayıf olmaktadır. Böylece, pacini cisimcikleri düşük şiddet düzeylerinde uyarandaki en küçük değişiklikleri son derece doğru ölçebilirken, yüksek şiddet düzeylerinde, reseptör potansiyelinde aynı miktarda değişikliğin oluşması için uyarandaki değişikliğin çok daha fazla olması gerekir.

Kulağın kohleası tarafından sesin saptanması için geçerli ileti mekanizması, uyarın şiddetinin derecelerinin ayrılması için yine başka bir yöntemi işaret eder. Ses, baziler zar üzerinde belirli bir noktayı uyardığı zaman, zayıf ses sadece, en yüksek ses titreşim noktasındaki tüy hücrelerini uyarır. Fakat ses şiddeti arttıkça, en yüksek titreşim noktasından daha uzakta olan her yöndeki daha fazla sayıdaki tüy hücreleri de uyarılır. Böylece giderek artan sayılarda sinir lifleriyle

iletilen sinyaller, uyarın şiddetinin merkezi sinir sistemine iletildiği diğer bir mekanizmayı oluşturur. Bu mekanizma ve ek olarak uyarın şiddetinin her sinir lifinin impuls hızı üzerindeki doğrudan etkisi, diğer birçok mekanizmada olduğu gibi, milyonlarca kez değişen uyarın şiddet düzeylerinde bazı duysal sistemlerin oldukça güvenilir şekilde işlem yapmasını mümkün kılar.

Duysal Algılamada Çok Geniş Şiddet Aralığının Önemi. Deneyimleyebildiğimiz duysal algılamaların şiddet aralığı bu kadar geniş olmasaydı, çeşitli duyu sistemlerinin sıklıkla yanlış bir aralıkta çalışması söz konusu olabilirdi. Bu, birçok insanın bir ışıkölçer kullanmadan, fotoğraf makinesine düşen ışığı ayarlama çabası ile örneklendirilebilir. Işık şiddetini sezgileri ile ayarlamaya çalışan biri, hemen her zaman aydınlık günlerde filme fazla ışık düşürür; alaca karanlıkta ise az ışık düşürür. Buna karşılık, insan gözü parlak gün ışığında ve alaca karanlıkta görsel nesneleri bütün detayları ile ayırt edebilmektedir. Kamera ise, çok özel bir ayarlama olmadıkça filme düşürülmesi gereken ışık şiddetinin dar bir kritik aralığa sahip olması nedeniyle, bunu yapamaz.

Uyarın Şiddetinin Değerlendirilmesi

Weber-Fechner İlkesi-Uyarın Kuvvetinin "Oranının" Saptanması. 1800'lerin ortalarında, önce Weber sonra da Fechner şu ilkeyi önermişlerdir: *uyarın kuvvetinin dereceleri, yaklaşık olarak, uyarın kuvvetinin logaritmasıyla orantılı olarak ayırt edilir.* Yani, elinde 30 gram ağırlık taşımakta olan bir kişi ağırlıktaki 1 gramlık ilave bir artışı algılayabilir. Ancak, 300 gram taşıyorsa ağırlıktaki 10 gramlık artışı algılayabilir. Bu örnekte, algılama için gereken uyarın kuvvetindeki değişikliğin "oranı" esasen sabit kalmaktadır; bu örnekte yaklaşık 1'e 30'dur, ki bu da logaritmik ilkenin ifade ettiği bir durumdur. Bu matematiksel olarak şöyle ifade edilir:

$$\text{Yorumlanan sinyal kuvveti} = \text{Log(uyarın)} + \text{Sabit}$$

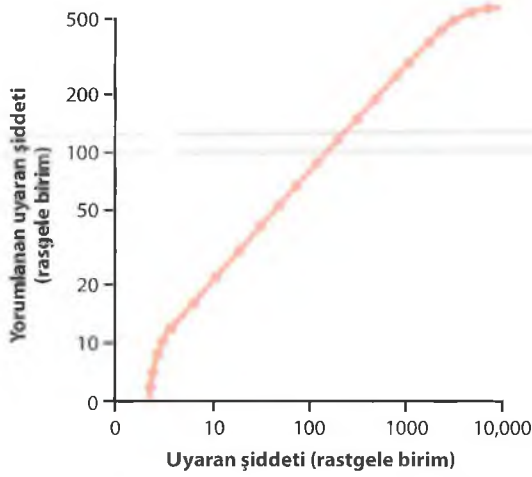
Daha yakın zamanda, Weber-Fechner kuralının sadece yüksek şiddetlerdeki görsel, işitsel, ve cilde ait duysal deneyimler için sayısal doğruluk gösterdiği, ancak diğer birçok duysal deneyim tiplerine pek uygulanmadığı açık hale gelmiştir. Weber-Fechner kanunu yine de hatırlanması gereken bir kuraldır; çünkü duysal şiddetin arka planında daha fazlası olduğunu, farkın algılanması için daha büyük ek değişikliklerin olması gerektiğini vurgular.

Güç Kuralı. Fiziopsikologlar tarafından iyi bir matematiksel ilişki bulmak için yapılan diğer bir girişim, güç kuralı olarak bilinen aşağıdaki formüldür.

$$\text{Yorumlanan sinyal kuvveti} = K \times (\text{Uyarın})^y$$

Bu formülde y üssü, K ve k sabitleri her duyu tipi için farklıdır.

Şekil 47-11'de gösterildiği gibi, bu güç kuralı ilişkisi çift logaritmik koordinatlar kullanılarak ve y, K ve k sabitleri için uygun sayısal değerler bulunarak bir çizim üzerine işaretlendiğinde, herhangi bir duysal algılama tipi için yorumlanan uyarın kuvveti ve gerçek uyarın kuvveti arasında geniş bir aralık boyunca doğrusal bir ilişki elde edilir.



Şekil 47-11 Gerçek uyarıcı şiddeti ile psikolojik olarak algılanan şiddet arasındaki "güç kuralı"nın çizimi ile gösterilmesi. Güç kuralının çok düşük veya çok yüksek uyarıcı şiddetlerinde geçerli olmadığına dikkat ediniz.

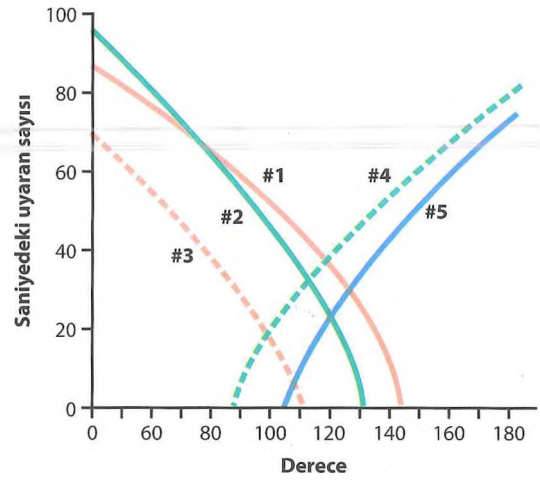
Pozisyon (Duruş) Duyuları

Pozisyon duyuları, sıklıkla *propriozeptif duyular* olarak da isimlendirilirler. Bunlar iki alt gruba ayrılabilir: (1) *statik pozisyon duyusu*, vücudun farklı bölümlerinin bir diğerine göre oryantasyonunun bilinçli algılanması anlamına gelir, (2) *hareket hızı duyusu*, (*kinestezi* veya *dinamik propriozeptisyon* olarak da adlandırılır).

Pozisyon Duyusu Reseptörleri. Hem statik hem de dinamik duruşun bilinmesi, tüm düzlemlerdeki, tüm eklemlerin açılma derecelerinden ve bunların değişiklik oranlarından haberdar olunmasına bağlıdır. Bundan dolayı çok sayıda değişik tip reseptör, eklem açısını belirlemede yardımcı olur ve birlikte duruş duyusu için kullanılırlar; hem derideki dokunma reseptörleri hem de eklem etrafındaki derin reseptörlerin her ikisi de kullanılır. Deri reseptörlerinin çok bol olduğu parmaklarda, pozisyon algısının yarısının deri reseptörleri yoluyla gerçekleştiğine inanılmaktadır. Diğer taraftan, vücudun daha geniş eklemlerinin çoğu için derin reseptörler daha önemlidir.

Hareket açıklığının orta bölümünde eklem açılmasını tanımlamak için en önemli reseptörler kas içicikleridir. Bunlar, Bölüm 54'te göreceğimiz gibi, kas hareketinin kontrolüne yardım etmede son derece önemlidir. Bir eklem açısının değişmesi esnasında, bazı kaslar gerilirken, diğerleri gevşer ve kas içiciklerinden gelen gerilmeye ilişkin net bilgi, eklem açılarının karşılıklı ilişkilerini deşifre etmek için omuriliğin entegrasyon sistemine ve dorsal kolon sisteminin daha yüksek bölgelerine geçer.

Eklem açısının en uç noktasında, eklemlerin çevresindeki bağların ve derin dokuların gerilmesi, pozisyonu belirlemede önemli ek bir faktördür. Bunun için kullanılan duysal sonlanma tipleri, pacini cisimcikleri, Ruffini sonlanmaları ve kas tendonlarında bulunan Golgi tendon reseptörlerine benzer reseptörlerdir.



Şekil 47-12 Diz eklemi kendi hareket aralığında hareket ettirildiğinde talamik ventrobazal kompleksdeki beş farklı talamik nöronun tipik yanıtları. (Eğriler Mountcastle VB, Paggi GF, Werner G: The relation of thalamic cell response to peripheral stimuli varied over an intensive continuum J. Neurophysiol., 26:807, 1963'deki verilerden çizilmiştir).

Pacini cisimcikleri ve kas içicikleri özellikle hızlı değişiklikleri belirlemek için uyum sağlamışlardır. Öyle görüyor ki bu reseptörler, hareketin hızını saptamada en çok sorumlu olan reseptörlerdir.

Dorsal Kolon-Medyal Lemniskus Yolunda Pozisyon Duyusu Bilgisinin İşlenmesi. Şekil 47-12'nin incelenmesiyle, eklem rotasyonuna cevap veren talamus nöronlarının 2 çeşit olduğu görülür: (1) eklem tam rotasyonda iken en çok uyarılanlar ve (2) eklem en küçük rotasyonda iken en çok uyarılanlar. Böylece, tek tek eklem reseptörlerinden gelen sinyaller, kişiye her eklem ne kadar rotasyon yaptığı ile ilgili bilgi vermede kullanılır.

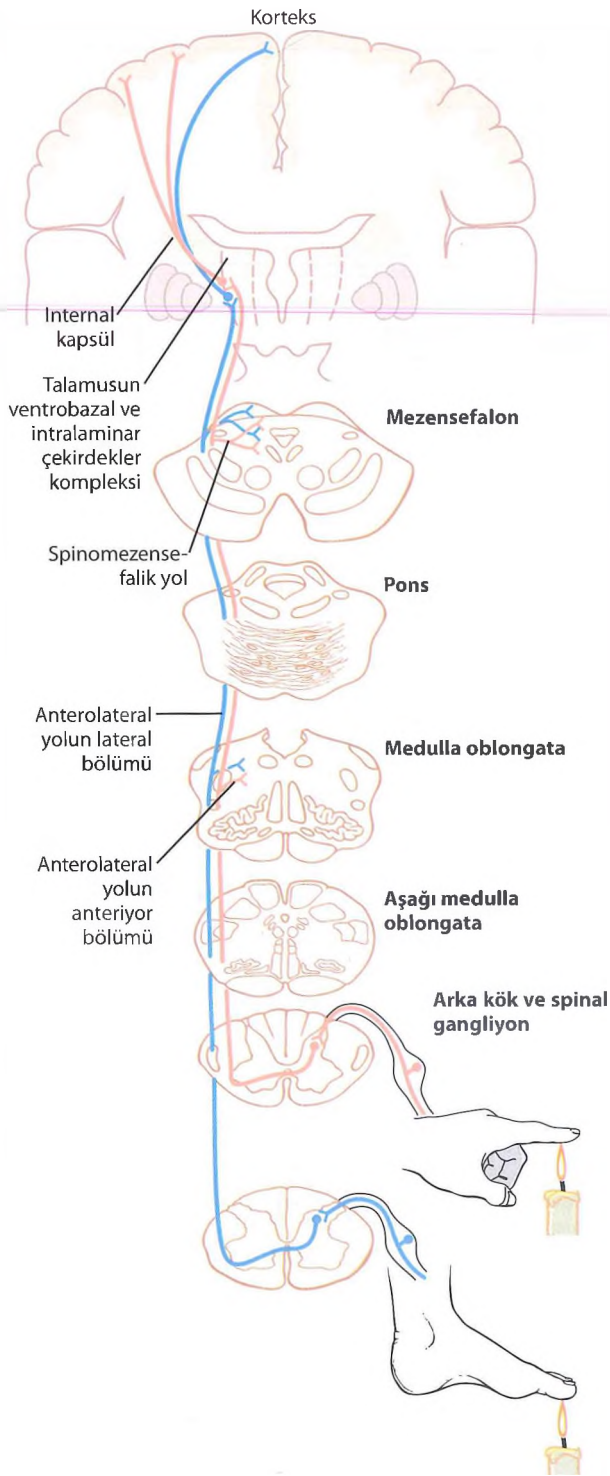
Daha Az Önemli Duysal Sinyallerin Anterolateral Yolda İletilmesi

Anterolateral yol, duysal sinyalleri omuriliğe ve beyne iletmek için dorsal kolon yolunun tersine, sinyal kaynağının yüksek derecede lokalizasyonu gerektirmeyen ve şiddetin hassas derecelerinin ayırt edilmesinin gerekmediği duysal sinyalleri iletir. Bu tip sinyaller; ağrı, sıcak, soğuk, kaba dokunma, gıcıklenme, kaşınma ve cinsel duyuları içermektedir. Bölüm 48'de ağrı ve sıcaklık duyuları özel olarak tartışılacaktır.

Anterolateral Yolu Anatomisi

Omurilik anterolateral lifleri başlıca, arka boynuzda bulunan, lamina I, IV, V ve VI'dan (bkz. Şekil 47-2) kaynaklanırlar. Bu laminalar, birçok arka kök duysal sinir lifinin omuriliğe girdikten sonra sonlandığı yerlerdir.

Şekil 47-13'te gösterildiği gibi, anterolateral lifler hemen omuriliğin *anteriyor komissürü* içinde çapraz yaparak; karşı tarafın *anteriyor ve lateral beyaz kolonlarında* yukarıya doğru *anteriyor spinotalamik* ve *lateral spinotalamik traktus* yoluyla beyne yönelirler.



Şekil 47-13 Anterolateral duysal yolun anteriyor ve lateral bölümleri.

Spinotalamik yolların üst sonlanması başlıca 2 türdür: (1) beyin sapının retiküler çekirdekleri boyunca ve (2) talamusun 2 farklı çekirdek kompleksinde: ventrobazal kompleks ve intralaminar çekirdekler içinde. Genel olarak dokunma sinyalleri başlıca ventrobazal komplekse iletilir ve dorsal kolon dokunma sinyallerinin sonlandığı, aynı talamus çekirdeklerinin bazılarında sonlanırlar. Buradan itibaren sinyaller,

dorsal kolondan gelen sinyallerle birlikte somatik duysal kortekse iletilirler.

Diğer taraftan, ağrı sinyallerinin sadece küçük bir kısmı doğrudan talamusun ventrobazal kompleksine projeksiyon yaparlar. Bunun yerine, Bölüm 48'de daha ayrıntılı olarak tartışıldığı gibi, ağrı sinyallerinin çoğu beyin sapının retiküler çekirdeklerine girerler ve sonra buradan, ağrı sinyallerinin ayrıca işlendiği bir yer olan talamusun intralaminar çekirdeklerine yayılırlar.

Anterolateral Yoldaki İletinin Özellikleri. Genel olarak, anterolateral yoldaki iletide de dorsal kolon-medyal lemniskus sistemindeki aynı prensipler geçerlidir. Ancak şu farklılıklar vardır: (1) iletme hızları, dorsal kolon-medyal lemniskus sistemindeki sadece üçte biri ile yarısı kadar olup, 8-40 m/sn arasındadır; (2) sinyallerin uzaysal lokalizasyon derecesi zayıftır; (3) şiddetlerin derecelendirilmesi de kusursuz değildir, duysaların çoğu 10 ile 20 arasındaki kuvvet derecelerinde tanımlanır. Dorsal kolon sistemi için ise 100 kadar derecelendirme vardır; ve (4) hızlı değişen ve hızlı tekrarlayan sinyalleri iletme yeteneği zayıftır.

Böylece, anterolateral sistemin, dorsal kolon medyal lemniskus sisteminden daha kaba tipte bir iletme sistemi olduğu açıktır. Buna rağmen, belirli duyu modaliteleri sadece bu sistemde iletilir ve hiçbir şekilde dorsal kolon-medyal lemniskus sisteminde iletilmez. Bunlar, kaba dokunma ve basınca ek olarak, ağrı, sıcaklık, kaşınma, gıcıklanma ve cinsel duysalardır.

Somatik Duysal İşlevlerin Bazı Özel Nitelikleri

Somatik Duyuda Talamusun İşlevi

Bir insanın somatik duysal korteksi harap edildiği zaman, kişi hassas dokunma duyarlılığının çoğunu kaybeder; fakat kaba dokunma duyarlılığının bir kısmı geri döner. Bu nedenle, talamusun temel işlevinin normalde bu tip bilgileri kortekse iletmek olduğu kabul edilmekle birlikte; az da olsa (diğer alt merkezler gibi) dokunma duysalarını ayırt etme yeteneğinin de olduğu varsayılır.

Diğer taraftan, somatik duysal korteksin kaybının, kişinin ağrı duysunu algılaması üzerinde az bir etkisi ve sıcaklığın algılanması üzerinde ise sadece orta düzeyde bir etkisi vardır. Bundan dolayı, alt beyin sapının, talamusun ve beyin ilgili diğer bazal bölgelerinin bu duyarlılıkları ayırt etmede baskın rol oynadıklarına inanmak için birçok neden vardır. İlginç olan, hayvanlarda filogenetik gelişmede bu duyarlılıkların çok erken ortaya çıkmasına karşın hassas dokunma duyarlılıkları ve somatik duysal korteksin geç gelişmiş olmasıdır.

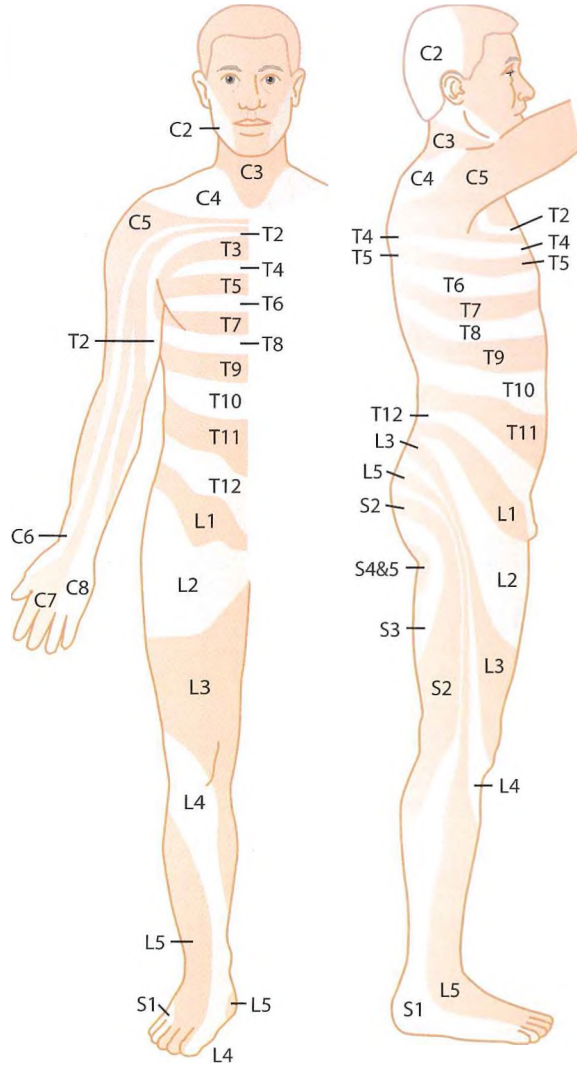
Duysal Duyarlılığın Kortikal Kontrolü-

"Kortikofügal" Sinyaller

Periferden beyne iletilen somatik duysal sinyallere ek olarak, *kortikofügal* sinyaller serebral korteksten geriye doğru, talamusun, medullanın ve omuriliğin daha alt duysal iletici duraklarına iletilir; bunlar duysal girdilerin hassasiyetinin şiddetini kontrol ederler.

Kortikofügal sinyaller hemen hemen tamamen inhibiktördür, öyle ki, duysal girdilerin şiddeti çok fazla olduğunda, kortikofügal sinyaller otomatik olarak iletici çekirdeklerdeki (relay nuclei) iletme yeteneğini azaltırlar. Bu, iki olaya neden olur: İlk

olarak, duysal sinyallerin komşu nöronlara lateral yayılımını azaltır ve böylece, sinyal kalıbındaki keskinlik derecesi artar. İkinci olarak, duysal kalıpları ayırt edebilmek üzere, duyu sistemini belli bir duyarlık aralığında işler bir şekilde tutar. Öyle ki, duyarlık, sinyallerin etkisiz kalabileceği kadar çok düşük olmamalı veya sistemin kapasitesinin ötesinde kaybolacak kadar yüksek olmamalıdır. Kortikofügal duysal kontrolün ilkesi sadece somatik sistem tarafından değil, sonraki bölümlerde açıklanacağı gibi, tüm farklı duysal sistemler tarafından kullanılır.



Şekil 47-14 Dermatomlar. (Grinker and Sahs: Neurology. Springfield, Ill., Charles C Thomas, 1966'dan değiştirilerek. Charles C. Thomas, Yayıncı, Ltd., Springfield, Ill. izniyle.)

Duyuların Segment Alanları - Dermatomlar

Her spinal sinir, derinin *dermatom* olarak adlandırılan bir "segment alanı"nı inerve eder. Farklı dermatomlar Şekil 47-14'de gösterilmiştir. Şekilde komşu dermatomlar arasında kesin sınırlar var gibi gösterilmişse de, bu gerçek olmaktan uzaktır, çünkü segmentler arasında çok fazla örtüşme vardır.

Şekil, omuriliğin en distal segmentinin dermatomunda (dermatom S5) uzanan vücudun anal bölgesini göstermektedir. Embriyoda burası kuyruk bölgesidir ve vücudun en distal kısmıdır. Bacaklar, dermatom haritasından görüldüğü gibi, embriyolojik olarak distal sakral segmentlerden çok, lomber ve üst sakral segmentlerden gelişir (L-2'den S-3'e kadar). Periferik duyular hasar ile bozulduğu zaman, omurilik hasarının meydana gelmiş olabileceği omurilik seviyelerini saptamak için Şekil 47-14'te gösterildiği gibi bir dermatom haritası kullanılabilir.

Kaynaklar

- Alonso JM, Swadlow HA: Thalamocortical specificity and the synthesis of sensory cortical receptive fields, *J Neurophysiol* 94:26, 2005.
- Baker SN: Oscillatory interactions between sensorimotor cortex and the periphery, *Curr Opin Neurobiol* 17:649, 2007.
- Bosco G, Poppele RE: Proprioception from a spinocerebellar perspective, *Physiol Rev* 81:539, 2001.
- Chalfie M: Neurosensory mechanotransduction, *Nat Rev Mol Cell Biol* 10:44, 2009.
- Cohen YE, Andersen RA: A common reference frame for movement plans in the posterior parietal cortex, *Nat Rev Neurosci* 3:553, 2002.
- Craig AD: Pain mechanisms: labeled lines versus convergence in central processing, *Annu Rev Neurosci* 26:1, 2003.
- Fontanini A, Katz DB: Behavioral states, network states, and sensory response variability, *J Neurophysiol* 100:1160, 2008.
- Fox K: Experience-dependent plasticity mechanisms for neural rehabilitation in somatosensory cortex, *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 364:369, 2009.
- Haines DE: *Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications*, ed 3, Philadelphia, 2006, Churchill Livingstone, Elsevier.
- Hsiao S: Central mechanisms of tactile shape perception, *Curr Opin Neurobiol* 18:418, 2008.
- Johansson RS, Flanagan JR: Coding and use of tactile signals from the fingertips in object manipulation tasks, *Nat Rev Neurosci* 10:345, 2009.
- Kaas JH: The evolution of the complex sensory and motor systems of the human brain, *Brain Res Bull* 75:384, 2008.
- Kaas JH, Qi HX, Burish MJ, et al: Cortical and subcortical plasticity in the brains of humans, primates, and rats after damage to sensory afferents in the dorsal columns of the spinal cord, *Exp Neurol* 209:407, 2008.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of Neural Science*, ed 4, New York, 2000, McGraw-Hill.
- Knutsen PM, Ahissar E: Orthogonal coding of object location, *Trends Neurosci* 32:101, 2009.
- Pelli DG, Tillman KA: The uncrowded window of object recognition, *Nat Neurosci* 11:1129, 2008.
- Suga N, Ma X: Multiparametric corticofugal modulation and plasticity in the auditory system, *Nat Rev Neurosci* 4:783, 2003.

Somatik Duyular: II. Ağrı, Baş ağrısı ve Termal Duyular



Hepsi olmasa bile vücuttaki pek çok rahatsızlık ağrıya neden olur. Bunun da ötesinde çeşitli hastalıkları teşhis etme becerisi, büyük ölçüde, hekimin farklı niteliklerdeki ağrılar ile ilişkili

bilgisine dayanır. Bu nedenle bu bölümün ilk kısmı başlıca ağrıyı ve buna bağlı klinik olguların fizyolojik temellerini açıklamaktadır.

Ağrı Koruyucu Bir Mekanizmadır. Ağrı herhangi bir doku hasarında ortaya çıkar ve kişiyi ağrılı uyarıyı ortadan kaldırmak için bir tepki vermeye zorlar. Kalçanın ischium kemikleri üzerine uzun bir süre oturmak gibi basit aktiviteler bile, vücudun ağırlığı ile basınç altında kalan derinin kan dolaşımını azaltarak, doku hasarına ve ağrıya neden olabilir. İskemi sonucu deri ağrısı oluştuğunda, kişi bilinçsiz olarak pozisyon değiştirir. Ancak omurilik yaralanmalarından sonra görüldüğü gibi ağrı duyusu kayıplarında, kişi ağrıyı algılamadığı için hareket etmez. Sonuçta basınç oluşan bölgelerde deride tümüyle bir haraplanma ve soyulmalar görülür.

Ağrı Tipleri ve Nitelikleri-Hızlı Ağrı ve Yavaş Ağrı

Ağrı iki büyük grupta sınıflandırılmıştır: *hızlı ağrı* ve *yavaş ağrı*. Hızlı ağrı, ağrılı bir uyarıdan 0,1 saniye sonra hissedilirken, yavaş ağrı ancak 1 saniye veya daha sonra başlar ve saniyeler, hatta dakikalar boyunca artarak devam eder. Bu bölümde bu iki tip ağrının ileti yollarının farklı olduğu ve her birinin özgül niteliklere sahip olduğu görülecektir.

Hızlı ağrı aynı zamanda, *keskin ağrı*, *batıcı ağrı*, *akut ağrı* ve *elektrik ağrısı* gibi pek çok farklı isimle de tanımlanabilir. Bu tip ağrı, deriye bir iğne batırıldığında, deri bir bıçakla kesildiğinde veya akut yanıklarda hissedilir. Derinin bir elektrik şokuna maruz kalması halinde de bu ağrı duyulur. Vücudun pek çok derin dokusunda hızlı, keskin ağrı hissedilmez.

Yavaş ağrı da *yavaş yanıcı ağrı*, *sızı*, *zonklama*, *bulantılı ağrı* ve *kronik ağrı* gibi pek çok isimle tanımlanır. Bu ağrı genellikle bir doku yıkımı ile birliktedir. Uzun süreli ve dayanılmaz bir hale dönüşebilir. Hem deride hem de birçok derin dokuda ve organda ortaya çıkabilir.

Ağrı Reseptörleri ve Bunların Uyarılması

Ağrı Reseptörleri Serbest Sinir Uçlarıdır. Deride ve diğer dokulardaki ağrı reseptörlerinin hepsi serbest sinir uçlarıdır. Bunlar *derinin* yüzeysel tabakalarında ve *periosteum*, *arteryel duvarlar*, *eklem yüzleri*, *kafatasının falks ve tentoryum'u* gibi bazı iç dokularda yaygın olarak bulunurlar. Diğer derin dokuların çoğunda ağrı sonlanmaları oldukça seyrek durumdadır. Yine de herhangi bir yaygın doku hasarında bu seyrek reseptörlerden doğan duyarlar birbirine eklenerek, bu bölgelerde, yavaş-kronik-sızı tipinde bir ağrı oluşturabilir.

Üç Tip Uyarıcı Ağrı Reseptörlerini Uyarır - Mekanik, Termal ve Kimyasal. Ağrı çok çeşitli tipte uyarıcılarla ortaya çıkabilir. Bunlar, *mekanik*, *termal* ve *kimyasal ağrı uyarıcıları* olarak sınıflandırılır. Genel olarak hızlı ağrı, mekanik ve termal uyarıcılarla oluşurken, yavaş ağrı her üç tip uyarıcıyla da ortaya çıkabilir.

Kimyasal tipte ağrı oluşturan maddelerin bazıları, *bradikinin*, *serotonin*, *histamin*, *potasyum iyonları*, *asetik asit*, *asetilkolin* ve *proteolitik enzimlerdir*. Ek olarak, prostaglandinler ve P maddesi ağrı sonlanmalarının hassasiyetini artırır; fakat doğrudan ağrı sinirlerini uyarımazlar. Kimyasal maddeler, bilhassa doku zedelenmelerinden sonra ortaya çıkan yavaş, ızdırıp verici ağrının uyarılmasında önemlidir.

Ağrı Reseptörleri Adapte Olmazlar. Vücuttaki pek çok diğer duyu reseptörlerinin tersine, ağrı reseptörleri çok az adapte olur veya hiç olmazlar. Hatta bazen, bilhassa yavaş, sızılı ve bulantılı ağrılarda ağrı liflerinin uyarılması, uyarıcı devam ettiği sürece giderek artar. Ağrı reseptörlerindeki bu duyarlılık artışına *hiperaljezi* denir. Ağrı reseptörlerinin adaptasyon zayıflığı, kolaylıkla anla-

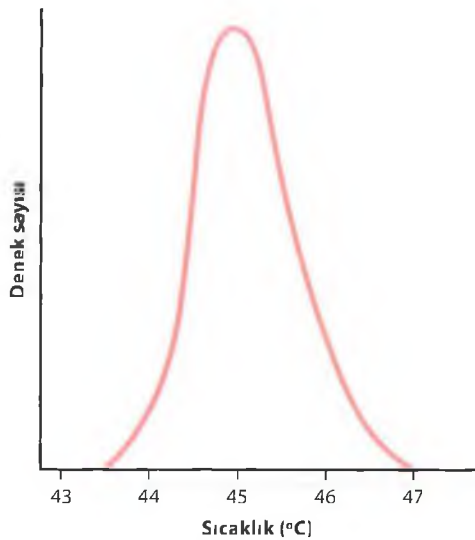
şılacağı gibi, ağrıya neden olan hasar verici uyarı devam ettiği sürece kişinin bunun farkında olmasını sağlamak açısından önemlidir.

Ağrıya Yol Açan Doku Hasarı Düzeyi

Şekil 48-1'de gösterildiği gibi normal bir insan, cildinin 45°C'nin üstünde bir sıcaklıkla ısıtılması halinde ağrı duymaya başlar. Bu aynı zamanda dokuların hasar görmeye başladığı sıcaklık derecesidir. Hatta dokular bu sıcaklığın bir süre devam etmesi sonucunda tahrip olurlar. Bu nedenle, ortaya çıkan ağrının, sıcağa bağlı olarak *doku hasarının gelişme miktarı ile* yakından ilgili olduğu ve halihazırda gelişmiş olan toplam hasar ile ilgili olmadığı anlaşılmaktadır.

Sıcaklığın oluşturduğu hasarın yanında, ağrının şiddeti, bakteriyel enfeksiyon, doku iskemisi, ezilme ve benzeri faktörlerin oluşturduğu *doku hasar derecesi* ile de yakından ilişkilidir.

Doku Hasarında Kimyasal Ağrı Uyarılarının Özel Önemi. Hasarlanmış doku ekstreleri normal derinin altına enjekte edildiğinde, şiddetli bir ağrıya neden olur. Bu ekstrede, kimyasal ağrı reseptörlerini uyaracağı eskiden beri bilinen pek çok kimyasal ajan bulunur. Diğerlerine oranla daha çok ağrı doğuran kimyasal madde, *bradikinin*dir. Pek çok araştırmacı bradikininin doku hasarına bağlı ağrıdan sorumlu esas ajan olduğunu iddia etmektedir. Ağrı duyumunun şiddeti aynı zamanda potasyum iyon konsantrasyonunun bölgesel artışı veya proteolitik enzimlerdeki artış ile orantılıdır; çünkü bunlar doğrudan sinir uçlarını etkileyerek ve sinir zarlarının iyonlara karşı geçirgenliğini artırarak ağrıyı uyarmaktadırlar.



Şekil 48-1 Ağrı oluşturacak en düşük cilt sıcaklığını gösteren, çok sayıda denekten elde edilmiş dağılım eğrisi (Hardy DJ: Nature of Pain. J Clin Epidemiol 4:22, 1956'dan değiştirilmiştir.)

Ağrı Nedeni Olarak Doku İskemisi. Bir dokuya giden kan akımı tıkanığında, doku birkaç dakika içinde çok ağrılı bir hal alır. Doku metabolizması arttıkça, ağrı da daha hızlı ortaya çıkar. Örneğin, bir tansiyon aletinin manşonu üst kola sarılır ve arteryel kan akımı kesilinceye kadar şişirilirse, önkol kaslarının egzersizi bazen 15-20 saniye içinde ortaya çıkan şiddetli bir ağrıya yol açar. Halbuki kas egzersiz yapmadığı takdirde, kan akımı sıfırlansa bile, ağrı 3-4 dakikadan önce oluşmaz.

İskemi sırasında oluşan ağrı için öne sürülen nedenlerden biri, dokularda anaerobik metabolizma (oksijensiz metabolizma) sonucu biriken büyük miktarlardaki laktik asittir. Aynı zamanda olasılıkla hücre hasarına bağlı olarak dokuda biriken, bradikinin ve proteolitik enzimler gibi diğer kimyasal ajanlar da laktik aside ek olarak ağrı sinir uçlarını uyarırlar.

Ağrı Nedeni Olarak Kas Spazmı. Kas spazmı da ağrının sıkça rastlanan sebeplerinden biridir ve pek çok klinik ağrı sendromunun temelini oluşturur. Büyük olasılıkla bu ağrı, kısmen kas spazmının doğrudan mekanik uyarılara duyarlı ağrı reseptörlerini uarması ile ortaya çıkmakta; ancak aynı zamanda kas spazmının kan damarlarını sıkıştırması dolayısı ile, dolaylı olarak, iskemiyeye yol açmasına da bağlı olabilmektedir. Aynı zamanda spazm, kas dokusunda metabolizma hızını artırır; böylece iskemi göreceli olarak artar ve bu da ağrı doğuran kimyasal maddelerin serbestlenmesi için ideal bir ortam yaratır.

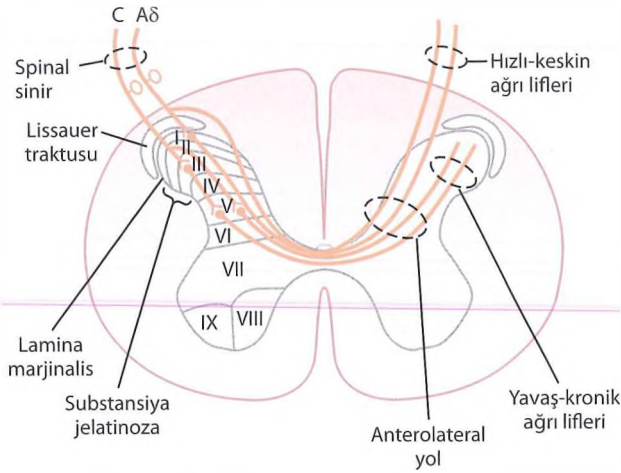
Ağrı Sinyallerinin Merkezi Sinir Sistemine İkili İletimi

Bütün ağrı reseptörleri serbest sinir uçlarından ibaret olduğu halde, bu sonlanmalar ağrı sinyallerini, merkezi sinir sistemine iki ayrı yolla iletirler. Bu iki yol temel olarak, ağrının iki tipinin iletimine karşılık gelir: *hızlı-keskin ağrı yolu* ve *yavaş-kronik ağrı yolu*.

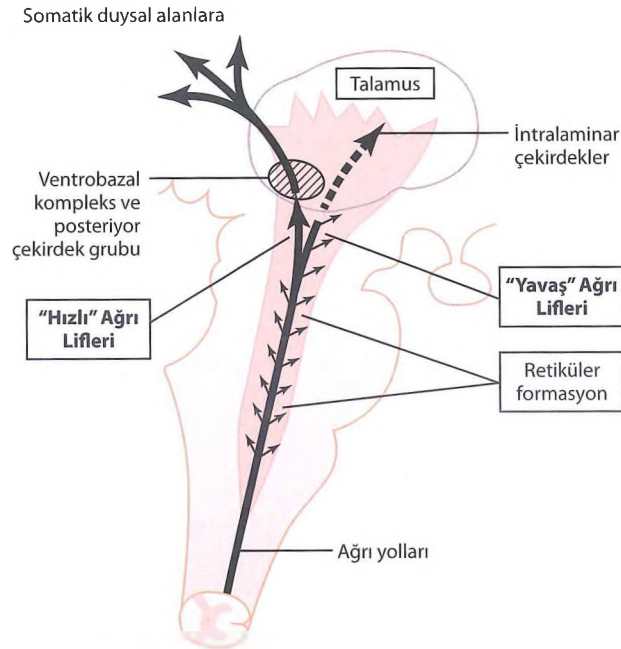
Periferik Ağrı Lifleri "Hızlı" ve "Yavaş" Lifler.

Hızlı-keskin ağrı sinyalleri, ya mekanik, ya da termal ağrı uyarıları ile oluşturulur. Bu sinyaller, periferik sinirler içinde, ince 6-30 m/sn hızı olan Aδ tipi liflerle omuriliğe taşınır. Diğer yandan yavaş-kronik tip ağrı genellikle kimyasal uyarılarla oluşturulur; fakat bazen ısrarlı mekanik ve termal uyarılar da bu tip ağrıya yol açabilir. Bu yavaş kronik ağrı, omuriliğe C tipi liflerle ve 0,5-2 m/sn'lik bir hızla taşınır.

Ağrı inervasyonundaki bu ikili sistem nedeni ile, ani bir ağrı uyarısı genelde "ikili" bir ağrı hissi oluşturur: Aδ lifleri ile beyne iletilen hızlı keskin bir ağrıyı, 1 saniye kadar sonra, C lifleri ile iletilen yavaş bir ağrı izler. Keskin ağrı, hasara yol açan uyarı ile ilgili olarak şahsı hızla uyarır ve onun bu uyarıdan kendini hemen uzaklaştırmasını sağlar. Diğer taraftan yavaş ağrı zaman geçtikçe artar. Sonunda bu uzun süren ağrı, dayanılmaz bir ızdırıp oluş-



Şekil 48-2 "Hızlı-keskin" ve "yavaş-kronik" ağrıların beyne iletim yolunda omuriliğe girişleri ve omurilikten geçişleri.



Şekil 48-3 Ağrı sinyallerinin hızlı batıcı ağrı yolu ve yavaş yanıcı ağrı yolu aracılığı ile beyin sapı, talamus ve serebral kortekse iletimi.

turabilir ve kişinin ağrının nedenini ortadan kaldırmak için çabalamasını sağlar.

Ağrı lifleri dorsal spinal kökler içinde omuriliğe girerek, arka boynuzlardaki iletim nöronlarında sonlanırlar. Burada da, yine Şekil 48-2 ve 48-3'de görüldüğü gibi, ağrı sinyallerinin beyne iletilmesinde iki sistem vardır.

Omurilik ve Beyin Sapında İkili Ağrı İletimi- Neospinotalamik Yol ve Paleospinotalamik Yol

Omuriliğe girişte ağrı sinyalleri, (1) *neospinotalamik yol* ve (2) *paleospinotalamik yol* olmak üzere iki yol ile beyne iletilirler.

Hızlı Ağrı için Neospinotalamik Yol. Hızlı tip Aδ ağrı lifleri başlıca mekanik ve akut termal ağrıyı iletirler. Bunlar Şekil 48-2'de görüldüğü gibi esas olarak arka boynuzlarda lamina I (lamina marjinalis)'de sonlanarak, neospinotalamik yolun ikinci nöronlarını uyarırlar. Bu nöronlar hemen anterior komissürden omuriliğin karşı tarafına geçerek çapraz yapan uzun lifler verir ve anterolateral kolonlar içinde yukarı, beyne giderler.

Neospinotalamik Yolun Beyin Sapı ve Talamusta Sonlanması. Neospinotalamik yola ait liflerin az bir kısmı beyin sapının retiküler bölgelerinde sonlanır; çoğu ise talamusa kadar kesintisiz olarak gider ve Bölüm 47'de anlatıldığı gibi, dokunma duyusunu taşıyan dorsal kolon-medyal lemniskal yol ile birlikte *ventrobazal komplekste* sonlanır. Yine bir kısım lif, talamusun posteriyör çekirdek gruplarında sonlanır. Bu talamik bölgelerden çıkan sinyaller, somatik duysal kortekse ve beynin diğer bazal bölgelerine iletilir.

Sinir Sisteminin Hızlı Ağrıyı Vücutta Lokalize Edebilme Yeteneği. Hızlı-keskin tip ağrı, yavaş kronik ağrıya nazaran vücudun farklı kısımlarında çok daha isabetli olarak lokalize edilebilir. Ancak hızlı ağrıya bile, eğer 10 cm²'lik bir alanda sadece ağrı reseptörleri uyarılır ve aynı anda beraberinde dokunma reseptörleri uyarılmazsa lokalizasyon zayıf olur. Oysa, dorsal kolon-medyal lemniskus sistemini uyaran dokunma reseptörleri de eş zamanlı olarak uyarılırsa, lokalizasyon hemen hemen tam olur.

Aδ Tipi Hızlı Ağrı Liflerinin Olası Nörotransmitteri, Glutamat. Omurilikte Aδ tipi sinir sonlanmalarından salgılanan nörotransmitterin glutamat olduğuna inanılmaktadır. Bu, merkezi sinir sisteminde en çok kullanılan ve etki süresi genellikle sadece birkaç milisaniye süren uyarıcı transmitterlerden biridir.

Yavaş - Kronik Ağrı İletiminde Paleospinotalamik Yol. Paleospinotalamik yol daha eski bir sistem olup ağrıyı çoğunlukla periferik yavaş-kronik tip C lifleri ile iletir. Ancak bazı sinyaller Aδ lifleri ile de taşınabilir. Bu yolda periferik liflerin hemen hemen tamamı arka boynuzlarda lamina II ve III'de sonlanır. Şekil 48-2'de gösterildiği gibi, lateraldeki pek çok dorsal kök liflerinin konumlandığı bu iki laminaya *substansiya jelatinoza* denir. Sinyallerin çoğu daha sonra dorsal boynuzlarda lamina V'e girmeden önce bir ya da daha çok sayıda, ilave kısa lifli nöronlardan geçerler. Burada dizinin son nöronu, anterior komissür ile önceden omuriliğin karşı tarafına geçerek çapraz yapan ve anterolateral yol içinde yukarı beyne giden hızlı yolun lifleri ile birleşecek uzun aksonlar verir.

P Maddesi, C Tipi Sinir Sonlanmalarının Olası Yavaş-Kronik Nörotransmitteridir. Araştırmalar, omuriliğe giren C tipi ağrı lifi terminallerinin hem glutamat hem de P maddesi salgıladığı izlenimini uyandırmaktadır. Glutamat transmitteri anında etki eder ve etkisi sadece birkaç milisaniye sürer. P maddesi çok daha yavaş serbestlenir ve saniyeler hatta dakikalarca konsantrasyonunu artırır. Hatta bir iğne batmasından sonra hissedilen “ikili” ağrı duyusunun kısmen veya tamamen, glutamatın hızlı bir ağrı duyusu oluşturduktan sonra, P maddesinin daha yavaş bir ağrı duyusunu sürdürmesine bağlı olabileceği ileri sürülmektedir. Ayrıntılar henüz bilinmese de öyle görülüyor ki, hızlı ağrının merkezi sinir sistemine taşınmasından sorumlu olan nörotransmitter glutamat; yavaş-kronik ağrı ile ilgili olan nörotransmitter P maddesidir.

Paleospinotalamik Yolun (Yavaş-Kronik Ağrı Sinyallerinin) Beyin Sapı ve Talamusa Projeksiyonu. Yavaş-kronik paleospinotalamik yol beyin sapında, Şekil 48-3’de gösterilen büyük, gölgeli taranmış, genişçe bir alanda sonlanır. Liflerin yalnızca onda biri ile dörtte biri talamusa gider. Geri kalanlar başlıca üç bölgede sonlanır: (1) Medulla, pons ve mezensefalonun *retiküler çekirdeklerinde*; (2) mezensefalonun inferiyor ve superiyor kolliküllerinin derininde bulunan *tektal alanlarda*, veya (3) Sylvius kanalının çevresinde, *periakvaduktal gri bölgede*. Beynin bu alt bölgeleri ızdırap verici tipteki ağrıların hissedilmesinde önemlidir. Çünkü ağrı sinyallerinin serebruma ulaşmasını bloke etmek için, mezensefalonun üstünden beyni kesilmiş deney hayvanlarında, vücudun herhangi bir bölgesinin yaralanması halinde, gözden kaçması mümkün olmayan ızdırap belirtileri ortaya çıkmaktadır. Beyin sapı ağrı bölgelerinden kaynaklanan çok sayıda kısa lifli nöronlar ağrı sinyallerini yukarı, talamusun intralaminar ve ventrolateral çekirdeklerine, hipotalamusun bazı bölgelerine ve beynin diğer bazal bölgelerine taşır.

Sinir Sisteminin Yavaş - Kronik Yol ile İletilen Ağrı Lokalizasyonunu Tayin Etmedeki Yetersizliği. Paleospinotalamik yol ile iletilen ağrının lokalizasyonu zayıftır. Örneğin, yavaş-kronik tip bir ağrı sadece vücudun büyük bir parçasında, bir kolda veya bir bacakta lokalize edilebilir; kolun veya bacağın belirli bir noktasında lokalize edilemez. Bu durum, yolun multisinaptik, yaygın bağlantıları ile ilgilidir ve hastaların bazı kronik tipteki ağrıların kaynağını lokalize etmedeki güçlüğüne de açıklar.

Ağrının Değerlendirilmesinde Retiküler Formasyon, Talamus ve Serebral Korteksin İşlevi. Serebral kortekste somatik duysal bölgelerin tamamen çıkarılması bir hayvanın ağrı duyma yetisini ortadan kaldırmaz. Buna göre, retiküler formasyon, talamus ve diğer alt beyin merkezlerine giren ağrı uyarıları bilinçli olarak algılanır. Bu,

serebral korteksin normal ağrı değerlendirmesinde rolünün olmadığı anlamına gelmez. Kortikal somatik duysal alanların elektriklerle uyarılması, uyarılan noktaların yaklaşık %3’ünde şahsın orta derecede ağrı duymasına yol açar. Sonuçta ağrı algılaması prensip olarak alt merkezlerin bir işlevi olsa bile, korteksin ağrının niteliğini tayin etmede önemli bir rolünün olduğuna inanılmaktadır.

Ağrı Sinyallerinin Tüm Beyin Uyarılabilirliğini Harekete Geçirebilme Yeteneği. *Beyin sapının retiküler bölgelerinde ve talamusun intralaminar çekirdeklerinde*, yavaş-ızdıraplı tip ağrının sonlandığı bölgelere uygulanan elektrik uyarısı, bütün beynin sinirsel aktivite-lerinde kuvvetli bir uyarıcı etki ortaya çıkarır. Zaten bu iki bölge Bölüm 59’da tartışıldığı gibi, beynin temel “uyanıklık sisteminin” bir kısmını oluşturur. Bu durum, şiddetli ağrısı olan kişilerin niçin uyumada güçlük çektiklerini açıklamaktadır.

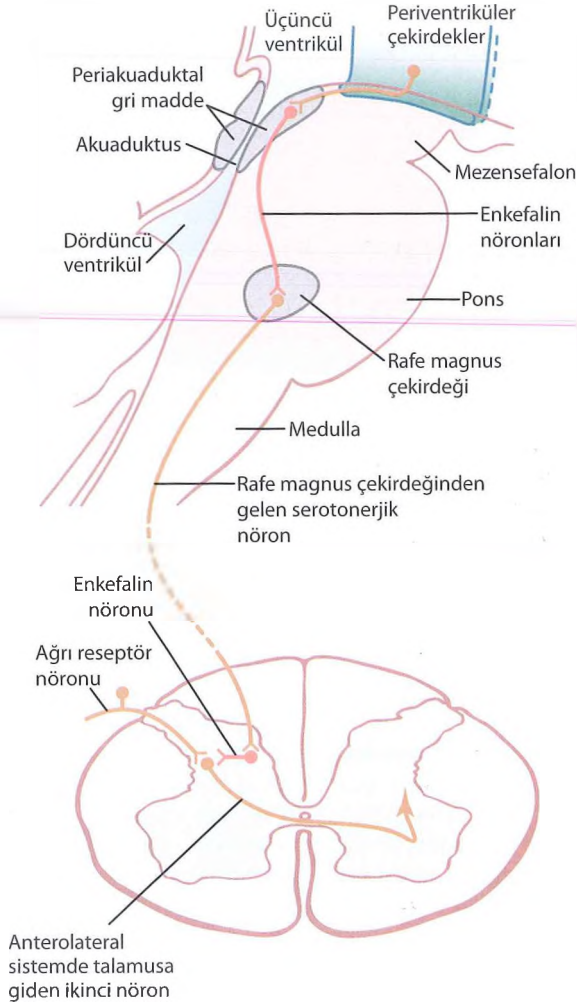
Ağrı Yollarının Cerrahi Olarak Kesilmesi. Bazen insanlar öyle şiddetli ve dayanılmaz ağrılar çekerler ki (daha çok hızla ilerleyen kanserlere bağlı olarak) ağrının mutlaka giderilmesi gerekir. Bunun için, ağrının sinirsel yolları herhangi bir noktada tahrip edilir. Eğer ağrı vücudun alt bölgelerinde ise, omuriliğin üst torasik bölgelerinde yapılan bir *kordotomi* ağrıyı birkaç hafta veya birkaç ay giderebilir. Bunun için, ağrılı bölgenin karşı tarafındaki omuriliğin *anterolateral dörtte bir kısmı* çıkarılır, böylece anterolateral duysal yollar kesilmiş olur.

Ancak kordotomi iki nedenden dolayı ağrının giderilmesinde her zaman başarılı olamamaktadır. Birincisi: vücudun üst bölgelerinden gelen ağrı liflerinin bir kısmı beyne ulaşmaya kadar omurilikte çapraz yapmaz; dolaşımı ile kordotomi bu lifleri kesmez. İkincisi: ağrı sıklıkla, daha önce çok zayıf etkileri olan bazı diğer ağrı yollarının (örneğin dorsolateral kolondaki seyrek yollar gibi) duyarlılığının artışına bağlı olarak geri döner. Ağrının dindirilmesinde diğer bir deneysel cerrahi yöntem, talamusun intralaminar çekirdeklerinde belirli ağrı bölgelerini koterize etmektir. Bu yöntem, ızdırapı dindiren, ancak kişinin önemli bir koruyucu mekanizma olan “akut” ağrıyı algılamasını bozmayan bir yöntemdir.

Beyin ve Omurilikte Bulunan, Ağrıyı Baskılama (“Analjezi”) Sistemi

İnsanların ağrıya karşı gösterdikleri reaksiyon dereceleri çok değişiktir. Bu, kısmen beynin kendisinin, *analjezi sistemi* denilen, bir ağrı kontrol sistemini aktive ederek sinir sistemine giren ağrı sinyallerini bastırabilmesine bağlıdır.

Analjezi sistemi Şekil 48-4’de gösterilmiştir. Bu sistem, üç temel bileşenden oluşur: (1) Mezensefalon ve üst ponsta, Sylvius kanalını çevreleyen ve üçüncü ve dördüncü ventriküllerin bir parçası olan, *periakua-*



Şekil 48-4 Beyin ve omuriliğin analjezi sistemi. (1) Gelen ağrı sinyallerinin omurilik düzeyinde inhibisyonu ve (2) beyin sapı ve omurilikte ağrı sinyallerini baskılayan enkefalinergic nöronların varlığı gösterilmiştir.

duktal gri cevher ve periventriküler bölgeler. Bu bölgelerden çıkan nöronlar sinyallerini (2) alt pons ve üst medullada yer alan ince bir orta hat çekirdeği olan *rafe magnus'a* ve medullada lateralde yer alan *nükleus retikularis paragigantoseptalis'e* gönderirler. İkinci nöronları oluşturan bu çekirdeklerden sinyaller, omuriliğin dorso-lateral kolonunda aşağıya inerek (3) dorsal boynuzlarda bulunan bir *ağrı baskılama kompleksine* gelir. Bu noktada analjezi sinyalleri, ağrıyı beyne iletilmeden önce bloke edebilir.

Periaquaduktal gri bölgeye veya rafe magnus çekirdeğine uygulanan bir elektrik uyarısı, dorsal spinal köklerle giren pek çok kuvvetli ağrı sinyalini bastırabilir. Aynı şekilde periaquaduktal gri bölgeyi uyaran, daha üst beyin bölgelerinin uyarılması da ağrıyı baskılayabilir. Bu bölgelerden bazıları (1) hipotalamusta, üçüncü ventriküle yakın *periventriküler çekirdek* (2) ve daha az etkili olmak üzere yine hipotalamusta *medyal önbeyin bantıdır*.

Analjezi sisteminde çeşitli transmitter maddeler rol oynar; özellikle ilgili olanlar, *enkefalin* ve *serotonin*dir. Periventriküler çekirdekler ve periaquaduktal gri mad-

deden köken alan pek çok sinir lifi sonlanması enkefalin salgılar. Böylece Şekil 48-4'de de gösterildiği gibi, rafe magnus çekirdeğine ulaşan liflerin çoğu uyarıldığında enkefalin salgılamaktadır.

Rafe magnustan köken alan ve omuriliğin dorsal boynuzlarında sonlanan lifler serotonin salgılar. Serotonin ise, lokal omurilik nöronlarının enkefalin salgıvermesine yol açar. Enkefalinin, hem C tipi hem de Aδ tipi liflerin dorsal boynuzlarda sinaps yaptıkları yerlerde, *presinaptik ve postsinaptik inhibisyona* yol açtığına inanılmaktadır.

Böylece, analjezi sistemi ağrı sinyallerini, omuriliğe ilk giriş noktasında bloke edebilir. Hatta, Bölüm 54'de anlatılan geri çekme refleksi gibi, ağrı sinyaline bağlı ortaya çıkabilecek pek çok bölgesel omurilik refleksini de engelleyebilir.

Beynin Opiyat Sistemi - Endorfin ve Enkefalinler

Kırk yıldan fazla bir süre önce, küçük miktarlarda morfinin, üçüncü ventrikül etrafındaki periventriküler çekirdeğe veya beyin sapında periaquaduktal gri cevhere enjeksiyonunun büyük ölçüde analjezi sağladığı keşfedildi. Sonraki araştırmalarda morfin benzeri ajanların, bilhassa opiyatların, analjezik sistemin diğer pek çok noktasında da, omuriliğin arka boynuzlarında olduğu gibi, etkili olduğu keşfedildi. Pek çok ilacın nöron uyarılabilirliğini, sinaptik reseptörleri etkileyerek değiştirdiği bilindiğine göre, analjezik sisteme ait "morfin reseptörlerinin", aslında beyinde doğal olarak salgılanan bazı morfin-benzeri nörotransmitterlere ait reseptörler olduğu ileri sürüldü. Böylece, beyin doğal opiyatları için geniş çaplı araştırmalar başlatıldı. Bugün, sinir sisteminin farklı noktalarında, hepsi pro-opiomelanokortin, proenkefalin ve prodinorfin denilen üç büyük protein molekülünün yıkım ürünleri olan, yaklaşık bir düzine kadar morfin benzeri madde bulundu. Bu opiyat benzeri maddeler içinde en önemlileri; *β-endorfin*, *met-enkefalin*, *leu-enkefalin* ve *dinorfin*dir.

İki enkefalin, daha önce anlatılan analjezik sistemin bir parçası olarak, beyin sapında ve omurilikte bulunur. *β-endorfin* ise hem hipotalamusta, hem de hipofiz bezinde vardır. *Dinorfin*, enkefalin ile aynı bölgelerde fakat çok daha az miktarlarda bulunur.

Beynin opiyat sistemine ait bütün ayrıntılar tam olarak aydınlatılmış olmasa da, gerek periaquaduktal gri bölge ve yakınındaki periventriküler bölgelere gelen sinirsel sinyallerle *analjezik sistemin aktivasyonunun sağlanması*, gerekse ağrı yollarının morfin benzeri ilaçlarla *inaktivasyonu*, periferik sinirlerle omuriliğe giren ağrı sinyallerinin neredeyse tam olarak baskılanabildiğini göstermektedir.

Ağrı İletiminin Eşzamanlı Dokunma Duyusu Sinyalleri ile İnhibisyonu

Ağrı kontrolünde rolü olduğu keşfedilen diğer önemli mekanizmalardan biri de, periferik dokunma reseptörlerinden gelen Aβ tipi kalın duysal liflerin uyarılmasının, aynı vücut

bölgesine ait ağrı sinyallerinin iletimini bastırmasıdır. Bu etki olasılıkla omurilikte bölgesel lateral inhibisyon sonucu ortaya çıkar ve ağrılı bölge etrafındaki derinin ovalanması gibi basit manevraların ağrıyı hafifletme etkisini açıklar.

Yukarıda bahsedilen mekanizma ve eşzamanlı olarak merkezi analjezik sistemin psikojenik olarak uyarılması, olasılıkla *akupunktur* ile ağrı tedavisinin de temelini oluşturmaktadır.

Ağrının Elektrik Uyarısıyla Tedavisi

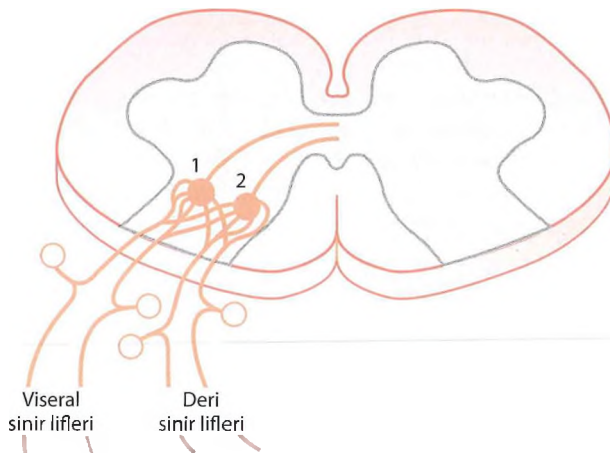
Ağrının elektrik uyarısıyla baskılanması için çeşitli klinik yöntemler geliştirilmiştir. Uyarıcı elektrotlar, cildin seçilmiş bölgelerine yerleştirilir veya bazen omuriliğe implante edilerek, olasılıkla dorsal duysal kolonların uyarılması hedeflenir.

Bazı hastalarda elektrotlar, stereotaksik olarak, talamusun ilgili intralaminar çekirdeklerine veya diensefalonun periventriküler ve periakvaduktal bölgelerine yerleştirilir. Hasta uyarma derecesini kendi kontrol edebilir. Bazı vakalarda dramatik iyileşmeler bildirilmiştir. Hatta sadece birkaç dakikalık bir uyarımdan sonra bile ağrıdaki azalmanın 24 saate kadar uzayabildiği rapor edilmiştir.

Yansıyan Ağrı

Bazen insanlar esas ağrıya sebep olan dokudan oldukça uzak bir vücut kısmında ağrı hissederler. Bu ağrıya *yansıyan ağrı* denir. Örneğin, iç organlardan birine ait bir ağrı, genellikle vücut yüzeyindeki bir bölgeye yansır. İç organların pek çok hastalığında tek klinik belirti yansıyan ağrı olduğu için, farklı tiplerde yansıyan ağrılar hakkında bilgi sahibi olmak, klinik tanı açısından önemlidir.

Yansıyan Ağrının Mekanizması. Şekil 48-5, pek çok ağrının olası yansıma mekanizmasını göstermektedir. Şekilde, viseral ağrı liflerinin omurilikte, deriden gelen ağrı liflerinin ulaştığı aynı ikinci-nöronlar ile (1 ve 2) sinaps yaptığı gösterilmiştir. Viseral ağrı lifleri uyarıldığı zaman iç organlardan gelen ağrı sinyalleri, deriden gelen ağrı sinyallerini ileten nöronların bir kısmı tarafın-



Şekil 48-5 Yansıyan ağrı ve yansıyan hiperaljezinin mekanizması.

dan yukarıya iletilir. Böylece şahıs bu duyuların deriden kaynaklandığı hissine kapılır.

Viseral Ağrı

Klinik tanıda karın içi ve göğüs kafesindeki farklı organlardan gelen ağrı, iç organların inflamasyonu, enfeksiyonu ve diğer hastalıklarının tanısında kullanılan birkaç ölçütten biridir. Genel olarak, iç organlarda ağrı dışında başka modaliteleri içeren duysal reseptörler bulunmaz. Ayrıca viseral ağrı, birkaç önemli açıdan yüzeysel ağrıdan farklıdır.

Viseral ağrı ile yüzeysel ağrı arasındaki en önemli farklardan biri, iç organlarda oluşmuş çok lokalize bir hasarın genellikle şiddetli bir ağrı doğurmamasıdır. Örneğin, bir cerrah, hasta uyanık iken büyük bir ağrıya yol açmadan, bağırsağı iki parçaya ayıracak kadar kesebilir. Diğer taraftan bir iç organda *ağrı sinirlerinin uçlarında yaygın bir* uyarılma oluşturacak *geniş bir uyarıcı*, şiddetli bir ağrı meydana getirebilir. Örneğin, barsağın geniş bir parçasına ait kan akımının tıkanması ile oluşan iskemi, aynı anda pek çok yaygın sinir lifini uyarak şiddetli ağrıya yol açabilir.

Gerçek Viseral Ağrının Nedenleri

İç organların yaygın alanlarında ağrı sinir uçlarının uyarılmasını sağlayan herhangi bir uyarıcı, viseral ağrıya yol açabilir. İç organa ait dokunun iskemisi, organ yüzeyinin kimyasal hasarı, içi boş organlardaki düz kasların spazmı, içi boş organların çeperlerinde bağ dokunun gerilmesi bu tür ağrı uyaranlarıdır. Temelde göğüs ve karın boşluklarından kaynaklanan bütün gerçek viseral ağrılar, ince C tipi liflerle iletilir. Bu nedenle bu lifler sadece kronik-sızı-ızdırıp tarzı ağrıyı iletirler.

İskemi. İskemi, diğer dokulardakine benzer şekilde viseral ağrıya yol açar. Ağrı sonlanmalarını uyaran asit nitelikteki metabolik son ürünler veya bradikinin, proteolitik enzimler gibi doku dejenerasyon ürünleri ve diğerleri bu ağrıyı oluşturur.

Kimyasal Uyarılar. Bazen gastrointestinal kanaldan hasar yapıcı maddeler periton boşluğuna sızar. Örneğin, bir mide veya duodenum ülserinin delinmesi ile buradan proteolitik, asidik mide sıvısı sızar. Bu sıvı viseral peritonun büyük ölçüde sindirilmesine ve dolayısı ile oldukça geniş alanlarda ağrı liflerinin uyarılmasına yol açar. Bu ağrı genellikle dayanılmaz derecede şiddetlidir.

İçi Boş Bir Organın Spazmı. Bağırsağın, idrar kesesinin, safra kanalının, üreterin veya diğer herhangi bir iç organın spazmı, olasılıkla ağrı sinir uçlarının mekanik uyarımına bağlı olarak, ağrıya sebep olur. Ya da bu organlara giden kan akımını azaltan spazm ile kasların besin maddelerine olan metabolik gereksinimlerinin artması, şiddetli ağrılara yol açabilir.

Sıklıkla spastik bir organda ağrı, birkaç dakikada bir şiddeti artan ve azalan kramplar şeklinde ortaya çıkar. Bu süreç, her birkaç dakikada bir aralıklı olarak devam eder. Aralıklı döngü, düz kasın kasılma devrelerine uyar. Örneğin aşırı uyarılmış spastik bağırsakta, peristaltik dalganın her bir yayılımında, bir kramp ortaya çıkar. Kramp tipindeki ağrılar sıklıkla apandisitte, gastroenteritte, kabızlıkta, menstruasyonda,

doğumda, safra kesesi hastalıklarında veya üreter tıkanmalarda görülür.

İçi Boş Bir Organın Aşırı Gerilmesi. İçi boş bir organın aşırı dolması yine olasılıkla dokunun aşırı gerilmesine bağlı olarak ağrı meydana getirir. Aşırı gerilme aynı zamanda organı çevreleyen veya içine giren damarlar üzerine de baskı yapacağından, iskemik ağrıya da arttırır.

Duyarsız İç Organlar. Birkaç iç organ bölgesi ağrıya karşı hemen hemen duyarsızdır. Bunlar, karaciğer parankimi ve akciğer alveolleridir. Ancak *karaciğer kapsülü* hem doğrudan travmaya hem de gerilmeye; yine *safra kanalları* da ağrıya karşı çok hassastır. Akciğerlerde alveoller duyarsız olsa da, *bronşlar* ve *pariyetal plevra* ağrıya karşı çok duyarlıdır.

İç Organ Hastalıklarının Neden Olduğu Pariyetal Ağrı

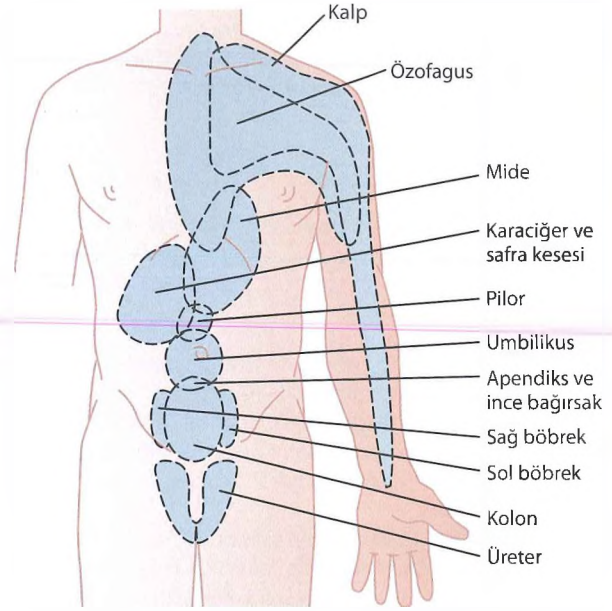
Bir hastalık iç organları etkilediğinde, sıklıkla pariyetal periton, plevra veya perikarda da yayılır. Bu pariyetal zarlarda ağrı inervasyonu deride olduğu gibi, periferik spinal sinirler tarafından sağlanır. Bu nedenle iç organın üstünü kaplayan pariyetal duvardan kaynaklanan ağrı oldukça keskindir. Bu tip ağrı ile gerçek viseral ağrı arasındaki fark şöyle vurgulanabilir: *pariyetal* peritona yapılan bir bıçak kesisi çok ağrılı olurken; viseral peritona veya bağırsak duvarına yapılan benzeri bir kesi pek veya hatta hiç ağrılı olmayabilir.

Viseral Ağrının Lokalizasyonu - "Viseral" ve "Pariyetal" Ağrı İletim Yolları

Farklı organlardan kaynaklanan ağrının lokalize edilmesi birkaç nedenle zordur. Birincisi, hastanın beyni direkt olarak iç organların varlığına ait bir deneyime sahip değildir. Bu yüzden iç organlardan gelen herhangi bir ağrı sadece genel olarak lokalize edilebilir. İkincisi, karın ve göğüsten gelen duyular merkez sinir sistemine; *gerçek viseral yol* ve *pariyetal yol* olmak üzere iki yolla iletilir. Gerçek viseral ağrı otonom sinirler içindeki duysal lifler ile iletilir ve duyular genellikle ağrılı organdan uzakta bir vücut yüzeyine *yansır*. Diğer taraftan, pariyetal periton, plevra ve perikardan gelen pariyetal duyular doğrudan lokal spinal sinirler içinde iletilir ve bu duyular *doğrudan ağrılı bölgede lokalize edilebilirler*.

Viseral Yollarla İletilen Yansıyan Ağrı Lokalizasyonu. Viseral ağrı vücut yüzeyine yansıdığı zaman şahıs bunu o viseral organın bulunduğu bölgede değil, genellikle o organın embriyoda köken aldığı dermatom segmentinde hissedir. Organın o bölgede bulunması gerekmez. Örneğin kalp, boyun ve üst torakstan köken almıştır. Buna göre kalbe ait viseral ağrı lifleri sempatik duyu sinirleri içinde yukarı çıkar ve C-3 ve T-5 segmentleri arasında omuriliğe girer. Bu nedenle, kalpten gelen ağrı Şekil 48-6'da görüldüğü gibi boyunun yan tarafına, omuzlara, pektoral kaslara, kolun alt kısmına ve göğüste sternum altındaki bölgeye yansır. Buraları kendi duysal sinir liflerini C-3 ile T-5 arasındaki omurilik segmentlerine gönderen vücut yüzeyi bölgeleridir. Çok sıklıkla ağrı sağdan ziyade sol tarafta hissedilir. Çünkü kalbin sol tarafı sağdan daha fazla koroner hastalıklara maruz kalmaktadır.

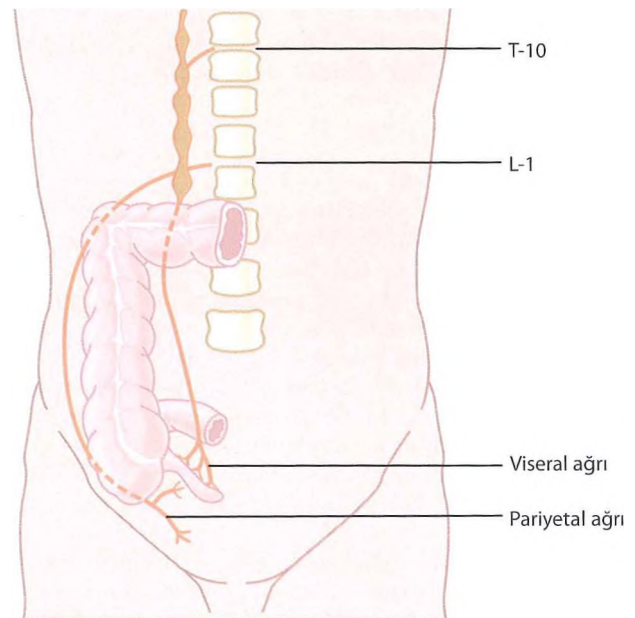
Mide, embriyoda yaklaşık olarak yedinci ile dokuzuncu torasik segmentler arasından gelişir. Bu yüzden mide ağrısı, göbeğin üzerinde anteryor epigastriuma yansır. Burası yedinci ile dokuzuncu torasik segmentlerden gelen duyular



Şekil 48-6 Farklı iç organlardan yansıyan ağrının yansıdığı yüzey alanları.

lifleri ile inerve edilen yüzey alanlarıdır. Şekil 48-6, bazı organların embriyoda köken aldığı bölgeleri belirterek bu organlara ait viseral ağrının yansıdığı başka yüzey alanlarını göstermektedir.

Abdominal ve Torasik Ağrı İletiminde Pariyetal Yol. Viseral organlardan gelen ağrı, yansıyan viseral yol ve direkt pariyetal yol olmak üzere ağrının ikili iletimi nedeni ile sıklıkla aynı anda, vücudun iki yüzeysel alanında lokalize edilir. Şekil 48-7, iltihaplı bir apandiksten başlayan ikili iletimi göstermektedir. Apandisitten kaynaklanan ağrı impulsları sempatik sinir içindeki viseral ağrı lifleri ile T-10 ve T-11 seviyelerinde omuriliğe girer; bu ağrı göbeğin etrafına yansıyan sızı ve kramplar tarzındadır. Diğer taraftan, iltihaplı apendiksin değdiği ya da



Şekil 48-7 Apendiksten kaynaklanan viseral ve pariyetal ağrı iletimi.

abdominal duvara yapıştığı bölgelerdeki pariyetal peritondan da ağrı impulsları kaynaklanabilir. Bu, abdomenin sağ alt kadranında doğrudan irite olmuş peritonun üzerinde keskin bir ağrıya yol açar.

Ağrı ve Diğer Somatik Duyularla İlgili Bazı Klinik Anormallikler

Hiperaljezi

Bir ağrı yolu bazen ileri derecede uyarılmış olabilir; ağrıya karşı böyle bir aşırı duyarlılık gelişmesine, *hiperaljezi* denir. Hiperaljezinin başlıca nedenleri (1) *primer hiperaljezi* denilen, ağrı reseptörlerinin bizzat kendilerinin aşırı duyarlılığı ve (2) *sekonder hiperaljezi* denilen, duysal iletinin fasilitasyonudur.

Güneş yanığı olan bir derinin aşırı duyarlılığı primer hiperaljeziye örnek olarak verilebilir. Yanmaya bağlı olarak ağrı sinirlerinde ortaya çıkan aşırı hassasiyete, histamin, prostaglandinler veya benzeri bölgesel doku ürünlerinin sebep olduğu düşünülmektedir. Sekonder hiperaljezi ise sıklıkla omurilik veya talamus lezyonlarında ortaya çıkar. Bu lezyonlardan bir kısmı ileriki bölümlerde tartışılacaktır.

Herpes Zoster (Zona)

Bazen *herpes virüsü* bir arka kök ganglionunu enfekte edebilir. Bu durum ganglionun inerve ettiği dermatom segmentinde şiddetli bir ağrıya yol açar. Böylece vücudun bir yarısını çevreleyen segmenter tip bir ağrı ortaya çıkar. Bu hastalığa sıklıkla oluşan kabartılardan dolayı *herpes zoster* veya "zona" denir.

Ağrının sebebi olasılıkla arka kök ganglionundaki ağrı nöronlarının virüs tarafından oluşturulan enfeksiyonudur. Ağrıya yol açmasının yanında virüs, nöronda sitoplazmik akım ile periferik aksonlar boyunca dışarı, nöronların deri terminallerine taşınır. Burada virüs birkaç gün içinde veziküller oluşturan kızarıklıklara yol açar ve birkaç gün sonra da bunlar kabuklanır. Bütün bu olaylar enfekte dorsal kökün bağlı olduğu dermatom alanında meydana gelir.

Tik Dolore (Ağrılı Tik)

Bazı insanlarda yüzün bir tarafında, beşinci veya dokuzuncu sinirin duysal dağılım alanında (veya bir kısmında) hançer gibi saplanan keskin bir ağrı ortaya çıkar. Bu olaya *tik dolore* (veya *trigeminal nevralji* veya *glossofaringeal nevralji*) denir. Ağrı, ani bir elektrik şokuna benzer ve bir defasında birkaç saniye sürebildiği gibi neredeyse devamlı da olabilir. Sıklıkla yüzün yüzeyinde ağızda veya boğazda aşırı duyarlı tetik noktaları tarafından ve hemen her zaman ağrılı bir uyarın yerine, mekanik etkili bir uyarın ile başlatılır. Örneğin, hasta bir lokmayı yutarken, lokma tonsillere değdiğinde, beşinci sinirin mandibular parçasında batar tarzda şiddetli keskin bir ağrı ortaya çıkabilir.

Tik dolore ağrısı genellikle aşırı duyarlı bölgeden gelen periferik sinirin kesilmesi ile bloke edilebilir. Beşinci sinirin duysal parçası genellikle kranyum içinde, motor ve duysal köklerin birbirinden ayrıldığı bölgeden kesilir. Böylece

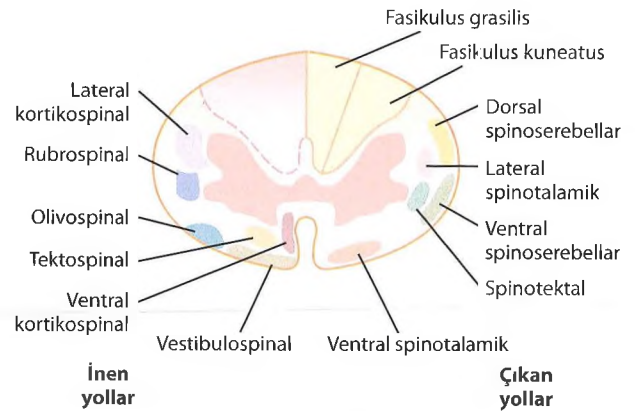
duysal elementler harap edilirken; pek çok çiğneme hareketi için gerekli olan motor parça sağlam bırakılır. Bu operasyon yüzün o tarafında sıkıntı veren bir anestezi oluşturur. Bazen de ağrıya yol açan lezyonun periferik sinirlerde değil de, beyin sapındaki duysal çekirdekte olması sebebi ile operasyon başarısız olur.

Brown-Séquard Sendromu

Omurilik tam kesilerinde, kesi bölgesinin altındaki segmentlerde bütün duysal ve motor işlevler bloke olur. Fakat eğer sadece omuriliğin bir yarısı kesilirse, *Brown-Séquard sendromu* meydana gelir. Böyle bir keside ortaya çıkacak etkiler, Şekil 48-8'de görülen omurilik yollarının bilinmesi ile tahmin edilebilir. Kesi seviyesinin altında aynı tarafta, bütün segmentlerde motor işlevler bloke olur. Ancak kesi tarafında duysal modalitelerden sadece bazılarında kayıplar olur; diğerleri ise karşı tarafta kaybolmuştur. Ağrı, sıcak ve soğuk duyarlılığı gibi spinotalamik yollar ile taşınan duysal, *vücudun karşı tarafında*, kesi seviyesinin iki ila altı segment altına kadar bütün dermatomlarda kaybolur. Tersine sadece dorsal ve dorsolateral kolonlarda taşınan kinestetik ve pozisyon duyarlılığı, vibrasyon duysusu, hassas lokalizasyon ve iki nokta ayırımı gibi duysal, *aynı tarafta*, kesi seviyesinin altındaki bütün dermatomlarda kaybolur. Hassas, hafif dokunma, kesinin olduğu tarafta bozulur; çünkü bu duyuya ait esas yol olan dorsal kolonlar kesilmiştir. Bu durum bu dorsal kolumnal liflerin beyinde bulbusa kadar çaprazlaşmamasından kaynaklanır. İyi lokalize edilemeyen "kaba dokunma" ise, kısmen karşı spinotalamik yol ile iletildiği için sağlam kalır.

Baş ağrısı

Baş ağrıları derin bölgelerden gelip, başın yüzeyinde hissedilen yansıyan ağrılardır. Pek çok baş ağrısı kranyumun içinden doğan ağrı uyarısı sonucu oluşabildiği gibi, bir kısmı da nazal sinüsler gibi kranyumun dış tarafından gelebilir.



Şekil 48-8 Sağda başlıca çıkan yolları ve solda başlıca inen yolları gösteren omurilik enine kesiti.

Intrakraniyal Kaynaklı Baş ağrısı

Kafatası içinde Ağrıya-Duyarlı Bölgeler. Beyin dokusunun kendisi hemen hemen tamamen ağrıya duyarsızdır. Korteksin duysal bölgelerinin kesilmesi veya elektriklerle uyandırılması bile nadiren ağrıya yol açar. Bunun yerine uyarılan duysal korteksin temsil ettiği vücut parçalarında, iğne batar tarzda pareteziler ortaya çıkar. Buna göre baş ağrısı diye tanımlanan ağrıların çoğu beyin kendinde oluşan bir hasara bağlı değildir.

Diğer taraftan, *beyin çevresindeki venöz sinüslerin gerilmesi, tentoryumun hasarlanması veya beyin bazalindeki duranın gerilmesi*, baş ağrısı olarak algılanan şiddetli ağrılara yol açar. Aynı zamanda *meninks damarlarını* travmatize eden, ezen veya geren herhangi bir uyarın baş ağrısı yaratabilir. Bilhassa ağrıya en duyarlı yapı, orta meningeal arterdir. Bu nedenle beyin cerrahları, lokal anestezi altında beyin operasyonları yaparken, bu arterin anesteziye özellikle dikkat ederler.

Intrakraniyal Baş ağrısının Yansıdığı Baş Bölgeleri. Tentoryumun kendi üst yüzeyi de dahil olmak üzere kafatasının tentoryumun üstünde kalan bölgelerindeki ağrı reseptörlerinin uyarılması, beşinci kranyal sinirin serebral parçasında ağrı impulsı doğurur. Böylece başın ön yarısında beşinci kranyal sinirin somatik duysal dalının inerve ettiği yüz alanlarında, Şekil 48-9'da görüldüğü gibi, yansıyan baş ağrısı meydana gelir.

Diğer taraftan, tentoryumun altından gelen ağrı impulsu, merkezi sinir sistemine başlıca glossofaringeal, vagal ve ikinci servikal sinirlerle girer. Bu sinirler aynı zamanda kafatasının üst kısmını, kulakların arkasını ve kısmen alt kısmını da inerve eder. Subtentoryal ağrı uyarınları başın arka kısmına yansıyan "okspital baş ağrısı" oluşturur.

Intrakraniyal Baş ağrısı Tipleri

Menenjit Baş ağrısı. Bunlar içinde en şiddetli baş ağrılarından biri, duranın hassas alanları ve venöz sinüsler etrafındaki hassas bölgeler de dahil olmak üzere bütün meninkslerin iltihaplandığı menenjit hastalığında ortaya çıkar. Böyle şiddetli bir hasar, bütün başa yansıyan aşırı bir ağrıya yol açar.

Serebrospinal Sıvı Basıncının Düşmesine Bağlı Baş ağrısı. Spinal kanaldan 20 mililitre kadar az miktarda bir sıvının

çekilmesi bile, bilhassa hasta ayakta iken, şiddetli intrakraniyal baş ağrısına sebep olur. Bu miktardaki bir sıvının alınması, normalde serebrospinal sıvı içinde yüzen beyin serbestliğini kısmen bozar. Böylece beyin ağırlığı çeşitli dural yüzeyleri gererek veya bükerek baş ağrılarına yol açar.

Migren Baş ağrısı. Migren baş ağrısı, özel tip bir baş ağrısıdır. Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte anormal vasküler bir olaya bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Migren baş ağrısı, bulantı, görme alanının kısmi kaybı, görsel aura ve diğer tip duysal halüsinasyonlar gibi çeşitli prodromal duylarla başlar. Genellikle prodromal semptomlar, ağrının başlamasından 30 dakika ile 1 saat önce başlar. Buna göre migren türü baş ağrısını açıklayabilecek herhangi bir teorisinin, bu prodromal semptomları da açıklayabilmesi gerekir.

Migren baş ağrısına yol açan nedenleri açıklayan teorilerden biri, uzun süren heyecan ve gerginliklerden sonra beyin besleyen arterler dahil, başa ait bazı arterlerin refleks vazospazmıdır. Teorik olarak, vazospazm bazı beyin bölgelerinde iskemi yaratır ve prodromal semptomlardan bu iskemi sorumludur. Daha sonra şiddetli iskemiyin sonucunda vasküler duvarda bazı değişiklikler olur; olasılıkla damar düz kaslarında tükenmeye bağlı olarak tonus kaybolur ve kaslar 24 ila 48 saat boyunca tonusu koruma yeteneğini yitirmiş ve gevşemiş halde kalır. Damarların içindeki kan basıncı bunları genişletir ve şiddetli pulsasyonlar doğurur. Temporal arter gibi bazı ekstrakraniyal arterler de dahil, arter duvarlarının aşırı gerilmesinin migren ağrısının gerçek nedenini oluşturduğu öne sürülmektedir. Migren baş ağrısına yol açan faktörler ile ilgili diğer teoriler arasında, yayılan kortikal depresyon, psikolojik anomaliler ve serebral hücre dışı sıvısında bölgesel olarak aşırı potasyum birikmesine bağlı vazospazmlar sayılabilir.

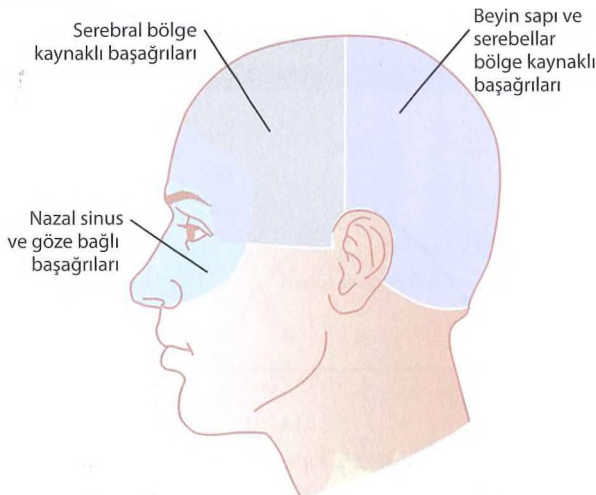
Migren baş ağrısı için genetik bir eğilimden de bahsedilmektedir. Çünkü vakaların yüzde 65 ila 90'ında pozitif bir aile öyküsü rapor edilmiştir. Üstelik migren ağrısı erkeklere oranla kadınlarda iki kat daha sık görülmektedir.

Alkolik Baş ağrısı. Pek çok insan aşırı içki içtikten sonra baş ağrısı deneyimi yaşamıştır. Dokular üzerinde toksik etkili olan alkolün, meninksleri doğrudan irtederek; intrakraniyal bir ağrıya yol açtığı düşünülmektedir. Aşırı alkol alımını takiben gelişen rahatsızlık duygusunda dehidratasyonun da rolü olabilir. Hidrasyon alkolle bağlı gelişen rahatsızlık verici semptomların hafiflemesini sağlamakla birlikte; baş ağrısını ve diğer semptomları tamamen ortadan kaldırmaz.

Ekstrakraniyal Tip Baş ağrısı

Kas Spazmına Bağlı Baş ağrısı. Ruhsal gerginlikler, özellikle kafatası üzerindeki kaslar ve başa bağlanan boyun kasları gibi başa ait pek çok kasta spazmlar oluşturur. Bu spazmların, sıklıkla rastlanan baş ağrısı sebeplerinden biri olduğu söylenmektedir. Gerilmiş baş kaslarından kaynaklanan ağrılar, başın üst bölgelerine yansıyarak intrakraniyal lezyonlarla aynı tipte ağrılara neden olmaktadır.

Nazal ve Yardımcı Nazal Yapıların İritasyonuna Bağlı Baş ağrısı. Burnun ve nazal sinüslerin muköz zarları ağrıya hafifçe duyarlıdır. Ancak, enfeksiyonlar veya nazal yapıların diğer iritasyonları genellikle birleşerek, Şekil 48-9'da gösterildiği gibi gözlerin arkasına veya frontal sinüs enfeksiyonlarında olduğu gibi, başın ve kafatasının frontal yüzeylerine yansıyan baş ağrıları ortaya çıkarır. Ayrıca, maksiller sinüsler gibi daha aşağıdaki sinüslerden kaynaklanan ağrılar da yüzde hissedilebilir.



Şekil 48-9 Farklı nedenlerden kaynaklanan baş ağrısı bölgeleri.

Göz Bozukluklarına Bağlı Başağrısı. Gözün uyum yapmasındaki zorluklar, net görebilmek için kişinin siliyer kaslarının aşırı kasılmasına yol açar. Bu kaslar çok küçük oldukları halde, tonik kasılmalarının retro-orbital başağrılarına neden olduğuna inanılmaktadır. Ayrıca, gözde uyum sağlamak için gösterilen çabalar, çeşitli yüz kasları ve ekstraoküler kaslarda refleks spazma yol açarak, başağrısının olası bir nedeni olabilir.

Gözlerden kaynaklanan ikinci bir tip başağrısı, gözlerin aşırı ışığa özellikle de ultraviyole ışığına maruz kalmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Güneşe veya kaynak makinasının ışığına birkaç saniye bakmak bile, 24 ila 48 saat süren başağrılarına neden olabilir. Başağrısı bazen konjunktivaların "aktinik" iritasyonu (güneşe bağlı fotokimyasal tahriş) sonucunda ortaya çıkabilir ve ağrı, başın yüzeyine veya retro-orbital bölgelere yansır. Hatta kaynak makinasından veya güneşten gelen şiddetli ışığın retinaya odaklanması, retinayı yakabilir ve bu da başağrısına yol açabilir.

Termal Duyular

Termal Reseptörler ve Bunların Uyarılması

İnsanlar *dondurucu soğuktan soğuğa, serinden farksıza, ılıktan sıcağa ve yakıcı sıcağa* kadar değişebilen sıcak ve soğukun farklı derecelendirmelerini algılayabilirler.

Termal derecelenme en az üç tip duysal reseptör ile ayırt edilir: soğuk reseptörleri, sıcaklık reseptörleri ve ağrı reseptörleri. Ağrı reseptörleri sadece aşırı derecede sıcak ve soğuk ile uyarılır. Bu nedenle bu reseptörler, soğuk ve sıcak reseptörleri ile birlikte "dondurucu soğuk" ve "yakıcı sıcak" duyularından sorumludurlar.

Soğuk ve sıcak reseptörleri hemen derinin altında birbirinden farklı noktalar halinde bulunur. Vücudun pek çok bölgesinde soğuk reseptörleri, sıcaklık reseptörlerine göre 3 ila 10 kat daha fazladır. Farklı bölgelerdeki sayıları; dudaklarda santimetre karede 15 ila 25 soğuk noktası, parmak uçlarında santimetre karede 3-5 soğuk noktası ve gövdenin bazı geniş alanlarında santimetre karede 1 soğuk noktası olmak üzere değişiklik gösterir.

Psikolojik testlere göre sıcaklık reseptörlerine ait farklı sinir sonlanmalarının olduğu iyi bilinmesine rağmen; bunlar histolojik olarak tanımlanamamıştır. Bu reseptörlerin serbest sinir uçları olduğu tahmin edilmektedir. Çünkü sıcaklık sinyalleri temel olarak, ancak 0,4 ila 2 m/sn'lik ileti hızına sahip C tipi sinir lifleri ile iletilirler.

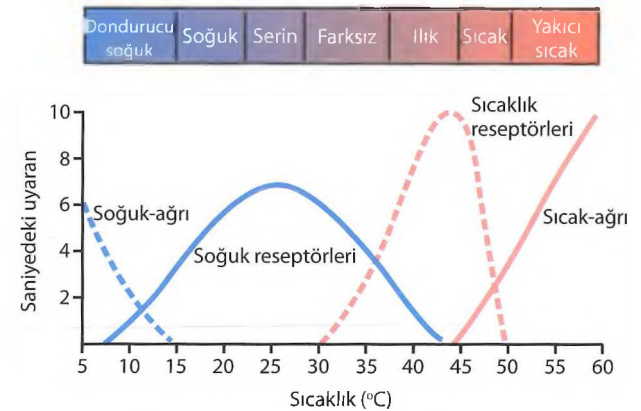
Diğer taraftan ayrı bir soğuk reseptörünün varlığı gösterilmiştir. Bu reseptör, özelleşmiş miyelinli küçük bir Aδ sinir sonlanmasının çok sayıda dallarından oluşur. Bu dalların uçları, bazal epidermal hücrelerin alt yüzlerine doğru uzantılar yapar. Bu reseptörlerden sinyaller, Aδ sinir lifleri ile yaklaşık 20 m/sn hızla iletilir. Bir kısım soğuk duyusunun C tipi liflerle de iletiliyor olması, bazı serbest sinir uçlarının aynı zamanda soğuk reseptörü olarak da işlev gördüğünü düşündürmektedir.

Termal Reseptörlerin Uyarılması. Soğuk, Serin, Farksız, Ilık ve Sıcak Duyuları. Şekil 48-10, farklı sıcaklıkların dört sinir lifinin yanıtlarına olan etkilerini göstermektedir: (1) soğuk ile uyarılan bir ağrı lifi, (2) bir soğuk lifi, (3) bir sıcaklık lifi ve (4) sıcakla uyarılan bir ağrı lifi. Bu liflerin farklı düzeydeki sıcaklıklara farklı cevaplar verdiklerine özellikle dikkat edilmelidir. Örneğin, çok soğuk bölgede (deri neredeyse donma noktasına kadar soğutulsa veya hatta dondurulsa bile, diğer lifler uyarılamaz) sadece soğuk-ağrı lifleri uyarılır. Sıcaklık +10°C ila +15°C'ye yükseldiğinde soğuk-ağrı impulsları kesilir; soğuk reseptörleri 24°C'de en üst düzeyde ve 40°C'de zayıflayacak şekilde, uyarılmaya başlar. 30°C'nin üstünde sıcaklık reseptörleri uyarılmaya başlar, fakat bunlar da 49°C'de söner. Son olarak, 45°C'de sıcak-ağrı reseptörleri uyarılmaya başlar. Bu derecelerde, aşırı sıcaklığın soğuk reseptörlerinde oluşturduğu hasardan dolayı, bazı soğuk lifleri de yeniden aktive olabilir ve uyarı doğurmaya başlar.

Şekil 48-10'dan anlaşılacağı gibi kişi, farklı termal duyuların derecelerini farklı tip sinir sonlanmalarının göreceli uyarılmaları ile tayin edebilir. Yine bu şekilden, niçin aşırı soğuk ve sıcak her ikisinin de ağrılı olduğu ve niçin bu iki duyunun şiddetli olması halinde dondurucu soğuk ve yakıcı sıcaklığın hemen hemen aynı hissi oluşturduğu kolayca anlaşılabilir.

Yükselen ve Düşen Sıcaklığın Uyarıcı Etkileri -Termal Reseptörlerin Adaptasyonu. Bir soğuk reseptörü aniden çok hızlı bir sıcaklık düşüşüne maruz kalırsa, önce kuvvetle uyarılır; fakat bu uyarı ilk birkaç saniye içinde hızla, daha sonraki 30 dakika veya daha uzun bir süre içinde ise daha yavaş olarak zayıflar. Diğer bir deyişle, reseptör büyük ölçüde "adapte" olur; fakat hiçbir zaman %100 adaptasyon meydana gelmez.

Bu nedenle, termal duyuların, o sıcaklığın sabit duruma karşı cevap oluşturabilmelerine ek olarak, *sıcaklık değişikliklerine* karşı da duyarlı oldukları açıktır. Bunun anlamı şudur: deri sıcaklığı aktif olarak düşürüldüğünde kişi, aynı soğuk seviyesinin stabil olarak kaldığı durumdan daha fazla üşür. Tersine sıcaklığın aktif olarak yükseltildiğinde



Şekil 48-10 Bir soğuk-ağrı lifi, bir soğuk lifi, bir sıcaklık lifi ve bir sıcak-ağrı lifinin farklı deri sıcaklıklarındaki deşarj frekansları.

mesi halinde kişi, aynı sıcaklığın sabit kalması halindeki algılamasına oranla daha fazla sıcaklık duyar. Sıcaklık değişikliklerine karşı verilen yanıtlar kişinin sıcak su dolu küvete ilk girişinde hissettiği aşırı sıcak veya ısıtılmış bir odadan dışarıya ilk çıkışta hissettiği aşırı soğuk hissini de açıklamaktadır.

Termal Reseptörlerin Uyarılma Mekanizmaları

Soğuk ve sıcaklık reseptörlerinin kendi metabolik hızlarındaki değişikliklere bağlı olarak uyarıldıkları düşünülmektedir. Bu değişikliklere göre, her 10°C'lik sıcaklık farkı, hücre içi kimyasal reaksiyonların hızını 2 kattan daha fazla etkilemektedir. Diğer bir deyişle termal algılama büyük olasılıkla sıcak ve soğukun sinir uçları üzerine doğrudan fiziksel etkilerinden dolayı değil, sinir uçlarının sıcaklıkla değiştirilen kimyasal uyarılmasına bağlı olarak ortaya çıkar.

Termal Duyuların Uzaysal Eklenmesi. Vücudun herhangi bir bölgesinin yüzeysel alanında soğuk veya sıcak sonlanmaların sayısının az olması nedeniyle, küçük bir bölge uyarıldığında sıcaklık derecesini tayin etmek zordur. Ancak vücut yüzeyinde geniş bir alanın uyarılması halinde bütün bölgeye ait termal sinyaller birbirine eklenir. Örneğin, 0,01°C gibi çok küçük bir sıcaklık değişikliği bile, eğer bu değişiklik vücudun bütün yüzeyini aynı anda etkiliyor ise fark edilir. Diğer taraftan, bunun 100 kat fazlası bir sıcaklık değişikliği yalnız 1 santimetre karelik bir deri yüzeyini etkilediğinde algılanmayabilir.

Termal Sinyallerin Sinir Sisteminde İletimi

Genel olarak termal sinyaller, ağrı sinyalleri ile paralel yollarla taşınır. Omuriliğe girişte sinyaller *Lissauer traktusunda* birkaç segment yukarı veya aşağı ilerler ve sonra dorsal boynuzlarda lamina I, II ve III'de ağrı lifleri ile aynı bölgede sonlanır. Bir veya daha fazla omurilik nöronları ile küçük bağlantılar kurduktan sonra sinyaller uzun termal liflere katılır; çapraz yaparak, karşı tarafın anterolateral duysal yoluna geçer ve üst seviyelere çıkan lifler: (1) beyin sapının retiküler alanlarında, (2) talamusun ventro-bazal kompleksinde sonlanır.

Küçük bir kısım termal sinyal ise ayrıca ventro-bazal kompleksten, serebral somatik duysal kortekse iletilir. Sıklıkla, somatik duysal alan I'de bir nöronun, derinin belirli bir bölgesindeki soğuk veya sıcak duyusunun algılanmasından doğrudan sorumlu olduğu, mikroelettrot

çalışmaları aracılığı ile saptanmıştır. Buna rağmen insanlarda postsentral girusun çıkarılması, sıcaklık derecelerini ayırt etme yeteneğini azaltmakta, ancak tamamen ortadan kaldırmamaktadır.

Kaynaklar

- Almeida TF, Roizenblatt S, Tufik S: Afferent pain pathways: a neuroanatomical review, *Brain Res* 1000:40, 2004.
- Ballantyne JC, Mao J: Opioid therapy for chronic pain, *N Engl J Med* 349:1943, 2003.
- Bandell M, Macpherson LJ, Patapoutian A: From chills to chilis: mechanisms for thermosensation and chemesthesis via thermoTRPs, *Curr Opin Neurobiol* 17:490, 2007.
- Benarroch EE: Descending monoaminergic pain modulation: bidirectional control and clinical relevance, *Neurology* 71:217, 2008.
- Bingel U, Tracey I: Imaging CNS modulation of pain in humans, *Physiology (Bethesda)* 23:371, 2008.
- Borsook D, Becerra L: Pain imaging: future applications to integrative clinical and basic neurobiology, *Adv Drug Deliv Rev* 55:967, 2003.
- Bromm B: Brain images of pain, *News Physiol Sci* 16:244, 2001.
- Franks NP: General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal, *Nat Rev Neurosci* 9:370, 2008.
- Gebhart GF: Descending modulation of pain, *Neurosci Biobehav Rev* 27:729, 2004.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of Neural Science*, ed 4, New York, 2000, McGraw-Hill.
- Lumpkin EA, Caterina MJ: Mechanisms of sensory transduction in the skin, *Nature* 445:858, 2007.
- McKemy DD: Temperature sensing across species, *Pflugers Arch* 454:777, 2007.
- Mendell JR, Sahenk Z: Clinical practice: painful sensory neuropathy, *N Engl J Med* 348:1243, 2003.
- Milligan ED, Watkins LR: Pathological and protective roles of glia in chronic pain, *Nat Rev Neurosci* 10:23, 2009.
- Montell C: Thermosensation: hot findings make TRPNs very cool, *Curr Biol* 13:R476, 2003.
- Sanchez-del-Rio M, Reuter U: Migraine aura: new information on underlying mechanisms, *Curr Opin Neurol* 17:289, 2004.
- Sandkühler J: Models and mechanisms of hyperalgesia and allodynia, *Physiol Rev* 89:707, 2009.
- Schaible HG, Ebersberger A, Von Banchet GS: Mechanisms of pain in arthritis, *Ann N Y Acad Sci* 966:343, 2002.
- Schepers RJ, Ringkamp M: Thermoreceptors and thermosensitive afferents, *Neurosci Biobehav Rev* 33:205, 2009.
- Silberstein SD: Recent developments in migraine, *Lancet* 372:1369, 2008.
- Steln BE, Stanford TR: Multisensory integration: current issues from the perspective of the single neuron, *Nat Rev Neurosci* 9:255, 2008.
- Watkins LR, Maier SF: Beyond neurons: evidence that immune and glial cells contribute to pathological pain states, *Physiol Rev* 82:981, 2002.
- White FA, Jung H, Miller RJ: Chemokines and the pathophysiology of neuropathic pain, *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:20151, 2007.
- Zubrzycka M, Janecka A: Substance P: transmitter of nociception (minireview), *Endocr Regul* 34:195, 2000.

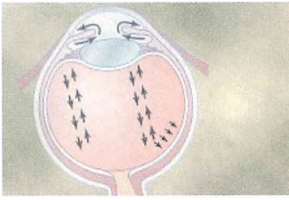


ÜNİTE

Sinir Sistemi: B. Özel Duyular

- 49. Göz: I. Görme Optiğı
- 50. Göz: II. Retinanın Reseptör ve Sinirsel İşlevi
- 51. Göz: III. Görmenin Merkezi Nörofizyolojisi
- 52. İşitme Duyusu
- 53. Kimyasal Duyular - Tat ve Koku

Göz: I. Görme Optiği



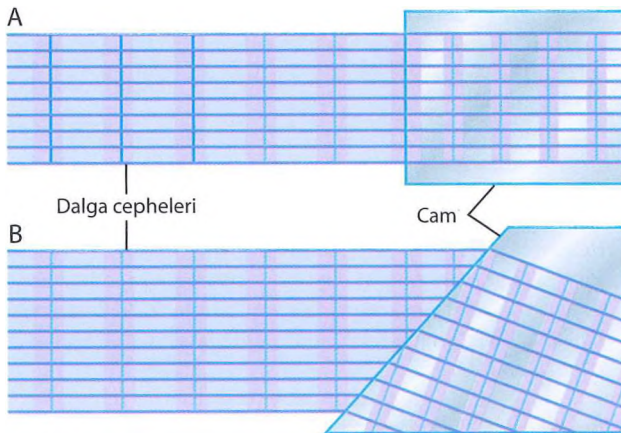
Optiğin Fiziksel İlkeleri

Gözün optik sistemini anlayabilmek için öğrencinin öncelikle ışık kırılması, odaklama ve odak derinliği gibi optiğin temel kavramlarını bilmesi gereklidir. Bu bölümde öncelikle bu fiziksel ilkeler genel olarak özetlenecek, daha sonra göz optiği tartışılacaktır.

Işığın Kırılması

Saydam Bir Cismin Kırma İndeksi. Işık ışınları havada yaklaşık 300.000 km/sn hızla ilerlerken, katı ve sıvı saydam maddeler içinde çok daha düşük hızla ilerlerler. Saydam bir cismin kırma indeksi, ışığın havadaki hızının cisim içindeki hızına oranıdır. Havanın kendi kırma indeksi 1'dir. Dolayısıyla, eğer ışık belirli tipteki bir cam içinde 200.000 km/sn hızla ilerliyorsa, bu camın kırma indeksi 300.000 bölü 200.000 yani 1,5 olarak hesaplanır.

Birbirinden Farklı Kırma İndekslerine Sahip İki Ortam Arasındaki Geçiş Yüzeyinde Işık Işınlarının Kırılması. Işık ışınları bir demet şeklinde ilerlerken (Şekil 49-1A'da gösterildiği gibi) bu demet ile dik açı oluşturan bir yüzeye çarparlarsa,



Şekil 49-1 Işık ışınlarının (A) ışınlara dik durumdaki ve (B) açı oluşturan cam yüzeylerine girmesi. Bu şekil, ışık dalgalarının aralarındaki uzaklığın cama girdikten sonra havadaki üçte ikisine kadar azaldığını göstermektedir. Aynı zamanda açılı bir cam yüzeye giren ışık ışınlarının büküldüğü görülmektedir.

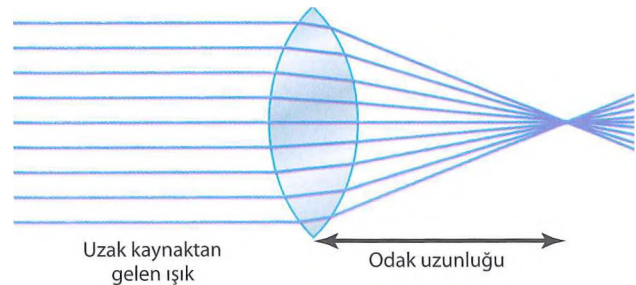
ışınlar yönlerinde herhangi bir sapma olmaksızın ikinci ortama girerler. Oluşan tek etki, ışığın hızında azalma ve şekilde dalga cepheleri arasındaki uzaklıkların kısalması ile gösterilmiş olan dalga boyundaki kısalmadır.

Şekil 49-1B'de gösterildiği gibi, eğer ışık ışınları açılı bir geçiş yüzeyinden geçerse, iki ortamın kırma indeksleri birbirinden farklı ise ışınlar bükülürler. Şekilde çizilmiş olan ışık ışınları, kırma indeksi 1,00 olan havadan kırma indeksi 1,50 olan bir cam bloğa girmektedir. Işık demeti açılı geçiş yüzeyine ilk çarptığında demetin alt kenarı, üst kenardan önce cama girer. Demetin cama giren alt kısmında bulunan dalga cepheleri 200.000 km/sn hızda ilerlerken, üst kısmında bulunan dalga cepheleri 300.000 km/sn hızla ilerlemeye devam eder. Bu durum, dalga cephesinin üst kısmının alt kısım üzerine doğru hareket etmesine neden olur ve dalga cephesi dikey durumunu kaybederek sağa doğru açılır. *Hareket eden ışığın yönü daima dalga cephesine dik olacağından*, ışık demeti de aşağı doğru bükülmüş olur.

Işık ışınlarının açılı bir geçiş yüzeyindeki bu bükülmesi kırılma (refraksiyon) olarak adlandırılır. Kırılmanın derecesinin (1) iki saydam ortamın kırma indekslerinin oranına ve (2) geçiş yüzeyi ile dalga cephesinin arasındaki eğimin açısına bağlı olarak arttığına dikkat ediniz.

Kırma İlkelerinin Merceklere Uygulanması

Dış Bükey (Konveks) Mercekler Işık Işınlarını Odaklar. Şekil 49-2 paralel ışık ışınlarının dış bükey bir merceğe girişini göstermektedir. Merceğin merkezinden geçen ışınlar merceğin yüzeyine tam olarak dik açı ile çarptıklarından dolayı kırılmaya uğramadan mercekten geçerler. Buna karşın, merceğin her iki ucuna doğru ilerledikçe ışık ışınları giderek artan açılı bir geçiş



Şekil 49-2 Işık ışınlarının dışbükey (konveks) bir küresel merceğin her iki yüzeyinde bükülmesi. Şekil, paralel ışık ışınlarının bir odak noktasında odaklandığını göstermektedir.

yüzeyine çarparlar. Dış taraftaki ışınların giderek daha çok merkeze doğru büküldüğü bu duruma *yakınsama* (*konverjans*) adı verilir. Bükülmenin yarısı ışın merceğe girerken, yarısı da merceği diğer yüzeyinden terk ederken gerçekleşir. Mercek tam olarak uygun eğime sahip ise paralel ışınlar merceğin her bir parçasından geçerek yeterli bir şekilde kırılacak ve *odak noktası* olarak adlandırılan tek bir noktadan geçecektir.

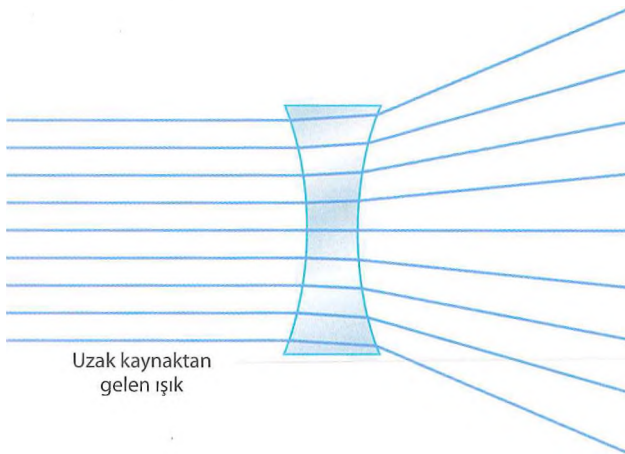
İç Bükey (Konkav) Mercekler Işık Işınlarını İraksarlar (Diverjans). Şekil 49-3 iç bükey bir merceğin paralel ışık ışınları üzerine etkisini göstermektedir. Merceğin merkezine giren ışınlar, ışık demeti ile dik açı oluşturan bir yüzeye çarparlar ve bu nedenle kırılmaya uğramazlar. Merceğin kenarındaki ışınlar, merkeze gelen ışınlardan önce merceğe girer. Bu durum dış bükey mercekte meydana gelen etkinin tersidir ve çevredeki ışık ışınlarının merkezdeki ışınlardan *ıraksamasına* neden olur. Dolayısıyla, dış bükey mercek ışık ışınlarını *yakınsarken* iç bükey mercek ışık ışınlarını *ıraksar*.

Silindirik Mercekler Işık Işınlarını Sadece Bir Düzlemde Bükerek-Küresel Merceklerle Karşılaştırma. Şekil 49-4 hem dış bükey bir *küresel* merceği, hem de dış bükey bir *silindirik* merceği göstermektedir. Silindirel merceklerin ışık ışınlarını merceğin iki yanından bükülmeye uğrattığına, buna karşın üst ve alt uçlarından bükülmeye uğratmadığına dikkat ediniz. Bu durumda bükülme bir düzlemde meydana gelirken diğerinde olmaz. Böylece paralel ışık ışınları bir *odak çizgisine* doğru bükülürler. Bunun tersine, küresel merceklerden geçen ışınlar merceğin (her iki düzlemde) tüm kenarlarından kırılmaya uğradıklarından merkezdeki ışına doğru toplanarak bir *odak noktasına* gelirler.

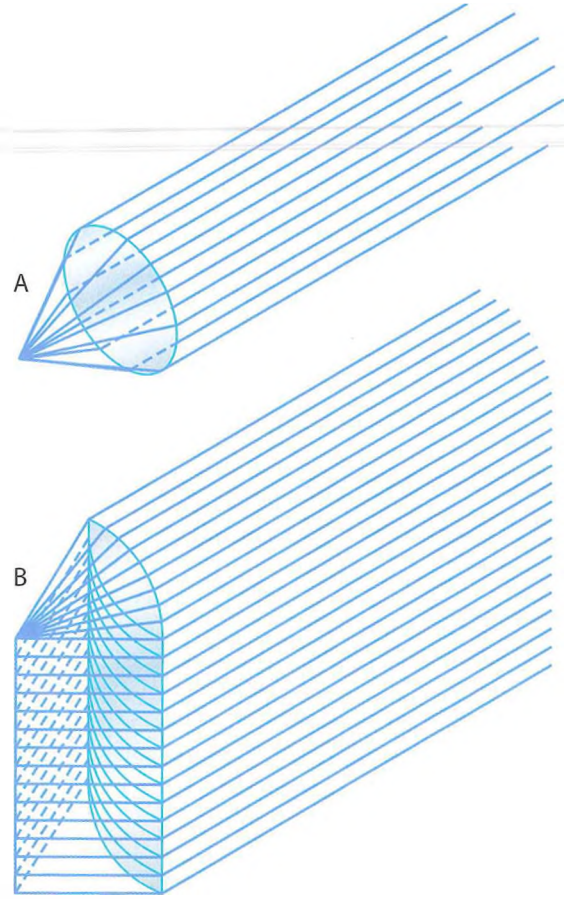
Silindirik merceğin işlevi su dolu bir deney tüpü ile gösterilebilir. Test tüpü güneş ışığı demeti altında tutulur ve diğer tarafından bir kağıt parçası tüpe doğru yaklaştırılacak olursa, belli bir uzaklıkta ışık ışınlarının bir *odak çizgisine* geldiği görülecektir. Küresel merceğin işlevi ise sıradan bir büyüteç ile gösterilebilir. Böyle bir mercek güneş ışığı demeti altında tutulur ve diğer tarafından bir kağıt parçası merceğe doğru yaklaştırılacak olursa, ışık ışınları uygun bir uzaklıkta, ortak bir odak noktasına yönlenecektir.

İç bükey silindirik mercekler ışık ışınlarını sadece bir düzlemde *ıraksarken*, benzer biçimde dış bükey silindirel mercekler de ışık ışınlarını sadece bir düzlemde *yakınsar*.

İki Silindirik Merceğin Birbirine Dik Şekilde Birlikte Kullanılması Bir Küresel Merceğe Eşdeğerdur. Şekil 49-5B birbiri ile dik açılarda yerleştirilmiş iki silindirik merceği gös-



Şekil 49-3 Işık ışınlarının içbükey (konkav) bir küresel merceğin her iki yüzeyinde bükülmesi. Şekil, paralel ışık ışınlarının *ıraksadığını* (*diverjans*) göstermektedir.



Şekil 49-4 A, Paralel ışık ışınlarının dışbükey (konveks) küresel bir mercek tarafından bir noktada odaklanması. B, Paralel ışık ışınlarının dışbükey (konveks) silindirik bir mercek tarafından bir çizgide odaklanması.

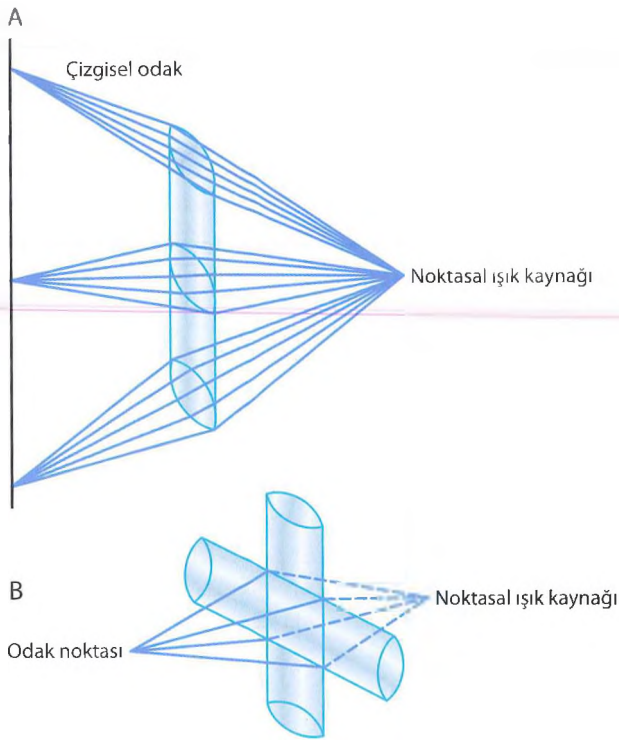
termektedir. Dikey durumdaki silindirik mercek, merceğin iki yanından geçen ışık ışınlarını yakınsarken, yatay durumdaki silindirel mercek üst ve alt kısımdaki ışınları yakınsar. Böylece tüm ışınlar tek bir odak noktasına toplanır. Başka bir deyişle, *dik açı ile birbirine çapraz durumda yerleştirilmiş iki silindirik mercek, aynı kırma gücüne sahip bir küresel mercek ile aynı işlevi yapar.*

Bir Merceğin Odak Uzunluğu

Dış bükey bir merceğin *paralel* ışınları topladığı ortak noktanın merceğe olan uzaklığı, *merceğin odak uzunluğu* olarak adlandırılır. Şekil 49-6'nın üst kısmındaki çizim paralel ışık ışınlarının odaklanmasını göstermektedir.

Ortadaki çizimde ışık kaynağı merceğin kendisinden çok uzakta olmadığı için, dış bükey merceğe giren ışınlar paralel olarak değil, *ıraksayarak* merceğe ulaşmaktadır. Bu ışınlar kaynak noktasından uzaklaşarak ilerlediği için, çizimde de görülebileceği gibi paralel ışınlarla aynı uzaklığa odaklanmazlar. Başka bir deyişle, dış bükey bir merceğe ıraksayarak giren ışık ışınlarının merceğin diğer tarafında odaklanacağı uzaklık, merceğin paralel ışınlar için odak uzunluğundan daha uzun olacaktır.

Şekil 49-6'nın en alt çiziminde ise ıraksayan ışık ışınlarının şekildedeki diğer iki mercekten çok daha büyük eğime sahip bir merceğe girdiği görülmektedir. Bu çizimdeki ışık ışınlarının odaklandığı nokta, en üstteki çizimde daha az eğimli merceğe paralel olarak giren ışınların odaklandığı nokta ile tam olarak aynı uzaklıktadır. Bu da göstermektedir ki hem

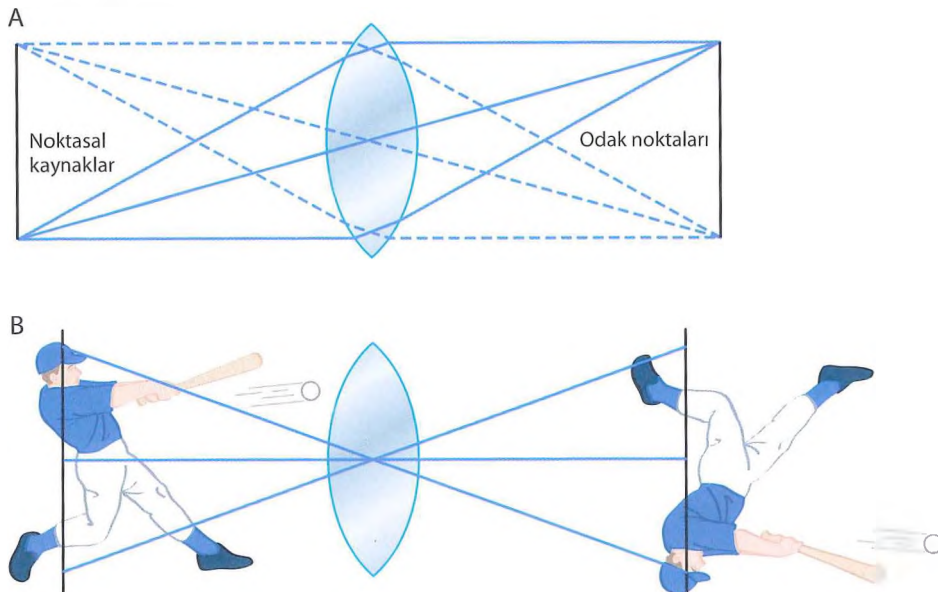


Şekil 49-5 A, Noktasal bir kaynaktan gelen ışığın silindrisel bir mercek tarafından çizgi üzerinde odaklanması. B, İki silindrisel mercek birbirine dik açılarda yerleştirildiğinde, merceklerden birinin ışık ışınlarını bir düzlemde, diğerinin ise buna dik olan düzlemde yakınsayacağı görülmektedir. Bu iki mercek birleştirildiğinde, tek bir küresel dış bükey merceğin sağlayacağı odak noktasına sahip olurlar.

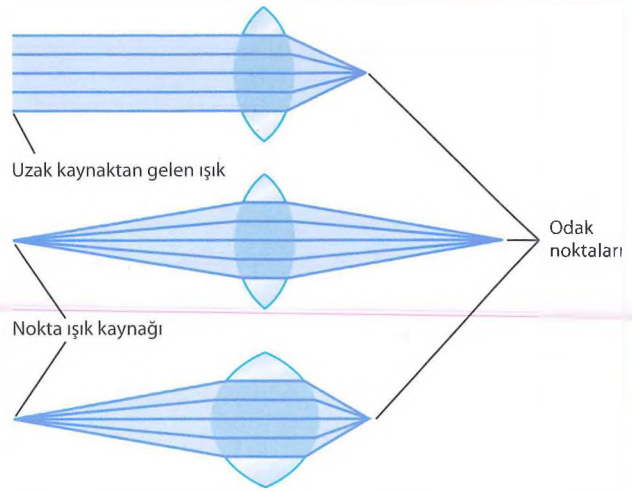
paralel hem de iraksayan ışınlar, merceğin eğimini değiştirmesi sayesinde aynı uzaklıkta odaklanabilirler.

Merceğin odak uzunluğunun, noktasal ışık kaynağının uzaklığı ve odak mesafesi ile ilişkisi aşağıdaki formül ile ifade edilir:

$$\frac{1}{f} = \frac{1}{a} + \frac{1}{b}$$



Şekil 49-7 A, İki nokta ışık kaynakları merceğin diğer tarafında iki ayrı noktada odaklanırlar. B, Dışbükey silindirik bir mercek tarafından görüntünün oluşturulması.



Şekil 49-6 Bu şeklin üst kısmında yer alan iki merceğin odak uzunlukları aynıdır, ancak üstteki merceğe giren ışınlar paralel, ortadaki merceğe giren ışınlar ise saçılan özelliktedir. Paralel ışınlarla saçılan ışınların odak uzunluğunu nasıl değiştirdiği görülmektedir. En alttaki mercek ise diğer ikisinden çok daha fazla kırma gücüne (çok daha kısa odak uzunluğuna) sahiptir. Bu da göstermektedir ki, merceğin gücü arttıkça odak uzunluğu kısalır.

Formüldeki f , merceğin paralel ışınlar için odak uzunluğunu, a ; noktasal ışık kaynağının merceğe uzaklığını, b ; merceğin diğer tarafındaki odak uzunluğunu ifade eder.

Dış Bükey (Konveks) Bir Mercek ile Görüntü Oluşumu

Şekil 49-7A'da, dış bükey bir mercek ile sol taraftaki iki noktasal ışık kaynağı gösterilmektedir. Dış bükey merceğin merkezinden geçen ışınlar her iki yönde kırılmaya uğramadığından, ışık kaynağının her bir noktasından çıkan ışınların merceğin diğer tarafında, *kaynak nokta ve merceğin merkezi ile aynı hat üzerinde bulunan* bir odak noktasına geldiği gösterilmiştir.

Merceğin önündeki herhangi bir nesne, gerçekte ışığın noktasal kaynaklarının bir birleşimidir. Bu noktalardan bazı-

ları çok parlak, bazıları çok zayıf ve renkleri de birbirinden farklıdır. Nesne üzerindeki ışığın her bir noktasal kaynağı merceğin diğer tarafında mercek merkezi ile aynı hat üzerindeki farklı noktalar üzerinde odaklanır. Eğer merceğin odak uzunluğuna beyaz bir kağıt yerleştirilecek olursa, nesnenin görüntüsü Şekil 49-7B'de gösterildiği gibi görülebilir. Bununla birlikte, bu görüntü gerçek nesneye göre baş aşağı ve sağ ve sol yanları yer değiştirmiş durumda olacaktır. Bu yöntem, fotoğraf makinelerinde görüntüyü film üzerine odaklamak için kullanılan yöntemidir.

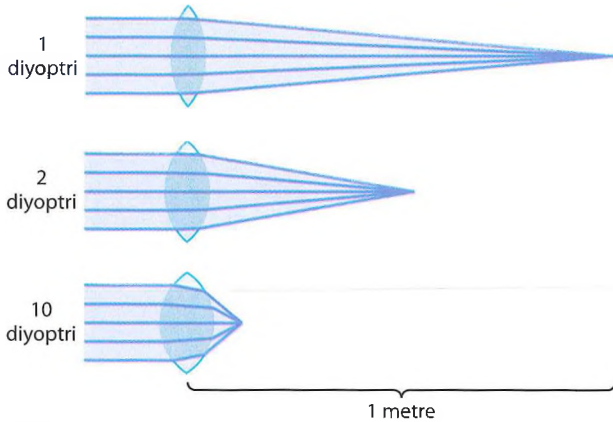
Merceğin Kıırma Gücünün Ölçülmesi-“Diyoptri”

Bir mercek ışık ışınlarını ne kadar çok bükülmeye uğratiyorsa “kıırma gücü” o kadar fazladır. Bu kıırma gücü *diyoptri* terimi ile ifade edilir. Bir dış büküyen merceğin diyoptri cinsinden kıırma gücü, 1 metrenin merceğin odak uzunluğuna bölünmesi ile bulunur. Böylece Şekil 49-8'de gösterildiği gibi, paralel ışık ışınlarını merceğin 1 metre ilerisindeki bir odak noktasına yakınsayan bir küresel merceğin kıırma gücü +1 diyoptridir. Eğer bir mercek paralel ışık ışınlarını +1 diyoptrilik bir merceğin büküldüğünün iki katı kadar bükabiliyorsa, bu merceğin kıırma gücü +2 diyoptridir ve ışık ışınları merceğin 0,5 metre ilerisindeki bir odak noktasında toplanırlar. Paralel ışık ışınlarını mercekten sadece 10 santimetre (0,10 metre) uzaklıktaki bir odak noktasında yakınsayabilen bir merceğin kıırma gücü +10 diyoptridir.

İç büküyen mercekler ışık ışınlarını bir noktaya toplamak yerine ıraksadıkları için, kıırma güçleri merceğin ötesindeki bir odak noktasına göre tanımlanamaz. Bununla birlikte eğer iç büküyen bir mercek, 1 diyoptrilik dış büküyen bir merceğin yakınsadığı ışık ışınlarını aynı oranda ıraksıyor ise -1 diyoptri kıırma gücüne sahip kabul edilir. Benzer şekilde, ışınları +10 diyoptrilik bir merceğin yakınsadığı kadar ıraksayabilen bir iç büküyen mercek -10 diyoptri gücünde kabul edilir.

İç büküyen mercekler, dış büküyen merceklerin kıırma gücünü “nötralize” eder, yani ortadan kaldırılır. Böylece, 1 diyoptrilik dış büküyen merceğin hemen önünde 1 diyoptrilik iç büküyen bir mercek yerleştirilmesi sıfır kıırma gücüne sahip bir mercek sisteminin oluşmasına neden olur.

Silindirik merceklerin gücü, küresel merceklerin gücünün hesaplandığı yöntemle hesaplanır, ancak silindirik merceğin gücüne ilave olarak merceğin *ekseni* belirtilmelidir. Silindirik bir mercek paralel ışık ışınlarını mercekten 1 metre uzaklıktaki bir çizgiye odaklıyorsa +1 diyoptrilik bir güce sahiptir. Buna karşın iç büküyen tipte bir silindirik mercek ışık ışınlarını +1 diyoptrilik bir silindirik merceğin *yakınsadığı* ölçüde *ıraksıyor* ise, -1 diyoptri güçtedir. Odak çizgisi yatay ise eksen 0 derece, dikey ise 90 derecedir.



Şekil 49-8 Mercek gücünün odak uzunluğuna etkisi.

Gözün Optiği

Bir Fotoğraf Makinesi Olarak Göz

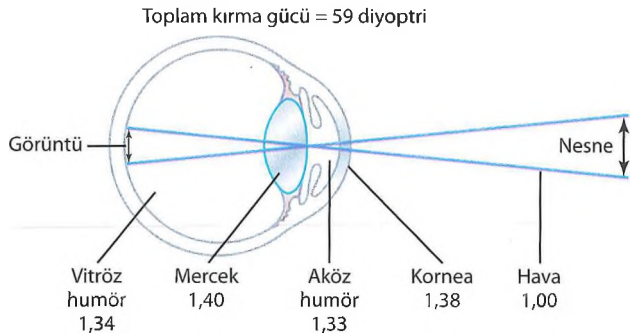
Şekil 49-9'da gösterildiği gibi, göz optik olarak sıradan bir fotoğraf makinesi ile eşdeğerdir. Bir mercek sistemi, değişebilen bir açıklığı (pupilla) ve filme karşılık gelen bir retinası vardır. Gözün mercek sistemi dört kırıcı ara yüzeyden oluşmaktadır: (1) Hava ile korneanın ön yüzeyi arasındaki geçiş yüzeyi, (2) korneanın arka yüzeyi ile aköz humör arasındaki geçiş yüzeyi, (3) aköz humör ile göz merceğinin ön yüzü arasındaki geçiş yüzeyi ve (4) merceğin arka yüzü ile vitröz humör arasındaki geçiş yüzeyi. Bu ortamların her birinin kendi kıırma indeksleri şöyledir: Hava 1; kornea 1,38; aköz humör 1,33; şeffaf mercek (ortalama) 1,40; vitröz humör 1,34.

Gözün Tüm Kırıcı Yüzeylerinin Tek Bir Mercek Olarak Değerlendirilmesi-İndirgenmiş Göz.

Gözün tüm kırıcı yüzeyleri cebirsel olarak toplanır ve tek bir mercek gibi kabul edilirse, normal bir gözün optiği basitleştirilerek şematik olarak “indirgenmiş göz” olarak gösterilebilir. Bu yöntem basit hesaplamalar için yararlıdır. Merceği uzak görüş için uyum sağlamış bir indirgenmiş gözde, retinanın 17 milimetre önünde 59 diyoptri kıırma gücüne sahip tek bir kırıcı yüzey olduğu kabul edilir.

Gözün 59 diyoptrilik kıırma gücünün yaklaşık üçte ikisi (göz merceği *değil*) korneanın ön yüzeyi tarafından sağlanır. Bunun temel nedeni, korneanın kıırma indeksinin havanınkinden belirgin biçimde farklı olması, buna karşın göz merceğinin kıırma indeksinin aköz humör ve vitröz humörden belirgin biçimde farklı olmamasıdır.

Gözün içinde bulunan ve her iki tarafında sıvılarla çevrelenmiş olan merceğin toplam kıırma gücü sadece 20 diyoptri civarındadır ki, bu da gözün toplam kıırma gücünün yaklaşık üçte birini oluşturur. Ancak, göz merceğinin asıl önemi, beyinden gelen sinir sinyallerine yanıt olarak “akomodasyon” (uyum) sağlayarak *eğimini belirgin biçimde arttırabilmesidir*. Bu konu bölüm içinde daha ilerde tartışılacaktır.



Şekil 49-9 Bir fotoğraf makinesi olarak göz. Rakamlar kırıcılık indekslerini ifade etmektedir.

Retinada Görüntü Oluşumu. Cam bir merceğin kağıt üzerine bir görüntüyü odaklayabilmesi gibi, gözün mercek sistemi de görüntüyü retina üzerine odaklayabilir. Bu görüntü nesneye göre baş aşağı ve sağ ile solu yer değiştirmiştir. Bununla birlikte, beynimiz baş aşağı bir görüntüyü normal olarak değerlendirmek için eğitildiğinden, retinadaki baş aşağı pozisyona rağmen biz bu nesneleri normal olarak algılarız.

“Akomodasyon” (Uyum) Mekanizması

Çocuklarda göz merceğinin kırma gücü istemli olarak 20 diyoptriden 34 diyoptriye çıkabilir ki, bu da 14 diyoptrilik bir akomodasyona karşılık gelir. Bunu sağlamak için göz merceği hafifçe dış bükey olan şeklini çok daha fazla dış bükey duruma getirir (kalınlaşır). Bunun mekanizması aşağıda anlatılmaktadır.

Genç bir kişide göz merceği esnek ve proteinsi yapıda saydam bir sıvı ile dolu olan güçlü elastik bir kapsülden oluşur. Mercek, kapsülü üzerine hiç bir gerim uygulanmadan gevşek bir konumdayken, mercek kapsülünün elastik çekme gücüne bağlı olarak küresel bir biçim alma eğilimindedir. Ancak Şekil 49-10'da da görüldüğü gibi, merceğin çevresinde ışınsal (radyal) biçimde yerleşmiş olan yaklaşık 70 adet *asıcı bağ* merceğin kenarlarını göz küresinin dış halkasına doğru çeker. Bu ligamentler koroid tabaka ve retinanın ön sınırı ile bağlantılı olduğundan sürekli bir gerime sahiptir. Ligamentler üzerindeki gerim normal koşullarda merceğin göreceli olarak yassı konumda kalmasına neden olur.

Bununla birlikte, mercek ligamentlerinin göz küresi ile yan bağlantılarını oluşturan *silyer kas*, *meridyen şeklindeki kaslar* ve *dairesel (sirküler) kaslar* olmak üzere iki tür kastan oluşur. Meridyen şeklindeki kas lifleri asıcı ligamentlerin perifer kısımlarından kornea-sklera birleşmesine doğru uzanır. Bu kas lifleri kasıldığı zaman mercek ligamentlerinin *perifer kısımlarını* medyal yönde korne-

anın kenarlarına doğru çeker ve bu şekilde ligamentlerin mercek üzerinde yaptığı gerimi azaltır. Sirküler kas lifleri ligamentlerin her tarafını saracak şekilde düzenlenmiştir ve kasıldıkları zaman sfinkter benzeri bir etki ile ligamentlerin tutunduğu dairenin çapını küçültür ve bu durum da ligamentlerin mercek kapsülünü daha az çekmesine neden olur.

Böylelikle silyer kasın içindeki her iki düz kas grubunun da kasılması, mercek kapsülünü tutan ligamentlerin gevşemesine ve mercek kapsülünün doğal elastik yapısından dolayı bir balon gibi daha küresel bir biçim almasına neden olur.

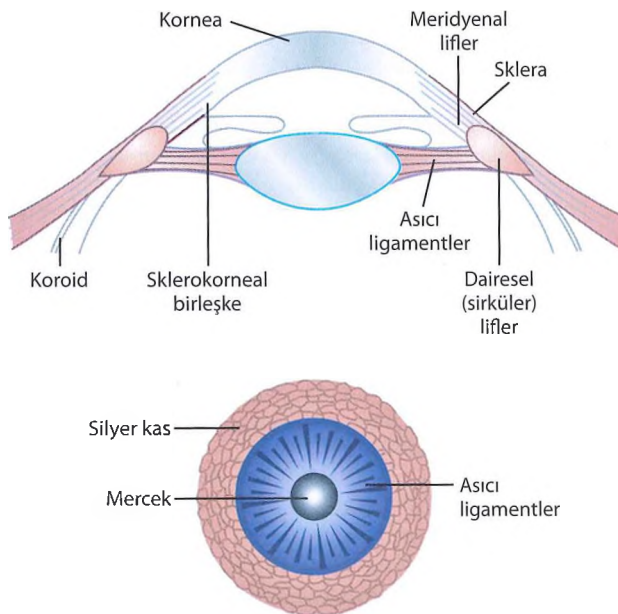
Akomodasyon Parasempatik Sinirler Tarafından Kontrol Edilir. Silyer kas hemen tümüyle parasempatik sinir sinyalleri tarafından kontrol edilir. Bu sinyaller Bölüm 51'de anlatıldığı gibi beyin sapındaki üçüncü sinir çekirdeğinden, üçüncü kraniyal sinir (kafa çifti) aracılığıyla göze ulaştırılır. Parasempatik sinirlerin uyarılması silyer kasın her iki grubundaki liflerin kasılmasına ve mercek ligamentlerinin gevşemesine, böylece merceğin daha kalın bir biçime gelerek kırma gücünü arttırmasına neden olur. Bu artmış kırma gücü sayesinde, zayıf kırma gücü alanında kalan daha yakındaki nesneler de odaklanabilir. Uzaktaki bir nesne göze doğru yaklaştıkça, bu nesneyi sürekli olarak odaklayabilmek için silyer kasa etki eden parasempatik uyarıların miktarı da giderek artmalıdır. (Sempatik uyarı silyer kasın gevşemesinde ilave bir etkiye sahiptir, ancak bu etki o kadar zayıftır ki, normal akomodasyon mekanizmasında hemen hiç rolü yoktur. Bu etkinin nörolojik temeli Bölüm 51'de tartışılmıştır.)

Mercek Tarafından Akomodasyon Yapılamaması-Presbiyopi. Bir kişi yaşlandıkça, kısmen mercekteki proteinlerin denatürasyonundan dolayı, göz merceği genişler ve kalınlaşırken esnekliği de azalır. Merceğin şekil değiştirme yeteneği yaş ile azalır. Çocuklukta 14 diyoptri olan merceğin akomodasyon gücü kişi 45 ila 50 yaşlarına geldiğinde 2 diyoptriye, 70 yaşlarında ise 0 diyoptriye kadar düşer. Bundan sonra, mercek hemen tamamen akomodasyon yapamaz bir durumda kalır ve bu durum “presbiyopi” olarak adlandırılır.

Bir kişi presbiyopi konumuna ulaştıktan sonra, her bir gözü neredeyse sabit bir uzaklığa kalıcı olarak odaklanır ve bu uzaklık her kişinin gözünün fiziksel özelliklerine göre değişir. Bu göz bir daha yakın ve uzak görüş için akomodasyon yapamaz. Hem yakın hem de uzak mesafeleri net olarak görebilmek için yaşı ilerleyen kişilerin üst kısmı uzak görüş, alt kısmı ise yakın görüş (örneğin, okuma) için odaklamaya uygun bifokal mercekler kullanmaları gerekir.

Pupilla Çapı

İrisin en önemli işlevi karanlıkta göze giren ışık miktarını arttırmak, gün ışığında ise göze giren ışık miktarını azaltmaktır. Bu mekanizmayı kontrol eden refleksler Bölüm 51'de gözün nörolojisi konusunda tartışılmıştır.



Şekil 49-10 Akomodasyon mekanizması (odaklama).

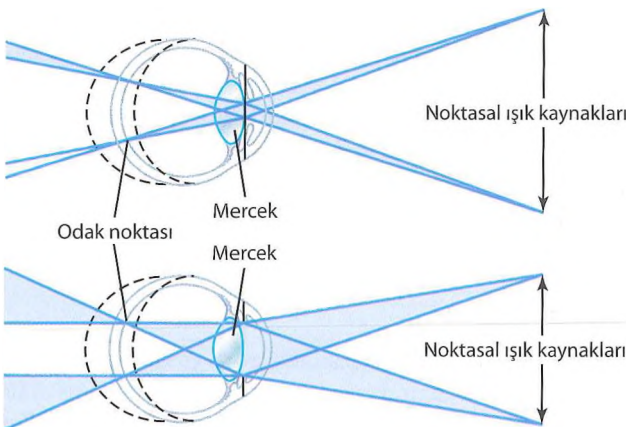
Göze pupilla aracılığıyla giren ışığın miktarı pupilla'nın *alanı* veya *çapının karesi* ile orantılıdır. İnsan gözünün pupilla çapı 1,5 milimetre kadar küçük veya 8 milimetre kadar büyük olabilir. Pupilla açıklığındaki bu değişimin sonucu olarak göze giren ışık miktarı da 30 kat değişebilir.

Pupilla Çapının Azalması İle Mercek Sisteminin "Odak Derinliği" Artar. Şekil 49-11 pupilla açıklıklarının değişikliği dışında, tamamen aynı olan iki gözü göstermektedir. Üstteki gözde pupilla açıklığı daha küçük, alttaki gözde ise daha büyüktür. Bu iki gözün her birinin önünde pupilla açıklığından geçerek retinada odaklanan iki küçük noktasal ışık kaynağı bulunmaktadır. Sonuç olarak, normal şartlarda her iki gözde de retina iki ışık noktasını tam netlikte görmektedir. Bununla birlikte çizimlerde de görüleceği gibi, retina öne veya arkaya odak dışı bir konuma hareket etmiş ise, üstteki gözde her bir noktanın boyutları fazla değişmezken alttaki gözde her bir noktanın boyutları önemli ölçüde büyüyerek birer "bulanık daire" haline gelecektir. Bu durumun bir başka ifadesi, üstteki mercek sisteminin alttakine göre daha büyük bir *odak derinliğine* sahip olmasıdır. Bir mercek sistemi büyük odak derinliğine sahipse, retina önemli ölçüde yer değiştirirse veya merceğin gücü normalden önemli ölçüde sapsa bile görüntü netliği neredeyse hiç bozulmazken, mercek sistemi "sığ" bir derinliğe sahip ise retinanın odak düzleminde hafifçe kayması bile belirgin biçimde bulanık görüğe neden olur.

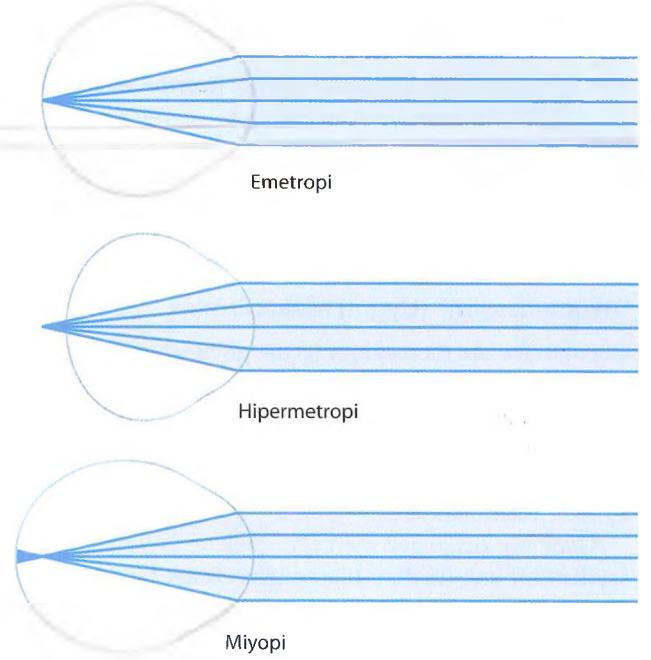
Olası en büyük odak derinliği, pupillanın en küçük olduğu durumdur. Bunun nedeni, çok küçük bir pupilla açıklığında bütün ışınların merceğin merkezinden geçmesi ve en merkezdeki ışınların daha önce açıklandığı gibi daima odakta olmasıdır.

Kırma Kusurları

Emetropi (Normal Görüş). Şekil 49-12'de gösterildiği gibi, *uzak bir nesneden gelen paralel ışık ışınları silyer kas tamamen gevşek durumdayken* retina üzerinde odaklanabiliyorsa



Şekil 49-11 Küçük (üstte) ve büyük (altta) pupilla açıklıklarının "odak derinliği" etkisi.



Şekil 49-12 Paralel ışık ışınları emetrop gözde retinada odaklanırken, hipermetrop gözde retinanın arkasında, miyop gözde ise retinanın önünde odaklanır.

göz normal veya "emetrop" olarak kabul edilir. Bunun anlamı, emetropik gözün silyer kas gevşek durumdayken tüm uzak nesneleri net olarak görmesidir. Buna karşın, daha yakın bir alandaki nesneyi odaklamak için gözün silyer kası kasılarak uygun derecelerde akomodasyon sağlamalıdır.

Hipermetropi (Hiperopi/Uzak Görüşlülük). "Uzak görüşlülük" olarak da adlandırılan hipermetropi genellikle göz küresinin kısa olmasına veya nadiren de mercek sisteminin çok zayıf olmasına bağlı olarak ortaya çıkabilir. Şekil 49-12'de orta kısımda görüldüğü gibi, bu durumda paralel ışık ışınları retinaya ulaştıkları zaman gevşek durumdaki mercek sistemi tarafından yeterli ölçüde bükülmemişlerdir. Bu anormal durumu düzeltmek için silyer kas kasılarak merceğin gücünü arttırmak zorundadır. Akomodasyon mekanizmasını kullanarak uzak görüşlü bir kişi uzaktaki nesneleri retina üzerinde odaklayabilir. Kişi uzak nesneleri odaklamak için küçük oranda akomodasyon yapıyor ve akomodasyon gücünün tamamı kullanılmıyorsa, daha yakındaki nesneler silyer kasın kasılma sınırlarına ulaşıncaya kadar net görülecek şekilde odaklanabilir. İleri yaşlarda mercek "presbiyopik" duruma geldiğinde, uzak görüşlü bir kişi genellikle yakın nesneleri, hatta uzak nesneleri bile odaklayacak kadar yeterli akomodasyonu yapamaz.

Miyopi (Yakın Görüşlülük). Miyopi veya "yakın görüşlülük" durumunda Şekil 49-12'de alt bölümde gösterildiği gibi, silyer kas tamamen gevşek durumdayken uzak nesnelerden gelen ışık ışınları retinanın önünde odaklanır. Bu durum genellikle göz küresinin uzamasına bağlıdır, ancak gözün mercek sisteminin çok fazla kırma gücüne sahip olması sonucunda da ortaya çıkabilir.

Silyer kas tamamen gevşek durumdayken merceğin var olan kırma gücünü daha da azaltacak bir mekanizma bulunmamaktadır. Miyopik bir kişinin uzak nesneleri retinada odaklayabilmesinin yolu yoktur. Bununla birlikte, nesne kişinin gözüne yaklaştıkça sonuçta görüntüsünün odaklanabileceği kadar yakın bir mesafeye gelecektir. Bundan sonra nesne

göze yaklaştıkça devam ederse kişi akomodasyon mekanizmasını kullanarak görüntüyü odak noktasında tutabilir. Miyopisi olan bir kişinin net görüş için sınırlanmış bir "uzak noktası" vardır.

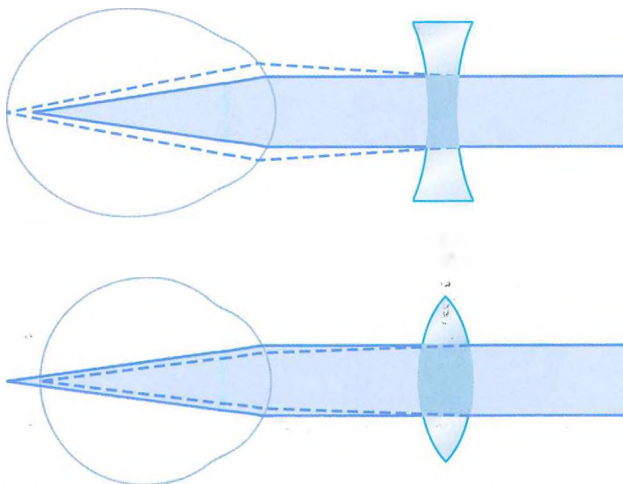
Miyopi ve Hipermetropinin Mercek Kullanılarak Düzeltilmesi. İçbükey (konkav) bir mercekten geçen ışınların ıraksanacağı hatırlanacaktır. *Miyopide* olduğu gibi gözün kırıcı yüzeyleri çok fazla kırma gücüne sahipse, bu durum gözün önüne konulan ve ışınları ıraksayan bir içbükey küresel mercek ile düzeltilir. Böyle bir düzeltme Şekil 49-13'de üst çizimde gösterilmiştir.

Bunun tersine, -zayıf bir mercek sistemine sahip olan *hipermetropili* bir kişide anormal görüş, gözün önüne konulan ve daha fazla kırma gücü sağlayan dışbükey (konveks) bir mercek ile düzeltilir. Bu düzeltme Şekil 49-13'de alt çizimde gösterilmiştir.

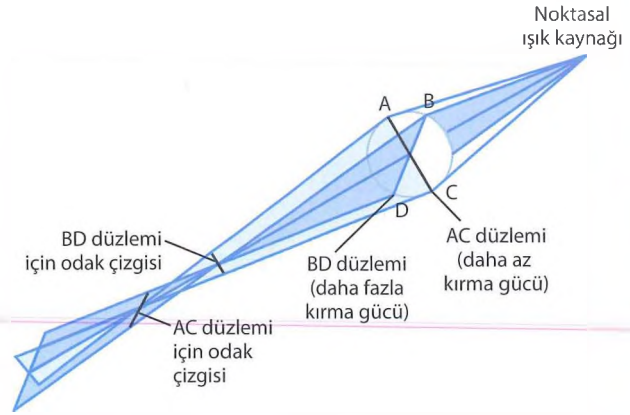
Net bir görüş için gerekli iç bükey veya dış bükey merceklerin kırma gücü genellikle kişi tarafından "deneme yanılma" yöntemi ile belirlenir. Öncelikle güçlü bir mercek denendikten sonra daha güçlü veya daha zayıf mercekler denenerek en iyi görme keskinliği bulunur.

Astigmatizma. Gözün, görüntüyü bir düzlemde odaklarken, buna dik olan düzlemde farklı bir uzaklıkta odakladığı kırma kusuru, astigmatizma olarak adlandırılır. Bu durum genellikle gözün bir düzlemindeki kornea eğriliklerinin çok daha fazla olması sonucunda ortaya çıkar. Gelen ışığa doğru yan yatmış bir yumurta gibi olan mercek yüzeyi, astigmatik bir merceğe örnek olarak gösterilebilir. Yumurtanın uzun eksenini boyunca olan eğrilik, kısa eksenini boyunca olan eğrilik kadar büyük değildir.

Astigmatik bir merceğin bir eksenini boyunca olan eğrilik diğer eksenini boyunca olan eğrilikten daha az olduğundan, bir düzlemde merceğin kenar kısımlarına çarpan ışınlar, diğer düzlemde kenar kısımlara çarpan ışınlar kadar bükülmez. Bu durum, Şekil 49-14'de bir noktasal kaynaktan çıkan ve eğrilikli iki ekseninde farklı olan dikdörtgenimsi bir astigmatik mercekten geçen ışınlarla gösterilmiştir. BD düzlemi olarak belirtilen dikey düzlemdeki eğrilik yatay düzlemdeki eğrilikten daha fazla olmasından dolayı astigmatik mercekten geçen ışık ışınları dikey düzlemde daha fazla kırılırlar. Bunun tersine, AC düzlemi olarak belirtilen yatay düzlemdeki ışık ışın-



Şekil 49-13 Miyopinin içbükey (konkav) mercek ile, hipermetropinin dışbükey (konveks) mercek ile düzeltilmesi.



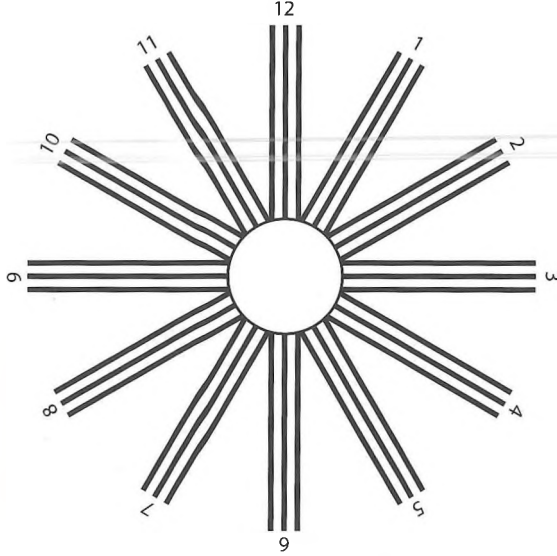
Şekil 49-14 Astigmatizmada ışık ışınları bir odak düzleminde (AC düzlemi) belli bir odak uzunluğunda odaklanırken, buna dik açılı düzlemde (BD düzlemi) başka odak uzunluğunda odaklanırlar.

ları dikey BD düzlemindeki ışık ışınları kadar çok bükülmez. Astigmatik bir mercekten geçen ışınların bir düzleminden geçen kısmının, diğer düzleminden geçen kısmının oldukça önünde odaklandığından, bu ışınların ortak bir odak noktasında toplanmayacağı açıktır.

Astigmatizmada her bir düzlem için farklı derecede akomodasyon gerektiğinden, gözün akomodasyon gücü astigmatizmayı hiç bir zaman düzeltmez, çünkü akomodasyon sırasında göz merceğinin eğimi her iki düzlemde yaklaşık eşit düzeyde değişir. Böylece, astigmatizması olan bir kişi gözlük yardımı olmaksızın hiç bir zaman keskin bir görüşe sahip olamaz.

Astigmatizmanın Silindirik Bir Mercek ile Düzeltilmesi. Astigmatik göz birbirine dik açıda yerleştirilmiş ve farklı güçlere sahip iki silindirik mercekten oluşmuş bir sistem olarak kabul edilebilir. Astigmatizmayı düzeltmek için kullanılan alışılmış yöntem, astigmatik gözün iki düzleminde birindeki odaklanmayı düzelten bir küresel merceğin deneme yanılma yöntemi ile bulunmasıdır. Daha sonra ilave bir silindirik mercek geri kalan kusurun düzeltilmesi için kullanılır. Bunu yapabilmek için gerekli silindirik merceğin hem *ekseni*, hem de *gücü* belirlenmelidir.

Gözün mercek sisteminin anormal silindirik kısmının eksenini belirlemek için kullanılan birçok yöntem vardır. Bu yöntemlerden biri, Şekil 49-15'te gösterildiği gibi paralel siyah çubukların kullanılmasıdır. Bu paralel çubuklardan bir kısmı dikey, bir kısmı yatay ve bir kısmı da dikey ve yatay eksenlere farklı açılar oluşturacak şekildedir. Astigmatik gözün önüne değişik küresel mercekler konulduktan sonra, paralel çubukların bir kısmında net odaklanmayı sağlayan ancak bu çubuklara dik açı yapan çubuklardaki bulanık görüntüyü düzeltemeyen güçte bir mercek bulunur. Bu bölümde daha önce tartışılan optiğin fiziksel ilkeleri ile ilgili kısımdan da hatırlanacağı gibi, optik sistemin *odak dışı eksenindeki* silindirik bileşeni, bulanık olan çubuklara paralel durumda olmalıdır. Bu eksen bir kez bulunduktan sonra, muayeneyi yapan kişi birbiri ile kesişen tüm çubuklar eşit netliğe gelinceye kadar odak dışı eksenle paralel olan ekseninde giderek daha güçlü ve daha zayıf pozitif veya negatif *silindirik* mercekler dener. Bu işlem tamamlandıktan sonra muayeneyi yapan kişi, optisyeni uygun açıda hem küresel hem de silindirik düzeltme yapan özel bir merceğin hazırlanması için yönlendirir.



Şekil 49-15 Astigmatizma eksenini belirlemek için değişik açılardaki yerleşimlere sahip paralel siyah çubuklardan oluşan şekil.

Optik Bozuklukların Kontakt Lens Kullanılarak Düzeltilmesi.

Korneanın ön yüzüne tam olarak oturan cam veya plastik kontakt lensler kullanılabilir. Kontakt lens ile gözün ön yüzeyi arasındaki boşluğu dolduran ince bir gözyaşı tabakası kontakt lensi yerinde tutar.

Kontakt lenslerin belirgin özelliği, normalde korneanın ön yüzeyinde meydana gelen kırılmayı neredeyse tamamen etkisiz hale getirmesidir. Bunun nedeni, kontakt lens ile kornea arasındaki gözyaşı tabakasının kornea ile hemen hemen eşit kırma indeksine sahip olması ve kontakt lens kullanımı ile kornea ön yüzeyinin gözün optik sistemindeki önemli rolünün ortadan kalkmasıdır. Bunun yerine, kontakt lensin dış yüzeyi temel rolü oynar. Böylece, kontakt lensin bu yüzeyinin kırıcılığı korneanın bilinen kırıcılığının yerine geçmiş olur. Bu durum özellikle düzensiz ve dışı doğru kabarık şekilli bir korneanın görüldüğü, *keratokonus* olarak adlandırılan durumdaki kişilerdeki kırma kusurları açısından önemlidir. Dışa doğru kabarık korneanın neden olduğu ileri derecede görme bozukluğu kontakt lens olmak üzere neredeyse hiç bir cam ile tatmin edici düzeyde düzeltilemezken, kontakt lens kullanıldığında korneanın kırıcılığı ortadan kaldırılır ve bunun yerini korneanın dış yüzeyinin kırıcılığı alır.

Kontakt lensin daha birçok avantajı bulunmaktadır. Bunlar arasında (1) lensin göz ile birlikte dönerek camların sağladığından daha geniş bir net görüş alanı sağlaması ve (2) gözün 1 santimetre kadar önüne konan merceklerin odaklamayı düzeltmesinin yanında görüntünün boyutunu da etkilemesine karşın, kontakt lensin kişinin gördüğü nesnelerin boyutu üzerinde çok küçük bir etkiye sahip olması sayılabilir.

Göz Merceğinde Opaklaşmış Alanlar-Katarakt

"Katarakt" özellikle yaşlı kişilerde yaygın olarak ortaya çıkan bir göz bozukluğudur. Mercekte bulutsu veya opak alan ya da alanlar katarakt olarak tanımlanır. Katarakt oluşumunun erken dönemlerinde bazı mercek liflerinin içindeki proteinler denatüre olurlar. Daha sonra bu proteinler koagüle olarak normal saydam protein liflerinin yerinde opak alanlar oluştururlar.

Katarakt, ışık geçişini, görmeyi büyük ölçüde bozacak şekilde azalttığında, merceğin cerrahi olarak çıkarılmasıyla durum düzeltilebilir. Bu yapıldığında göz kırma gücünün büyük bölümünü kaybeder ve gözün önüne güçlü dış bükü bir mercek konması gerekir. Ancak genellikle gözün içine, çıkarılan merceğin yerine plastik yapay bir mercek yerleştirilir.

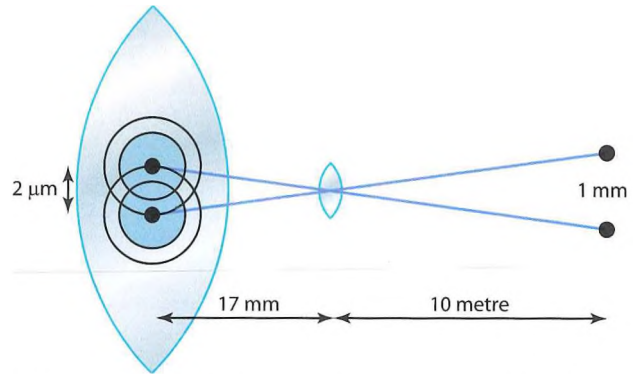
Görme Keskinliği

Kuramsal olarak uzak bir noktasal kaynaktan gelen ışık retina üzerinde odaklandığı zaman sonsuz küçüklükte olacaktır. Ancak gözün mercek sistemi hiç bir zaman kusursuz olmadığından, gözün optik sisteminin en yüksek çözünürlüğünde bile böyle bir retina alanının 11 mikrometrelik bir çapı olur. Bu alan Şekil 49-16'daki iki noktalı görüntüde gösterildiği gibi, merkezinde en parlak durumdayken kenarlarına doğru giderek artan biçimde gölgeli hale gelir.

Retinanın -görmeyi en iyi olduğu, merkez kısmında bulunan- *fovea* bölgesindeki koni hücrelerinin ortalama çapı 1,5 mikrometre civarındadır ki bu büyüklük, ışık noktasının alanının yedide biri kadardır. Bununla birlikte, ışık noktasının alanı parlak bir merkeze ve gölgeli kenarlara sahip olduğundan, bir kişi retina üzerine merkezleri 2 mikrometre kadar ayrı düşen iki noktayı ayırt edebilir. Bu mesafe, foveadaki bir koni hücresinin genişliğinden sadece biraz daha fazladır. Noktalar arasındaki bu ayırt etme Şekil 49-16'da gösterilmiştir.

İnsan gözünün iki noktasal ışık kaynağını ayırt etmek için normal görme keskinliği yaklaşık 25 saniyelik açıdır. Başka bir deyişle, iki ayrı noktadan gelecek göze çarpan ışık ışınları arasındaki açı en az 25 saniye ise bir nokta yerine iki nokta olarak algılanabilir. Bu durum, normal görme keskinliğine sahip bir kişinin 10 metre uzaklıktaki iki noktasal kaynağa bakarken bu noktaları birbirinden ayırt edebilmesi için noktaların birbirinden 1,5 ila 2 milimetre uzaklıkta olması gerektiği anlamına gelir.

Foveanın çapı 0,5 milimetreden (500 mikrometreden) daha küçüktür. Buna göre, en ileri düzeyde görme keskinliği tüm görme alanının sadece 2 dereceden daha küçük bir bölgesinde gerçekleşir. Foveanın dışında görme keskinliği giderek daha zayıflar ve periferi ulaşıldığında 10



Şekil 49-16 İki noktasal ışık kaynağı için en yüksek görme keskinliği.

kattan fazla azalır. Bunun nedeni Bölüm 51'de tartışıldığı gibi, retinanın fovea dışındaki çevre kısımlarına gittikçe her bir optik sinir lifi ile giderek daha fazla sayıda koni ve basil hücrelerinin bağlantı yapmasıdır.

Görme Keskinliği Belirlenmesinin Klinik Yöntemi. Gözleri muayene etmek için kullanılan levha genellikle farklı büyüklükte harfler içerir ve muayene edilecek kişiden yaklaşık 6 metre (20 feet) uzağa yerleştirilir. Kişi bu uzaklıktan görmesi gereken boyuttaki harfleri tam olarak görebiliyorsa 20/20 görmeye sahip olarak tanımlanır ki bu, normal görmedir. Kişi yaklaşık 60 metre (200 feet) uzaklıktan görmesi gereken harfleri ancak 6 metreden (20 feet) görebiliyorsa bu kişinin 20/200 görüşe sahip olduğu söylenir. Başka bir deyişle, görme keskinliğinin klinik yöntemle ifade edilmesi matematiksel olarak iki uzaklığın oranının kullanılmasıdır. Bu aynı zamanda kişinin görme keskinliğinin, normal bir kişinin görme keskinliğine oranıdır.

Bir Nesnenin Gözden Uzaklığının Belirlenmesi – “Derinlik Algısı”

Bir kişi uzaklığı başlıca üç şekilde algılar: (1) Bilinen nesnelerin görüntülerinin retina üzerindeki boyutları, (2) hareket eden paralaks olgusu ve (3) stereopsis olgusu. Uzaklığın belirlenmesi yeteneğine *derinlik algısı* denir.

Bilinen Nesnelerin Retinadaki Görüntüleri ile Uzaklığın Belirlenmesi. Eğer kişi, bir başka kişinin 1,83 metre boyunda olduğunu biliyorsa, bu kişinin ne kadar uzaklıkta olduğunu basitçe retina üzerindeki görüntüsünden saptayabilir. Kişi bilinçli olarak boyut hakkında düşünmez, ancak beyin nesnelerin boyutları bilindiğinde görüntü boyundan otomatik olarak uzaklıkları hesaplamayı öğrenmiştir.

Hareket Eden Paralaks İle Uzaklığın Belirlenmesi. Gözlerin bir başka uzaklık belirleme yöntemi, hareket eden paralaksır. Bir kişi gözleri tamamen hareketsiz olarak uzağa bakarsa hareket eden paralaks algılanmaz; ancak kişi başını bir taraftan diğer tarafa hareket ettirirse yakındaki nesnelerin görüntüleri hızla retina üzerinde hareket ederken uzakdaki nesnelerin görüntüleri neredeyse tamamen sabit kalır. Örneğin başın bir yana doğru 2,5 cm çevrilmesi sonucunda gözün 2,5 cm önündeki nesnenin görüntüsü neredeyse tüm retina boyunca yer değiştirirken 60 metre uzaklıktaki bir nesnenin görüntüsü algılanabilir bir şekilde hareket etmez. Böylece, hareket eden paralaks mekanizmasından yararlanarak sadece tek göz kullanılarak bile kişi nesnelerin *göreceli uzaklıklarını* söyleyebilir.

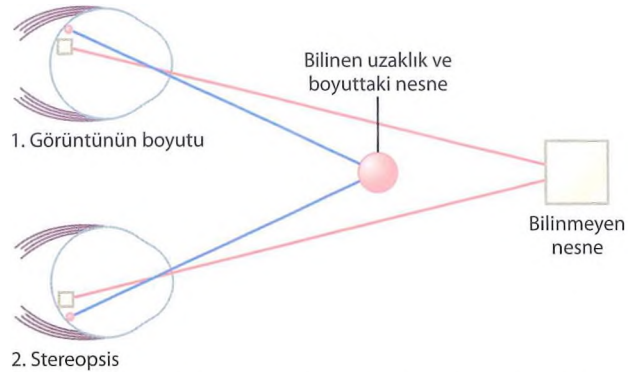
Uzaklığın Stereopsis İle Belirlenmesi - Binoküler (iki Gözle) Görme. “Binoküler (iki gözle) görme”, paralaksın algılanması için kullanılan bir başka yöntemdir. Bir göz diğerinden 5 santimetreden biraz daha uzakta olduğu için her bir retinadaki görüntüler birbirinden farklıdır. Örneğin, burnun 2,5 cm önündeki bir nesne sol gözün sol tarafındaki retina üzerinde görüntü oluştururken, sağ gözün de sağ

tarafındaki retina üzerinde görüntü oluşturur. Buna karşın, burnun 6 metre uzağındaki küçük bir nesne her iki retinanın merkezinde birbirine karşılık gelen noktalarda görüntü oluşturur. Bu tür bir paralaks, Şekil 49-17’de gösterilmiştir. Şekilde de görüldüğü gibi, kırmızı bir yuvarlak ile sarı bir karenin görüntüleri gözden farklı uzaklıklarda olduklarından retinada yer değiştirmiş durumdadır. Bu mekanizma her iki göz kullanıldığında her zaman var olan bir paralaks sağlar. Binoküler paralaks (veya *stereopsis*) *yakındaki nesnelerin* göreceli uzaklıklarının belirlenmesi yeteneği açısından tek gözü olan insanlara göre çok önemli bir üstünlük sağlar. Bununla birlikte, 15 ila 60 metrenin ötesindeki uzaklıklarda stereopsis kullanışsız hale gelir.

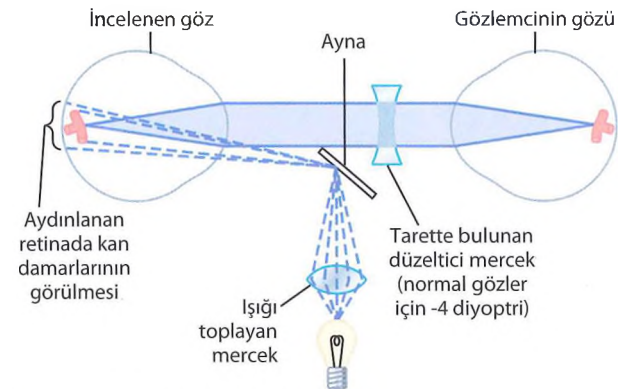
Oftalmoskop

Oftalmoskop, gözlem yapan bir kişinin başka bir kişinin gözüne bakarak retinasını açıklıkla görmesini sağlayan cihazdır. Oftalmoskop karmaşık bir cihaz gibi görünmekle birlikte ilkeleri basittir. Temel parçaları Şekil 49-18’de gösterilmiştir ve aşağıdaki gibi açıklanabilir.

Emetrop bir gözün retinası üzerinde parlak bir ışık alanı varsa, bu alandan gelen ışınlar gözün merceğine doğru ıraksalar. Retina merceğinin arkasında bir odak uzunluğu kadar uzaklıkta olduğundan, merceğinden geçen ışınlar birbirine paralel duruma gelir. Daha sonra bu paralel ışınlar bir başka kişinin emetropik gözüne girdiğinde ikinci



Şekil 49-17 Uzaklığın (1) görüntünün retina üzerindeki boyutundan ve (2) stereopsis ile algılanması.



Şekil 49-18 Oftalmoskopun optik sistemi.

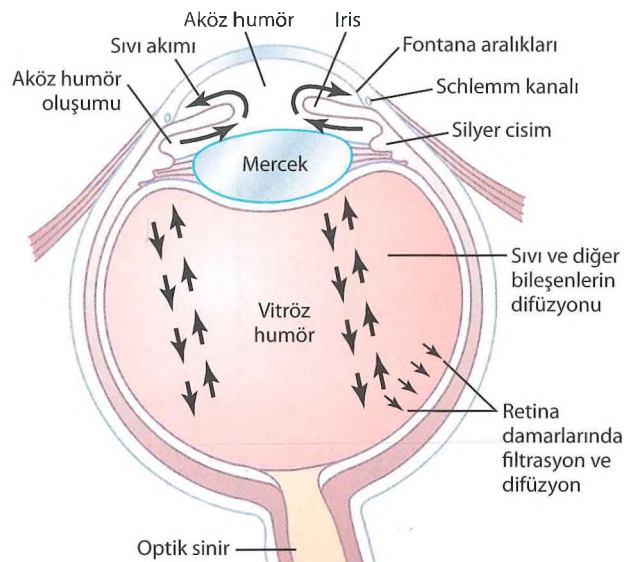
kişinin retinası da mercekten odak uzunluğu kadar uzaklıkta olduğundan, ikinci retina üzerindeki bir odak noktasına tekrar odaklanır. Böylece, iki emetropik gözün birbirine bakması sırasında bir kişinin retinasından ışık yayılması sağlanırsa, retinasının görüntüsü gözlemci kişinin retinası üzerinde odaklanır.

Bir oftalmoskop oluşturmak için, muayene edilen retinayı aydınlatacak bir cihaz gereklidir. Daha sonra basitçe iki gözü birbirine yaklaştırarak retinadan yansıyan ışık gözlemci tarafından görülebilir. Gözlem yapılan gözün retinasını aydınlatmak için açılı bir ayna veya bir prizma parçası Şekil 49-18'de gösterildiği şekilde kullanılarak bir ampulün verdiği ışık gözlenen göze yansıtılır. Böylece retina, pupilla aracılığı ile aydınlatılır ve gözlemci uygun şekilde düzenlenmiş bir prizmanın içinden bakarak veya ayna ya da prizmanın kenarı üzerinden bakarak kişinin pupillasından retinayı görür.

Bu ilkelerin ancak kişilerin gözlerinin emetropik olması durumunda geçerli olacağı açıktır. Gözlemci ya da gözlenen kişilerden birinin gözünün kırma gücü normal değilse gözlenen retina görüntüsünün gözlemci tarafından net olarak görülebilmesi için kırma gücünü düzeltmek gerekir. Alışılmış bir oftalmoskopta bir dizi çok küçük mercek, bir taret üzerine yerleştirilmiştir. Böylece, normal olmayan kırma gücü düzeltilene kadar taret bir mercekten diğerine döndürülerek uygun gücün sağlandığı mercek bulunur. Normal genç erişkinlerde doğal akomodasyon refleksleri ile her bir gözde kırma gücünde +2 diyoptrilik bir artış olur. Bunu düzeltmek için mercek taretini yaklaşık -4 diyoptrilik bir düzeltmeye ayarlamak gerekir.

Gözün Sıvı Sistemi – Göziçi Sıvılar

Göz küresinin şişkin durumda kalmasını sağlamak için yeterli basıncı sağlamak üzere, göz göziçi (*intraoküler*) sıvı ile doludur. Şekil 49-19'da da gösterildiği gibi bu sıvı, merceğin önünde yer alan *aköz humör* ve merceğin arka yüzü ile retina



Şekil 49-19 Gözde sıvı oluşumu ve akımı.

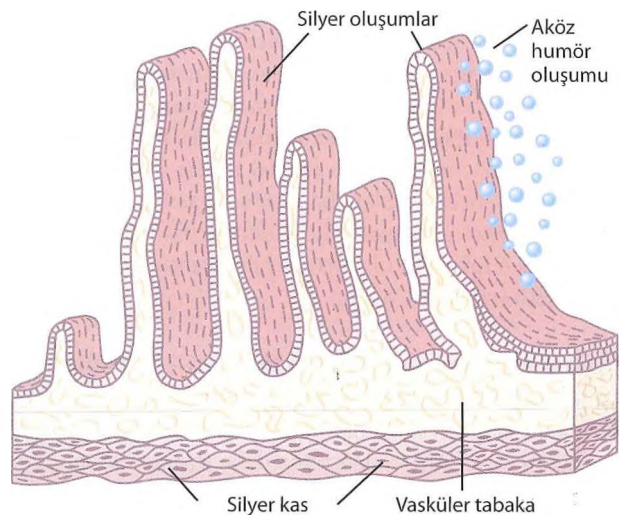
arasında yer alan *vitröz humör* olarak iki kısma ayrılabilir. Aköz humör serbestçe hareket edebilen bir sıvıyken, bazen *vitröz cisim* olarak da adlandırılan vitröz humör, çok uzamış proteoglikan moleküllerinin oluşturduğu sıkı bir fibriler ağı bir arada tuttuğu jelatinöz bir kütledir. Hem su, hem de çözünmüş maddeler vitröz humör içine yavaşça *difüze* olabilir, ancak sıvı *akımı* çok azdır.

Aköz humör sürekli olarak üretilir ve geri emilir. Aköz humörün üretim ve geri emilimi arasındaki denge göz içi sıvının toplam hacmini ve basıncını düzenler.

Silyer Cisminde Aköz Humör Oluşumu

Gözde ortalama aköz humör oluşum hızı *dakikada 2 ila 3 mikrolitredir*. Temelde bu miktarın tümü, *silyer cisimden* irisin arkasındaki mercek ligamentlerinin ve silyer kasların göz küresine tutunduğu boşluğa uzanan, kıvrımlar şeklindeki *silyer oluşumlar* tarafından salgılanır. Bu silyer oluşumların kesiti Şekil 49-20'de, gözün sıvı dolu bölmeleri ile ilişkisi de Şekil 49-19'da gösterilmiştir. Kıvrımlı yapısından dolayı her bir gözdeki silyer oluşumların toplam yüzey alanı 6 santimetrekare kadardır ki, silyer cismin küçük boyutu göz önüne alındığında bu oldukça geniş bir alandır. Bu oluşumların yüzeyleri salgı yapan özellikte epitel ile kaplıdır ve bunun da hemen altında çok damarlanmış bir alan bulunur.

Aköz humör neredeyse tamamen silyer oluşum epitelinin aktif salgılaması sonucu oluşur. Salgılama sodyum iyonlarının epitel hücreleri arasındaki boşluğa aktif taşınması ile başlar. Elektriksel nötralitenin sürdürülmesi için klorür ve bikarbonat iyonları da sodyum iyonları ile birlikte sürüklenir. Daha sonra tüm bu iyonlar alt kısımda bulunan kapiller damarlardan aynı epitelyal hücrelerarası alana su ozmozuna neden olarak silyer oluşum boşluklarından gözün ön kamerasına sıvı akışını sağlarlar. Buna ek olarak, amino asitler, askorbik asit ve glikoz gibi birçok besin maddesi de aktif taşınma veya kolaylaştırılmış difüzyon ile epitel boyunca taşınır.



Şekil 49-20 Silyer oluşumların anatomisi. Aköz humör yüzeyde oluşmaktadır.

Aköz Humörün Gözden Dışarı Akımı

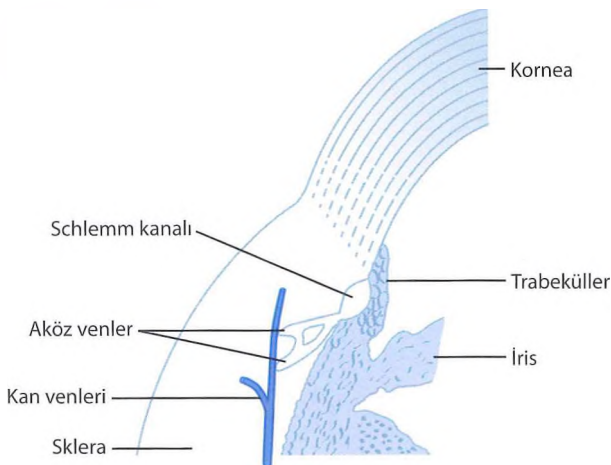
Aköz humör yapıldıktan sonra öncelikle Şekil 49-19'da gösteriliği gibi *pupilla aracılığı ile gözüün ön kamarasına doğru akar*. Sıvı buradan *merceğin önüne ve iris ile korneanın oluşturduğu açığa doğru akar* ve bir *trabekül* ağından geçerek *Schlemm kanalına* girer; daha sonra da göz dışı venlerine boşalır. Şekil 49-21 bu iridokorneal açıdaki anatomik yapıları ve ön kamaradan trabeküllere, buradan da Schlemm kanalına geçişi göstermektedir. Schlemm kanalı tüm gözüün etrafında devam eden çember şeklinde, ince duvarlı bir vendir. Endotelyal zar o kadar gözenekli yapıdadır ki, kırmızı kan hücreleri boyutundaki küçük parçalar ve büyük protein molekülleri bile ön kamaradan Schlemm kanalına geçebilir. Schlemm kanalı gerçekte venöz bir kan damarı olmasına rağmen, o kadar çok aköz humör akışı olur ki normal şartlarda kan yerine sadece aköz humör ile doludur. Schlemm kanalından daha geniş venlere doğru uzanan küçük venler de genellikle sadece aköz humör ile doludur ve *aköz venler* olarak adlandırılır.

Göziçi Basınç

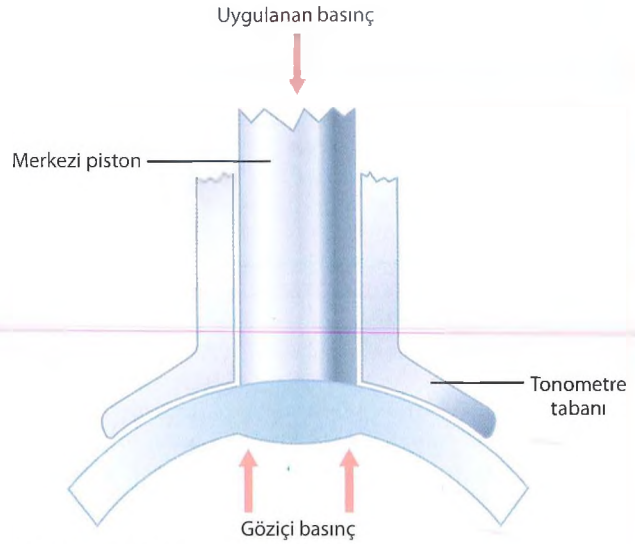
Ortalama normal göziçi basıncı 15 mm Hg'dır ve 12 ila 20 mm Hg arasında normal kabul edilir.

Tonometri. Göziçi basıncını ölçmek için kişinin gözüne bir iğne yerleştirmek pratik olmadığından, bu basınç klinik olarak Şekil 49-22'de gösterildiği gibi "tonometre" kullanılarak ölçülür. Korneaya lokal anestetik bir madde uygulandıktan sonra tonometrenin tabanı kornea üzerine yerleştirilir. Merkezdeki pistonu küçük bir basınç uygulanarak pistonun altında kalan kornea kısmını içeri doğru itmesi sağlanır. Yer değiştirmenin miktarı tonometre ölçeği üzerinde ölçülür ve bu miktar göziçi basıncı cinsinden ifade edilir.

Göziçi Basıncının Düzenlenmesi. Normalde 15 mm Hg olan göziçi basıncı normal bir gözde ± 2 mm Hg'lık bir değişim sınırı içinde sabit kalır. Bu basıncın düzeyi esas olarak aköz humörün ön kamaradan Schlemm kanalına akışı sırasında



Şekil 49-21 İridokorneal açının anatomisi. Aköz humörün göz küresinden konjunktiva venlerine doğru akımı görülmektedir.



Şekil 49-22 Tonometrenin ilkeleri.

karşılaştığı direnç tarafından belirlenir. Bu direnç, sıvının ön kamaraya yan açılarından Schlemm kanalının duvarına doğru süzülmesi yolda trabeküllerin meydana getirdiği ağ tarafından oluşturulur. Bu trabeküller 2 ila 3 mikrometrelik küçük açıklıklara sahiptir. Basınç arttıkça kanala olan sıvı akımının hızı da belirgin olarak artar. 15 mm Hg basınca sahip normal bir gözde Schlemm kanalı yolu ile gözden çıkan sıvı miktarı ortalama dakikada 2,5 mikrolitredir ve bu rakam silyer cisim tarafından sağlanan sıvı miktarına eşittir. Basınç normal şartlarda ortalama 15 mm Hg düzeyinde tutulur.

Trabeküler Alanlar ve Göziçi Sıvının Temizlenme Mekanizması. Göz içine kanama veya göziçi enfeksiyonu gibi durumlarda görülebileceği gibi, aköz humör içinde büyük miktarlarda çökeltiler oluştuğunda bu çökelti genellikle ön kamaradan Schlemm kanalına ilerlerken trabeküler alanlarda birikir ve ön kamaradan sıvının uygun şekilde geri emilimini engelleyerek daha sonra açıklanacak olan "glokom" adı verilen duruma neden olabilir. Bununla birlikte, trabeküler plakaların yüzeyinde çok sayıda fagositik hücre yer alır. Bunun yanında, Schlemm kanalının hemen dışında bulunan interstisyel bir jel tabakası çok miktarda retiküloendotelyal hücre bulundurur. Bu hücrelerin çökeltiyi içine alarak emilebilir küçük moleküllere sindirme kapasiteleri son derece gelişmiştir. Böylece bu fagositik sistem trabeküler alanları temiz tutar. İris yüzeyi ve iris arkasındaki gözüün diğer yüzeyleri de, proteinleri ve diğer küçük partikülleri aköz humörden fagositik ederek sıvının berrak kalmasına yardımcı olma yeteneğine sahip epitel hücreleri ile kaplıdır.

Temel Bir Körlük Nedeni-"Glokom". Glokom en sık körlük nedenlerinden biridir. Göziçi basıncının patolojik düzeyde yüksek, bazen akut olarak 60 ila 70 mm Hg düzeyine çıkabildiği bir göz hastalığıdır. 25 ila 30 mm Hg üzerindeki basınçlar uzun süre devam ederse görme kaybına neden olabilir. Aşırı derecede yüksek basınçlar günler, hatta saatler içinde körlüğe neden olabilir. Basınç yükseldikçe, optik sinirin optik disk bölgesinden gözü terk eden aksonları baskı altında kalır. Bu baskının, retina nöronlarının hücre gövdesinden beyne doğru uzanan optik sinir liflerinin sitoplazmasında aksonal akımı engellediği düşünülür. Liflerin uygun beslenmesindeki bu azalma sonuç olarak bu konumdaki liflerin ölümüne neden olur. Göz küresine optik diskten giren retina arterinin

baskı altında kalarak retina beslenmesinin bozulması ve ilave bir sinirsel hasar ortaya çıkması da olasıdır.

Çoğu glokom olgusunda normal olmayan yüksek basınç, trabeküler alanlardan Schlemm kanalına sıvı akımına karşı artmış direnç sonucu ortaya çıkar. Örneğin, akut göz inflamasyonunda beyaz kan hücreleri ve doku artıkları bu trabeküler alanları tıkararak göziçi basıncının akut olarak artmasına neden olur. Özellikle yaşlılarda olduğu gibi, kronik durumlarda sorun olasılıkla trabeküler alanların fibröz dokuyla kapanmasıdır.

Glokom bazen göz küresi içine difüze olarak aköz humör sekresyonunu azaltan veya emilimini arttıran göz damlaları ile tedavi edilebilir. İlaç tedavisinin yetersiz kaldığı durumlarda trabekül alanlarını açmak veya göz küresinin sıvı dolu alanlarından konjunktiva altı alanlara doğrudan sıvı akımını sağlamak gibi cerrahi teknikler basıncı düşürmek için etkin olarak kullanılabilir.

Kaynaklar

- Buisseret P: Influence of extraocular muscle proprioception on vision, *Physiol Rev* 75:323, 1995.
- Buznego C, Trattler WB: Presbyopia-correcting intraocular lenses, *Curr Opin Ophthalmol* 20:13, 2009.
- Candia OA, Alvarez LJ: Fluid transport phenomena in ocular epithelia, *Prog Retin Eye Res* 27:197, 2008.

- Congdon NG, Friedman DS, Lietman T: Important causes of visual impairment in the world today, *JAMA* 290:2057, 2003.
- Doane JF: Accommodating intraocular lenses, *Curr Opin Ophthalmol* 15:16, 2004.
- Khaw PT, Shah P, Elkington AR: Glaucoma-1: diagnosis, *BMJ* 328:97, 2004.
- Krag S, Andreassen TT: Mechanical properties of the human lens capsule, *Prog Retin Eye Res* 22:749, 2003.
- Kwon YH, Fingert JH, Kuehn MH, et al: Primary open-angle glaucoma, *N Engl J Med* 360:1113, 2009.
- Mathias RT, Rae JL, Baldo GJ: Physiological properties of the normal lens, *Physiol Rev* 77:21, 1997.
- Sakimoto T, Rosenblatt MI, Azar DT: Laser eye surgery for refractive errors, *Lancet* 367:1432, 2006.
- Schaeffel F, Simon P, Feldkaemper M, et al: Molecular biology of myopia, *Clin Exp Optom* 86:295, 2003.
- Schwartz K, Budenz D: Current management of glaucoma, *Curr Opin Ophthalmol* 15:119, 2004.
- Smith G: The optical properties of the crystalline lens and their significance, *Clin Exp Optom* 86:3, 2003.
- Tan JC, Peters DM, Kaufman PL: Recent developments in understanding the pathophysiology of elevated intraocular pressure, *Curr Opin Ophthalmol* 17:168, 2006.
- Weber AJ, Harman CD, Viswanathan S: Effects of optic nerve injury, glaucoma, and neuroprotection on the survival, structure, and function of ganglion cells in the mammalian retina, *J Physiol* 586:4393, 2008.
- Weinreb RN, Khaw PT: Primary open-angle glaucoma, *Lancet* 363:1711, 2004.

Göz: II. Retinanın Reseptör ve Sinirsel İşlevi



Gözün ışığa duyarlı kısmını oluşturan retina (1) renkli görmeden sorumlu *koni hücrelerini* ve (2) esas olarak siyah-beyaz görme ve karanlıkta görmekten sorumlu *basil hücrelerini*

bulundurur. Koni veya basil hücrelerinden biri uyarıldığında sinyaller öncelikle retinanın arkasındaki nöron tabakalarına, buradan optik sinirlere ve serebral kortekse iletilir. Bu bölümün amacı, basil ve koni hücrelerinin ışık ve rengi tanıyarak görsel imgeyi optik sinir sinyallerine çevirmesinin mekanizmasının açıklanmasıdır.

Retinanın Yapısal Unsurlarının Anatomisi ve İşlevi

Retina Tabakaları. Şekil 50-1 retinanın işlevsel kısımlarını göstermektedir. Bu kısımlar dışarıdan içeriye doğru tabakalar halinde şu şekilde sıralanmıştır: (1) Pigment tabakası, (2) pigmente doğru uzanan basil ve koni hücreleri tabakası, (3) basil ve konilerin hücre gövdelerini barındıran dış çekirdek tabakası, (4) dış pleksiform tabaka, (5) iç çekirdek tabaka, (6) iç pleksiform tabaka, (7) gangliyon tabakası, (8) optik sinir lifleri tabakası ve (9) iç sınırlayıcı zar.

Işık gözün mercekle sisteminden ve vitröz humörden geçtikten sonra *retinaya gözün iç kısmından girer* (bkz. Şekil 50-1). Bu durumda ışık ilk olarak gangliyon hücrelerini ve daha sonra pleksiform ve çekirdek tabakalarını geçtikten sonra, en son olarak retinanın en dış kenarındaki basil ve koniler tabakasına ulaşır. Işığın katettiği bu yol birkaç yüz mikrometre kalınlığında homojen olmayan bir dokudan oluştuğu için geçiş sırasında görme keskinliği azalır. Bununla birlikte daha sonra tartışılacağı gibi, söz konusu bu görme keskinliği kaybını azaltmak için retinanın merkezindeki fovea bölgesinde iç tabakalar kenarlara doğru çekilmiş durumdadır.

Retinanın Fovea Bölgesi ve Keskin Görmedeki Önemi. Özellikle keskin ve detaylı görmenin gerçekleştiği *fovea* Şekil 50-2'de gösterildiği gibi retinanın merkezinde 1 milimetrekareden daha küçük yer kaplayan bir alandır. Sadece 0,3 milimetre çapındaki *merkezi fovea* neredeyse tamamen konilerden oluşur; bu koniler görsel imgenin

detaylarını algılamak üzere özel yapıdadır. Bu özellik, retinanın perifer kısımlarındaki çok daha geniş gövdeli konilerin aksine bu bölgedeki konilerin uzun ve ince gövdeli olmasıdır. Aynı zamanda fovea bölgesinde kan damarları, gangliyon hücreleri, hücrelerin çekirdek ve pleksiform tabakaları konilerin üzerinde durmak yerine bir yana doğru çekilmiş durumdadır. Bu durum ışığın engellenmeden konilere ulaşmasını sağlar.

Basiller ve Koniler. Şekil 50-3'de bir fotoreseptörün (basil veya koni) temel unsurlarının yer aldığı bir çizim görülmektedir. Şekil 50-4'de görüldüğü gibi, koni hücresinin dış segmenti konik şekildedir. Genelde basiller konilerden daha dar ve daha uzundur ancak bu durum her zaman geçerli olmayabilir. Retinanın perifer kısımlarında basiller 2 ila 5 mikrometre çapındayken, koniler 5 ila 8 mikrometre çapındadır. Çoğunlukla konilerin bulunduğu retinanın merkezi kısmında çok az miktarda basiller de bulunur. Fovea bölgesinde konilerin çapı 1,5 mikrometreye kadar düşer.

Şekil 50-3 sağ kısmında bir basil veya koninin temel işlevsel kısımları gösterilmiştir. Bunlar (1) *dış segment*, (2) *iç segment*, (3) *çekirdek* ve (4) *sinaptik gövde*dir. Işığa duyarlı fotokimyasal madde dış segmentte yer alır. Basillerde bu madde *rodopsin*, konilerde ise kısaca *renk pigmenti* olarak adlandırılan üç "renk" fotokimyasalından biridir ve spektral duyarlılıklarındaki farklılık dışında neredeyse tamamen rodopsin gibi işlev yaparlar.

Şekil 50-3 ve 50-4'de basil ve konilerin *dış segmentlerinde* çok sayıda disk bulunduğuna dikkat ediniz. Bu disklerin her biri gerçekte hücre zarının içeriye katlanması sonucu oluşmuş raflardır. Her bir basil veya konide 1000 kadar disk bulunur.

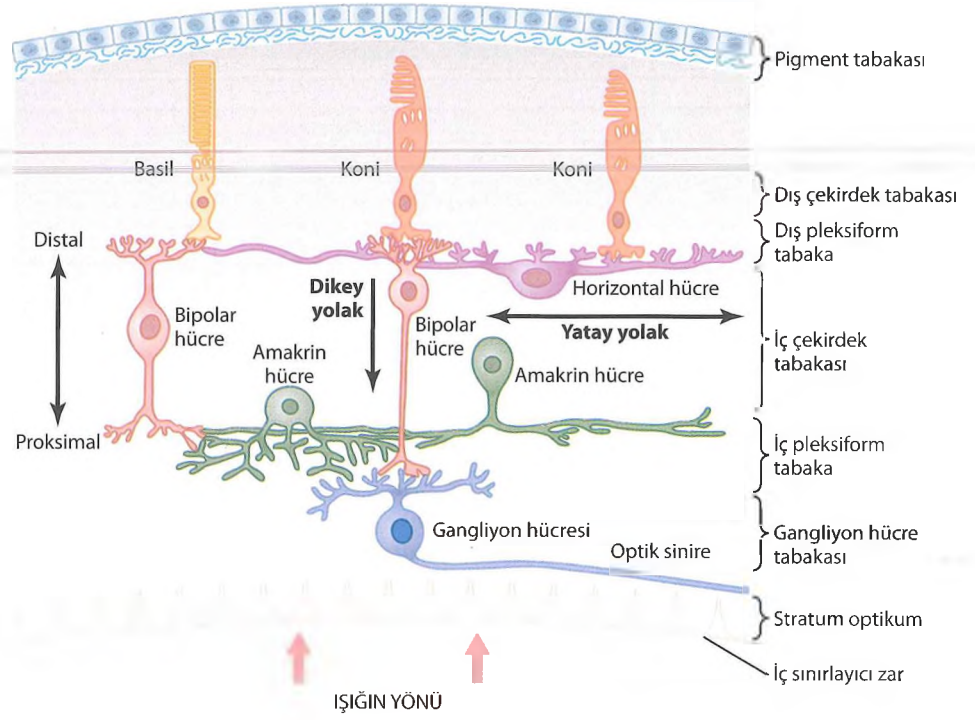
Hem rodopsin, hem de renk pigmentleri konjuge proteinlerdir. Disk zarları ile kaynaşmış durumdadırlar ve zarı kat eden proteinlerden oluşmuşlardır. Işığa duyarlı bu pigmentlerin disklerdeki konsantrasyonu o kadar yüksektir ki, dış segment kütesinin yaklaşık yüzde kırkı pigmentler tarafından oluşturulur.

Basil veya koninin *iç segmenti*, bilinen sitoplazmayı ve sitoplazma organellerini içerir. Daha sonra açıklanacağı gibi, bunlar arasında mitokondri özel bir önem taşır. Mitokondri tarafından sağlanan enerji fotoreseptör işlevleri açısından önemli rol oynar.

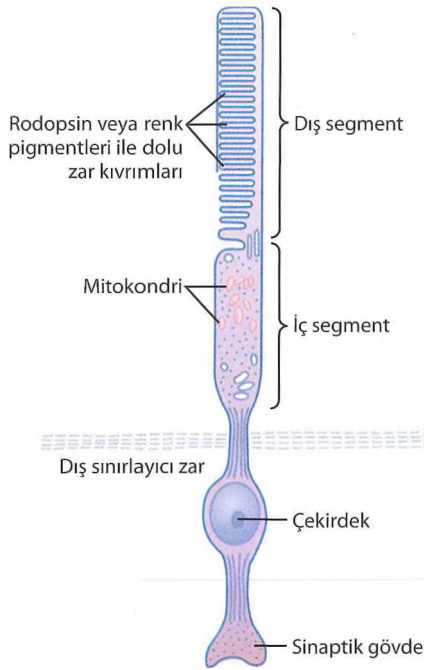
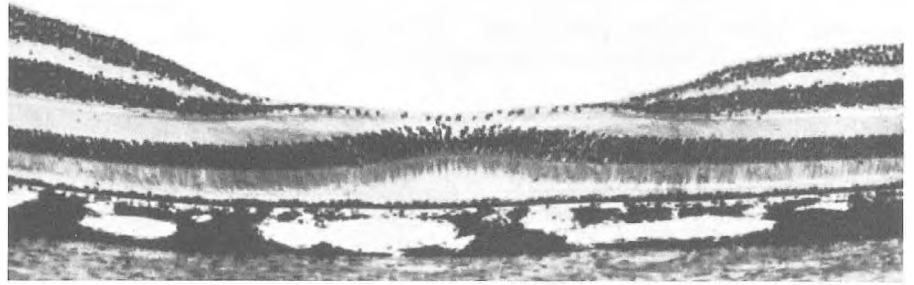
Sinaptik gövde, basil veya koninin kendinden sonraki nöron hücresi ile bağlantı yaptığı kısımdır. Bu nöron hücreleri, görme zincirinin bir sonraki basamağını oluşturan *horizontal* ve *bipolar* hücrelerdir.

Retinanın Pigment Tabakası. Siyah renkli *melanin* pigmenti göz küresinden ışığın yansımalarını engeller ve bu

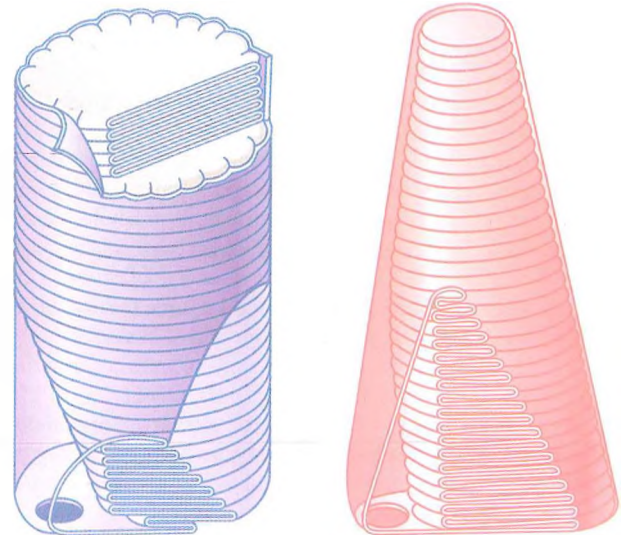
Şekil 50-1 Retina tabakaları.



Şekil 50-2 Makula ve merkezindeki foveanın mikroskopik fotoğrafı. Retinanın iç tabakalarının ışık iletiminin engellenmesini azaltmak için yanlara doğru çekildiğine dikkat ediniz. (Fawcett DW: Bloom and Fawcett'den: A Textbook of Histology, 11th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1986; H. Mizoguchi'nin izniyle.)



Şekil 50-3 Basil ve konilerin işlevsel kısımlarının şematik çizimi.



Şekil 50-4 Basil (solda) ve koninin (sağda) dış segmentindeki zarsı yapılar (Dr. Richard Young'ın izniyle).

durum net görüş için çok önemlidir. Bu pigmentin işlevi bir fotoğraf makinesinin iç kısmının siyah renkli olması ile aynıdır. Melanin pigmenti olmasaydı keskin görüntülerin oluşması için gerekli olan karanlık ve aydınlık alanlar arasındaki normal kontrast oluşmaz; ışık ışınları göz küresi içinde her yönde yansıyarak retinanın dağınık bir şekilde aydınlanmasına neden olurdu.

Melanin pigmentinin önemi, vücutlarının bütün kısımlarında kalıtsal olarak melanin pigmenti eksikliği olan *albino*larda net olarak görülür. Bir albino kişi parlak ışıklı odaya girdiğinde normalde tek bir ışık alanı sadece bir kaç basil veya koniyi uyarması gerekirken, retinanın ve onun altında yer alan sklera tabakasının pigmentten yoksun kısımlarından giren ışık tüm yönlerde yansıyarak retinayı etkiler ve çok sayıda reseptörü uyarır. Bu nedenle, normal kişilerde 20/20 olan görme keskinliği albinolarda en iyi optik düzeltmelerle bile 20/100 ila 20/200'den daha iyi olamaz.

Pigment tabakası aynı zamanda büyük miktarlarda A vitamini bulundurur. Pigmentin içine oturmuş durumda bulunan bu A vitamini basil ve koni dış segmentlerinin hücre zarından hücre içine ve dışına hareket halindedir. A vitamininin basil ve konilerde bulunan ışığa duyarlı kimyasalların önemli bir yapı taşı olduğunu daha sonra göreceğiz.

Retinanın Kanlanması–Merkezi Retina Arteri ve Koroid. Retinanın iç tabakalarının kanlanması, göz küresine optik sinirin merkezinden giren ve daha sonra *retina yüzeyinin tüm iç kısmını beslemek üzere* dallara ayrılan retina arteri tarafından sağlanır. Dolayısıyla, retinanın iç tabakaları gözün diğer kısımlarından bağımsız olarak kendi kan desteğine sahiptir.

Bunun yanında retinanın en dış tabakaları, retina ve sklera arasında yer alan ve ileri derecede damarlanmış yapıdaki *koroid tabakaya* yapışık durumdadır. Retinanın dış tabakaları, özellikle basil ve konilerin dış segmentleri, koroid kan damarlarından çoğu difüzyonla gelen besin maddeleri ve oksijene bağımlıdır.

Retinanın Ayrılması (Dekolman). Nöronların oluşturduğu retina kimi zaman *pigment epitelinden ayrılır*. Bazı durumlarda bu ayrılmanın nedeni göz küresinin yaralanarak nöronal retina ve pigment epiteli arasında sıvı veya kan toplanmasıdır. Bazı durumlarda da vitroz humör içindeki kollajen yapıdaki ince fibriller büzülmeye uğrar ve retina alanlarını göz küresinin içine doğru çekerek ayrılmaya neden olur.

Kısmen ayrılma olan alandaki difüzyon, kısmen de nöronal retinanın retina arterinden bağımsız kan akımı nedeniyle, ayrılmış retina günler boyu dejenerasyona direnir ve cerrahi yöntem kullanılarak pigment epiteli ile bağlantısı sağlanır ise tekrar işlevsel hale gelebilir. Bununla birlikte, retina kısa zaman içinde yerine yerleştirilmez ise hasara uğrar ve cerrahi onarım yapılsa bile işlevini kaybeder.

Görmenin Fotokimyası

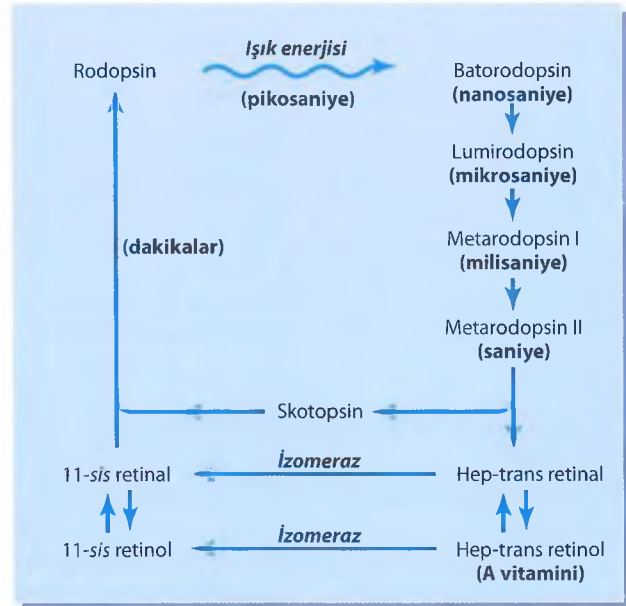
Hem basiller hem de koniler, ışık ile karşılaşınca yapıları değişen kimyasal maddeler içerirler ve bu süreç sonuçta gözden çıkan sinir liflerinin uyarılması ile sonlanır. *Basillerdeki* ışığa duyarlı kimyasal madde *rodopsin* olarak adlandırılırken, *konilerdeki* ışığa duyarlı kimyasal maddelerin yapısı rodopsinden biraz farklıdır ve koni pigmentleri veya renk pigmentleri olarak adlandırılır.

Bu bölümde esas olarak rodopsinin fotokimyasını tartışacağız, ancak aynı ilkeler koni pigmentleri için de uygulanabilir.

Rodopsin – Retinanın Görsel Döngüsü ve Basillerin Uyarılması

Rodopsinin Işık Enerjisi ile Parçalanması. Retinanın pigment tabakasına doğru uzanan basilin dış segmenti, yaklaşık yüzde 40 konsantrasyonda *rodopsin* ya da *görme moru* olarak adlandırılan ışığa duyarlı pigment içerir. Bu madde *skotopsin* adı verilen protein ile karotenoid bir pigment olan retinalin ("retinen" olarak da adlandırılır) birleşiminden oluşur. Üstelik, retinal, 11-*sis* retinal adı verilen özel bir formdadır. Retinalin bu *sis* formu özellikle önemlidir, çünkü sadece bu form skotopsine bağlanarak rodopsin sentezleyebilir.

Işık enerjisi rodopsin tarafından absorbe edildiğinde rodopsin Şekil 50-5'in üst kısmında gösterildiği gibi, saniyenin çok küçük bir bölümünde parçalanmaya başlar. Bunun nedeni rodopsinin retinal kısmındaki elektronların ışık etkisiyle aktive olmasıdır. Bu durum *sis* formunda anlık bir değişimle retinalin hep-*trans* formuna dönüşmesine neden olur. Oluşan bu form *sis* formu ile aynı kimyasal özelliklere sahip olmasına karşın fiziksel yapısı farklıdır ve *sis* formunun katlantılı yapısının aksine düz bir moleküldür. Skotopsinin etkin durumundaki alanlarının üç boyutlu durumundan dolayı hep-*trans* retinal bu duruma uymaz ve skotopsinden ayrılmaya başlar. Hemen ortaya çıkan ilk ürün hep-*trans* retinal ve skotopsinin kısmen ayrılmış bir bileşimi olan *batorodopsindir*. Batorodopsin ileri derecede kararsızdır ve nanosaniyeler içinde *lumi-rodopsine* yıkılır. Bu ürün de mikrosaniyeler içinde *meta-rodopsin I'e*, daha sonra yaklaşık bir milisaniye içinde *meta-rodopsin II'ye* ve çok daha yavaş bir sürede (saniyeler



Şekil 50-5 Basilde rodopsin-retinal görsel döngüsü. Rodopsinin ışığın etkisi ile parçalanması ve kimyasal süreçlerle yavaş bir biçimde tekrar oluşması görülmektedir.

inde) *skotopsin* ve *hep-trans* retinalin tamamen ayrılmış ürünlerine dönüşür.

Basillerde elektriksel değişiklikleri tetikleyen, *aktif rodopsin* olarak da adlandırılan metarodopsin II isimli moleküldür ve basiller bundan sonra görsel imgeyi daha sonra tartışılacağı gibi optik sinir aksiyon potansiyelleri şeklinde merkezi sinir sistemine iletirler.

Rodopsinin Yeniden Oluşumu. Şekil 50-5'de gösterildiği gibi rodopsinin yeniden oluşumunun ilk basamağı *hep-trans* retinalin tekrar 11-*sis* retinale dönüşmesidir. Bu süreç enerji gerektirir ve *retinal izomeraz* enzimi tarafından katalize edilir. 11-*sis* retinal bir kez oluştuktan sonra otomatik olarak *skotopsin* ile birleşerek rodopsini oluşturur ve bu yapı ışığın absorpsiyonu ile yeni bir parçalanma süreci başlayıncaya kadar kararlı kalır.

Rodopsin Oluşumunda A Vitamininin Rolü. Şekil 50-5'de dikkat edilecek olursa, *hep-trans* retinalin 11-*sis* retinale dönüştürülebildiği ikinci bir kimyasal yol daha vardır. Bu yol *hep-trans* retinalin bir A vitamini formu olan *hep-trans* retinole dönüşmesi ile gerçekleşir. Daha sonra izomeraz enziminin etkisi ile *hep-trans* retinol 11-*sis* retinole dönüşür. Son olarak 11-*sis* retinol, *skotopsin* ile birleşerek rodopsini oluşturacak olan 11-*sis* retinale dönüşür.

A vitamini hem basillerin sitoplazmasında hem de retinanın pigment tabakasında bulunur. Dolayısıyla, yeni retinal oluşturmak gerektiğinde normal şartlarda daima A vitamini vardır. Bunun tersine, retinada fazla retinal bulunması durumunda bu retinal A vitaminine dönüştürülür ve retinadaki ışığa duyarlı pigment miktarı azalır. Retinal ile A vitamini arasındaki bu dönüşümlerin retinanın özellikle farklı ışık yoğunluklarına uzun süreli adaptasyonunda önemli olduğunu daha sonra göreceğiz.

Gece Körlüğü. Şiddetli A vitamini eksikliği olan herhangi bir kişide gece körlüğü ortaya çıkabilir. Bunun nedeni basitçe A vitamini yokluğunda, oluşan retinal ve rodopsin miktarının önemli derecede azalmasıdır. Bu durumun *gece körlüğü* olarak adlandırılmasının nedeni A vitamini eksikliği olan kişilerde gece ışığın uygun görme için çok yetersiz olmasıdır.

Normal şartlarda gözlerin kullanımı için çok miktarda A vitamini karaciğerde depolandığından, bir kişide gece körlüğü oluşabilmesi için aylar boyunca A vitamininden yetersiz beslenmesi gerekir. Gece körlüğü oluştuktan sonra A vitamininin damar içine enjeksiyonu ile 1 saatten daha az bir sürede geri döndürülebilir.

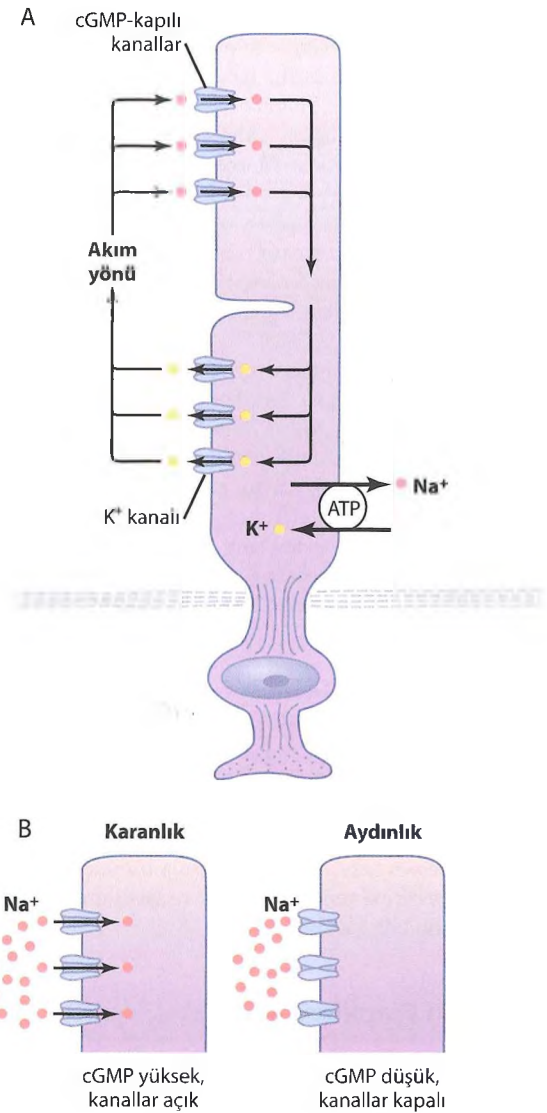
Rodopsin Işık ile Aktive Edildiğinde Basillerin Uyarılması

Basil Reseptör Potansiyeli Depolarize Değil, Hiperpolarize Eder. Basil ışık ile karşılaştığında ortaya çıkan reseptör potansiyeli hemen hemen tüm diğer duysal reseptörlerindekiinden farklıdır. Basilin uyarılması, basil zarı içinde *negatif yük artışına* neden olur. Hiperpolarizasyon olarak adlandırılan bu durum, basil zarı iç kısmında alışılmıştan daha fazla negatif bir durum

olduğunu ifade eder. Bu durum hemen tüm diğer reseptörlerde oluşan negatifliğin azalması ("depolarizasyon" süreci) durumunun tersidir.

Peki rodopsinin aktive olması nasıl hiperpolarizasyona neden olur? Bunun yanıtı *rodopsinin parçalanırken basilin dış segment zarının sodyum iyonlarına geçirgenliğini azaltmasıdır*. Bu süreç tüm basil zarında aşağıda anlatıldığı şekilde bir hiperpolarizasyona neden olur.

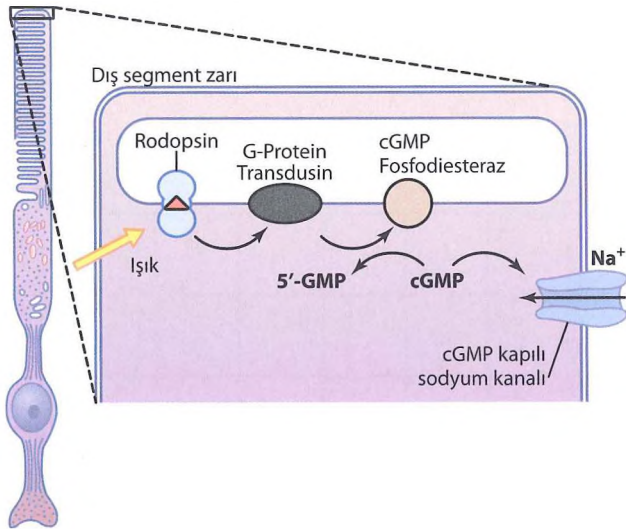
Şekil 50-6 basilin iç ve dış segmentlerinde sodyum iyonlarının tam bir elektriksel devredeki hareketini göstermektedir. İç segment sürekli olarak sodyum iyonlarını basilin içinden dışına doğru, potasyum iyonlarını ise hücre dışından içine doğru pompalar. Potasyum iyonları basilin iç segmentinde bulunan kapısız potasyum



Şekil 50-6 Sodyum cGMP-kapılı kanallardan fotoreseptöre (basil) girer. Kapısız potasyum kanallarından potasyum hücre dışına çıkar. Sodyum-potasyum pompası hücre içinde sodyum ve potasyum seviyelerinin kararlılığını sağlar. Karanlıkta cGMP seviyeleri yüksek ve sodyum kanalları açıktır. Aydınlıkta cGMP seviyeleri azalır ve sodyum kanalları kapanarak hiperpolarizasyona neden olur.

kanallarından sızarlar. Diğer hücrelerde olduğu gibi sodyum-potasyum pompası bütün hücrenin içinde negatif potansiyel yaratır. Bununla birlikte, fotoreseptör disklerin yer aldığı, basilin dış segmenti tamamen farklıdır. Burada basıl zarı karanlık durumda cGMP-kapılı kanallardan sodyum iyonlarını sızdırır. Karanlık durumda cGMP seviyeleri yüksektir ve bu, pozitif yüklü sodyum iyonlarının basilin içine doğru devamlı olarak sızmasına izin verir ve bu yüzden hücrenin içindeki negatifliğin çoğu nötralize olur. Böylece *normal karanlık durumda, basıl uyarılmadığı zaman*, pek çok duysal reseptörde genellikle -70 ile -80 milivolt arasında bulunan elektro-negatiflik -40 milivolt olarak ölçülür.

Basilin dış segmentindeki rodopsin ışık ile karşılaşınca aktive olur ve parçalanmaya başlar; cGMP kapılı sodyum kanalları kapanır ve dış segment membranının basilin içine doğru olan sodyum iletkenliği üç basamaklı bir süreçte azalır (Şekil 50-7): (1) ışığın rodopsin tarafından absorpsiyonu önceden açıklandığı gibi retinal kısımda elektronların aktivasyonuna neden olur; (2) aktive olan rodopsin *transdusin* olarak adlandırılan bir G proteinini uyarır, transdusin daha sonra cGMP fosfodiesterazı aktive eder; bu enzim cGMP'nin 5'-cGMP'ye yıkılmasını katalize eder; (3) cGMP'nin azalması, cGMP-kapılı sodyum kanallarını kapatır ve içe sodyum akışı azalır. Sodyum iyonlarının zarın iç segmenti boyunca dışa doğru pompalanmasına devam edilir. Böylece geri sızandan daha çok sodyum iyonu şimdi basili terk eder. Bunlar pozitif yüklü iyonlar oldukları için basilin içinden kayıpları basilin içindeki negatifliğin artmasına neden olur. Basile çarpan ışık enerjisinin



Şekil 50-7 Fotoreseptör (basıl ya da koni) zarının dış segmentinde ışık iletimi. Fotoreseptöre (örneğin koni) ışık geldiğinde rodopsinin ışığı emen retinal kısmı etkin hale geçer. Bu bir G protein olan transdusini uyarır, transdusin cGMP-fosfodiesterazı etkinleştirir. Bu enzim cGMP'nin 5'-cGMP'ye yıkımına aracılık eder. Daha sonra cGMP'deki azalma sodyum kanallarının kapanmasına neden olur ve bu kapanma fotoreseptörde hiperpolarizasyonla sonuçlanır.

büyüklüğü elektronegatifliği de artırır. Bu da hiperpolarizasyonun derecesinin daha büyük olmasına yol açar. En güçlü ışık şiddetinde zar potansiyeli potasyum iyonları için denge durumu olan -70 ile -80 milivolt düzeyine yaklaşır.

Reseptör Potansiyelinin Süresi ve Reseptör Potansiyeli ile Işık Şiddeti Arasındaki Logaritmik İlişki. Retinaya ani ve kısa bir ışık çarpması basillerde geçici bir hiperpolarizasyona, yani *reseptör potansiyeline* neden olur. Ortaya çıkan bu potansiyel yaklaşık 0,3 saniyede tepe noktasına ulaştıktan sonra bir saniyeden uzun bir zamanda sona erer. Konilerde bu değişiklik basillerden dört kat daha hızlı gerçekleşir. Retinadaki basillere saniyenin milyonda biri kadar bir süre ile etkili olan görsel bir imge kimi zaman bir saniyeden daha uzun süre ile görüntü algılanmasına neden olabilir.

Reseptör potansiyelinin bir başka özelliği de ışık şiddetinin logaritması ile orantılı olmasıdır. Bu durum göze binlerce kata kadar değişen ışık şiddetlerinin algılanması olanağı sağlaması açısından çok önemlidir.

Rodopsin Parçalanmasının Zarın Sodyum Geçirgenliğini Azaltmasının Mekanizması- Uyarılma "Zinciri". Olası en küçük kuantal ışık enerjisi birimi olan tek bir ışık fotonu, ideal şartlar altında yaklaşık 1 milivoltluk ölçülebilir bir reseptör potansiyeline neden olur. Sadece 30 ışık fotonu basilde yarı yarıya doygunluğa yol açar. Bu kadar küçük bir ışık miktarı nasıl bu kadar büyük bir uyarılmaya neden olabilir? Bunun yanıtı, fotoreseptörlerin uyarılma etkilerini bir milyon kat kadar arttıran son derece duyarlı bir kimyasal zincire sahip olmasıdır. Bu durum şu şekilde gerçekleşir:

1. *Foton*, rodopsinin 11-sis retinal kısmındaki bir elektronu uyarır. Bu da Şekil 50-5'de anlatıldığı gibi, rodopsinin aktif formu olan *metarodopsin II* oluşumuna neden olur.
2. *Aktif rodopsin*, basilin hücre zarında ve disk zarlarında normalde inaktif durumda bulunan birçok *transdusin* molekülünü uyararak bir enzim gibi davranır.
3. *Aktif transdusin* çok daha fazla sayıda *fosfodiesteraz* moleküllerini uyarır.
4. Bir başka enzim olan aktif *fosfodiesteraz*, çok kısa sürede çok sayıda *siklik guanozin monofosfat* (cGMP) molekülünü hidrolize eder; yani yıkıma uğratar. cGMP yıkılmadan önce basilin dış zarındaki sodyum kanal proteinlerine bağlı durumda, ve bu kanalları açık tutmaktadır. Ancak ışık varlığında fosfodiesteraz, cGMP'yi hidrolize eder ve cGMP'nin kanalları açık tutan etkisi ortadan kalkarak sodyum kanallarının kapanmasına neden olur. Her bir rodopsin molekülünün uyarılması yüzlerce kanalın kapanmasına neden olur. Bu kanalların her birinden sodyum akımı çok hızlı olduğundan kanalın kapanması ile tekrar açılncaya kadar geçen sürede milyonlarca sodyum iyonunun akımı engellenir. Sodyum iyon akımındaki bu küçük azalmanın basilleri uyarması daha önce tartışılmıştı.

5. Yaklaşık bir saniye içinde basillerde her zaman var olan bir diğer *rodopsin kinaz*, aktif rodopsini (metarodopsin II) etkisiz duruma getirir ve tüm zincir tersine işleyerek sodyum kanallarının açık olduğu normal duruma dönüş olur.

Dolayısıyla, basiller tek bir ışık fotonunun etkisini büyüterek milyonlarca sodyum iyonunun hareketini engelleyen önemli bir zincir geliştirmiş olurlar. Bu durum basillerin karanlık koşullardaki aşırı duyarlılığını açıklar.

Konilerin ışığa duyarlılığı basillerden 30 ila 300 kez daha azdır; ancak bu bile ileri derecede loş olmayan herhangi bir ışık şiddetinde renkli görme için yeterlidir.

Konilerde Renkli Görmeyi Fotokimyası

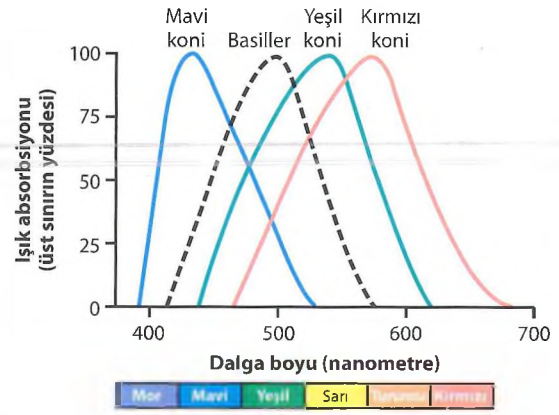
Bu konunun başında da belirtildiği gibi, konilerdeki fotokimyasal maddelerin bileşimi basillerdeki rodopsin ile neredeyse tamamen aynıdır. Tek farklılık, -konilerde *fotopsin* olarak adlandırılan- protein kısmının yani opsinlerin, basillerdeki skotopsinden hafifçe farklı yapıda olmasıdır. Konilerdeki görme pigmentlerinin *retinal* kısmı basillerdekine aynıdır. Dolayısıyla, konilerdeki renge duyarlı pigmentler retinal ve fotopsinlerin birleşiminden oluşur.

Bu bölümde daha sonra tartışılacağı gibi, her bir farklı koni tipinde üç renk pigmentinden sadece biri bulunur ve bu durum konileri mavi, yeşil veya kırmızı renklerinden birine seçici olarak duyarlı hale getirir. Bu pigmentler *maviye duyarlı pigment*, *yeşile duyarlı pigment* ve *kırmızıya duyarlı pigment* olarak adlandırılır. Üç tür koni hücresindeki bu pigmentlerin ışığı absorbe etme özellikleri sırasıyla 445, 535 ve 570 nanometre dalga boylarında tepe noktasına ulaşır. Bu dalga boyları aynı zamanda her bir koni tipi için ışık duyarlılığının da en üst düzeyde olduğu dalga boylarıdır ve retinanın renkleri nasıl farklı değerlendirdiğini açıklama açısından bir başlangıçtır. Bu üç pigmentin yaklaşık absorpsiyon eğrileri Şekil 50-8'de gösterilmiştir. Şekil aynı zamanda basillerdeki rodopsinin 505 nanometre dalga boyunda tepe değerine ulaşan absorpsiyon eğrisini de göstermektedir.

Retina Duyarlılığının Otomatik Olarak Düzenlenmesi – Aydınlık ve Karanlık Uyumu

Aydınlık ve Karanlık Uyumu. Bir kişi saatler boyunca parlak ışık altında kalırsa, hem basil, hem de konilerde büyük miktarlarda fotokimyasal madde retinal ve opsine indirgenecektir. Bunun da ötesinde basil ve konilerde retinalin çoğu A vitaminine dönüştürülecektir. Bu iki etki-den dolayı basil ve konilerde ışığa duyarlı kimyasalların kalan miktarı azalır ve bununla uyumlu olarak gözün ışığa duyarlılığı da azalır. Bu durum *aydınlık (ışık) uyumu* olarak adlandırılır.

Bunun tersine, kişi uzun süre karanlıkta kalırsa, basil ve konilerdeki retinal ve opsinler tekrar ışığa duyarlı pigmentlere dönüştürülür. Bunu yanında A vitamini de daha fazla ışığa duyarlı pigment oluşturmak üzere tekrar reti-

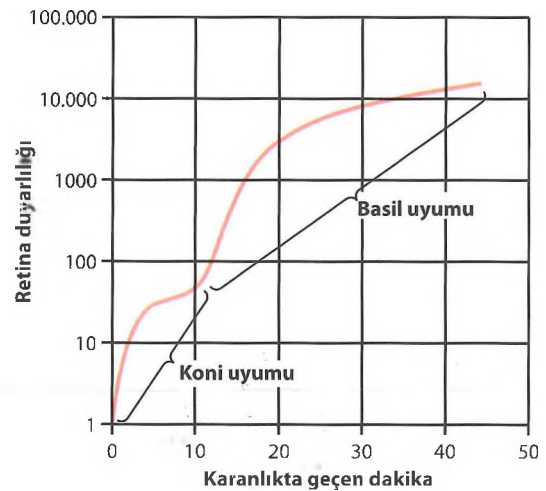


Şekil 50-8 Basil pigmenti ve üç renge duyarlı koni pigmentleri tarafından ışığın absorpsiyonu. (Marks WB, Dobelle WH, MacNichol EF Jr: Visual pigments of single primate cones. Science 143:1181, 1964, ve Brown PK, Wald G: Visual pigments in single rods and cones of the human retina: direct measurements reveal mechanisms of human night and color vision. Science 144:45, 1964. American Association for the Advancement of Science tarafından kaydedilen eğrilerden çizilmiştir.)

nale dönüştürülür; bu sürecin sonlanması basil ve konilerdeki opsinlerin miktarı tarafından belirlenir. Bu durum *karanlık uyumu* olarak adlandırılır.

Şekil 50-9 saatler boyunca parlak ışığa maruz kalmış bir kişide tam karanlık sürecinde ortaya çıkan karanlık uyumunun gelişimini göstermektedir. Karanlığa ilk girişte retina duyarlılığının çok düşük olduğuna; ancak yaklaşık 1 dakika içinde duyarlılığın 10 kat arttığına dikkat ediniz. Duyarlılıktaki bu 10 kat artış, retinanın daha önceki durumun onda biri kadar ışık şiddetine yanıt verebildiğini ifade eder. Duyarlılık 20 dakika sonunda yaklaşık 6000 kat, 40 dakika sonra ise yaklaşık 25.000 kat artar.

Şekil 50-9'da gösterilen eğrinin tamamı *karanlık uyum eğrisi* olarak adlandırılır. Ancak, eğrideki çen-



Şekil 50-9 Karanlık uyumu. Koni adaptasyonu ve basil uyumunun ilişkisi görülmektedir.

tiğe dikkat ediniz. Görmenin karanlığa uyumu dahil bütün kimyasal olayları konilerde basillerden yaklaşık dört kat hızlı olduğundan, eğrinin ilk kısmını da konilerin adaptasyonu oluşturur. Buna karşın koniler hiç bir durumda karanlıkta basiller kadar duyarlılık değişikliği gösteremez. Dolayısıyla, hızlı uyum özelliklerine rağmen konilerin uyumu sadece birkaç dakika içinde azalmaya başlarken, yavaş uyumu olan basiller dakikalar hatta saatler boyunca uyum göstermeye devam eder ve duyarlılıkları çok büyük oranda artar. Buna ek olarak, 100 veya daha fazla sayıda basilin sinyallerini tek bir gangliyon hücresine iletmesi, bu bölümde daha sonra tartışılacağı gibi, duyarlılıklarının da birleşerek artmasına (sumasyon etkisine) neden olur.

Aydınlık ve Karanlık Uyumunun Diğer Mekanizmaları. Rodopsin veya renk fotokimyasallarının konsantrasyonlarındaki değişikliğin neden olduğu uyuma ek olarak, gözde ışık ve karanlık uyumu için iki mekanizma daha bulunur. Bunlardan birincisi Bölüm 49'da tartışıldığı gibi, *pupilla boyutunun değişmesidir*. Bu durum pupilla açıklığından giren ışığın miktarında değişikliğe neden olduğu için, saniyenin küçük bir parçası kadar bir zamanda yaklaşık 30 kat uyuma neden olabilir.

Diğer mekanizma, görme zincirinin ardışık basamaklarında yer alan retina nöronları ve beyindeki nöronları ilgilendiren nöron uyumudur. Işık yoğunluğu ilk arttığında bipolar hücreler, horizontal hücreler, amakrin hücreler ve gangliyon hücreleri tarafından iletilen sinyaller yoğundur. Buna karşın, nöron devrelerinin çeşitli adımlarında bu sinyaller hızla azalır. Fotokimyasal sistemde binlerce kat değişen uyumunun yanında nöron uyumunun derecesi sadece birkaç kat olmakla birlikte, fotokimyasalların tam uyumu için dakikalardan saatlere kadar bir süre gerekli olmasına karşın, nöron uyumu saniyenin küçük bir parçası içinde gerçekleşir.

Görmede Aydınlik ve Karanlık Uyumunun Önemi. En ileri karanlık uyumu ile en ileri aydınlık uyumunun sınırları arasında, göz ışığa duyarlılığını 500.000 ile 1 milyon kez değiştirebilir ve bu ayarlama aydınlanmadaki değişikliklere karşı otomatik olarak gerçekleşir.

Görüntülerin retina tarafından kaydedilmesi, görüntüdeki hem karanlık hem de aydınlık alanların fark edilmesini gerektirdiği için, reseptörlerin aydınlık alanlara yanıt verip karanlık alanlara yanıt vermemesi açısından retinanın daima uygun duyarlılıkta olması gerekir. Retina uyumunun uygun ayarlanmadığı bir örnek kişinin sinema salonundan çıkarak parlak güneş ışığına girmesidir. Böyle bir durumda görüntüdeki karanlık alanlar bile aşırı derecede parlak görünür ve görüntünün farklı parçaları arasındaki kontrast azalacağından tüm görüntü beyazlaşır. Bu yetersiz görüş, retina görüntünün karanlık alanları tarafından aşırı derecede uyarılmayacak kadar uyum oluncaya kadar devam eder.

Bunun tersine, bir kişi karanlığa ilk girdiğinde retinanın duyarlılığı çok zayıf olduğundan görüntüdeki aydınlık alanlar bile retinayı uyaramaz. Karanlık uyumundan sonra aydınlık noktalar retina tarafından kaydedilmeye başlanır. Işık ve karanlık uyumuna uç örnekler vermek gerekirse, güneş ışığının yoğunluğu yıldız ışığınınkinden

den 10 milyar kere daha fazladır; ancak göz ışık uyumundan sonra güneş ışığı altında, karanlık uyumundan sonra yıldız ışığı altında işlev yapabilir.

Renkli Görme

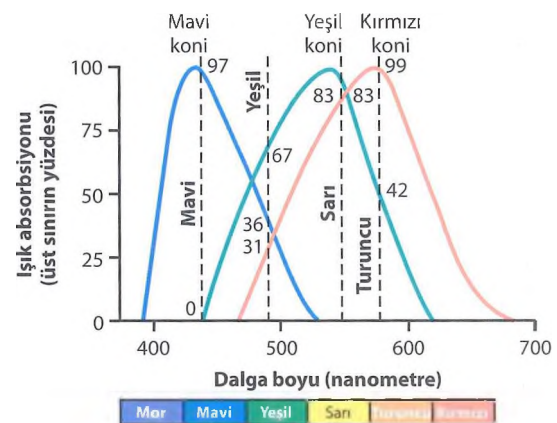
Önceki bölümlerden öğrendiğimiz gibi, farklı koniler ışığın farklı renklerine duyarlıdır. Bu bölümde retinanın görme spektrumundaki renklerin farklı derecelerini ayırt etmesinin mekanizması tartışılmaktadır.

Renk Algılanmasında Üç Renk Mekanizması

Renkli görme ile ilgili tüm kuramlar, iyi bilinen bir gözleme dayanmaktadır. Bu gözleme göre sadece kırmızı, yeşil ve mavi monokromatik (tek renkli) ışıklar, farklı kombinasyonlarda uygun şekilde karıştırıldığında insan gözü renklerin hemen hemen tüm derecelerini fark edebilir.

Üç Tip Koninin Spektral Duyarlılıkları. Renk görme testlerinden anlaşıldığına göre insandaki üç tip koninin spektral duyarlılığı, konilerdeki üç tip pigmentin ışık absorpsiyon eğrileri ile esas olarak aynıdır. Şekil 50-8'de ve biraz farklı olarak Şekil 50-10'da gösterilen bu eğriler renkli görme olaylarının çoğunu açıklayabilir.

Sinir Sisteminde Rengin Yorumlanması. Bir kişi Şekil 50-10'a bakarak 580 nanometre dalga boyundaki turuncu renkli monokromatik ışığın, kırmızı konileri yüzde 99 oranında (ideal şartlardaki en üst uyarılmanın yüzde doksan dokuzu), yeşil konileri yüzde 42 oranında uyardığını, mavi konileri ise hiç uyarmadığını söyleyebilir. Buna göre bu örnekte üç tip koninin uyarılma oranları 99:42:0 şeklindedir. Sinir sistemi bu oranlar serisini turuncu olarak yorumlar. Bunun tersine 450 nanometre dalga boyundaki monokromatik mavi ışık, kırmızı konileri 0, yeşil konileri 0, mavi konileri ise 97 uyarılma dereesinde uyarır. 0:0:97 şeklindeki bu oranlar serisi sinir



Şekil 50-10 Farklı renklere duyarlı konilerin mavi, yeşil, sarı ve turuncu monokromatik ışıklarla uyarılma dereceleri.

sistemi tarafından mavi olarak yorumlanır. Benzer şekilde, uyarılma oranları 83:83:0 olanlar sarı, 31:67:36 olanlar ise yeşil olarak yorumlanır.

Beyaz Işığın Algılanması. Kırmızı, yeşil ve mavi konilerin yaklaşık eşit derecede uyarılması beyaz görme algısına neden olur. Beyaz renge karşılık gelen tek bir ışık dalga boyu olmadığından, yelpazedeki tüm dalga boylarının kombinasyonu beyazdır. Hatta, gerekli konileri eşit olarak uyaran uygun kombinasyonda üç rengin kullanılması ile beyaz algısı oluşturulabilir.

Renk Körlüğü

Kırmızı-Yeşil Renk Körlüğü. Renk algılayan konilerden bir grubunun olmaması durumunda kişi bazı renkleri diğerlerinden ayıramaz. Örneğin normalde bir kişi Şekil 50-10'da 525 ila 675 nanometre dalga boyları arasındaki yeşil, sarı, turuncu ve kırmızı renkleri, kırmızı ve yeşil koniler sayesinde ayırt edebilir. Eğer bu konilerden biri eksik ise kişi bu dört rengi ayırt etmek için bu mekanizmayı kullanamaz ve özellikle kırmızı ve yeşil birbirinden ayırt edilemediğinden bu durum *kırmızı-yeşil renk körlüğü* olarak adlandırılır.

Kırmızı konileri olmayan bir kişi *protanop* olarak adlandırılır ve bu konilerin yokluğundan dolayı genel görsel spektrum, yüksek dalga boyu ucundan belirgin bir şekilde kısılır. Yeşil konileri olmayan renk körü bir kişi *döteranop* olarak adlandırılır bu kişilerde uzun dalga boyuna sahip kırmızı renk algılanabildiği için kişinin görsel spektrum genişliği tamamen normaldir.

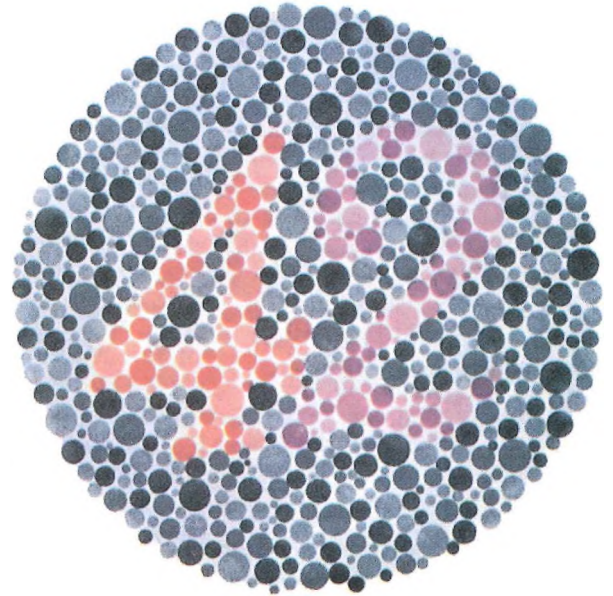
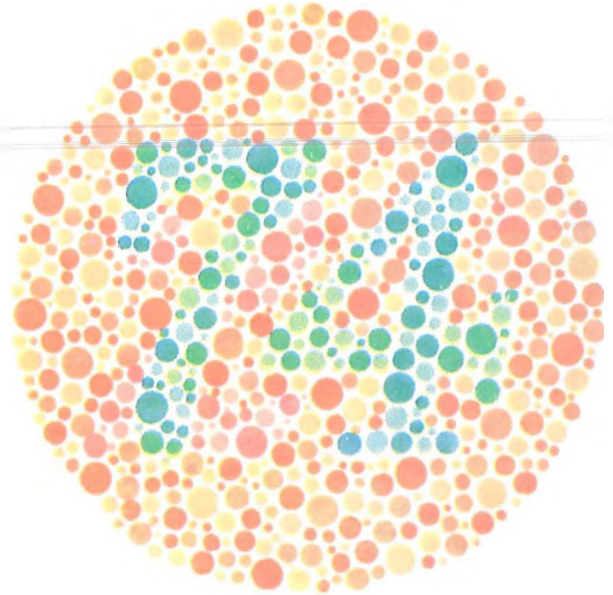
Kırmızı-yeşil renk körlüğü neredeyse sadece erkeklerde görülen genetik bir bozukluktur. Kadın X kromozomundaki genler bu konileri kodlar. Renk körlüğünün kadınlarda neredeyse hiç görülmemesinin nedeni iki X kromozomundan en az birinin her bir tipte koni için hemen daima normal bir gen bulundurmasıdır. Erkeklerde sadece bir X kromozomu bulunduğundan eksik gen renk körlüğüne neden olabilir.

Erkeklerde X kromozomu daima babadan değil, anneden alındığı için renk körlüğü anneden oğula taşınır. Bu durumdaki annelere *renk körlüğü taşıyıcısı* denir ve tüm kadınların yaklaşık %8'i bu durumdadır.

Mavi Zayıflığı. Mavi konilerin tamamen olmaması nadir bir durum olmakla birlikte bazen sayıca yetersiz olabilirler. Genetik olarak geçen bu olgu *mavi zayıflığı* olarak adlandırılır.

Renk Muayenesi Tabloları. Renk körlüğünü hızlıca saptamak için kullanılan bir yöntem, Şekil 50-11'de görülen noktalı tablolarıdır. Bu tablolar birçok değişik renkte noktaların karışımından oluşur. Üst kısımdaki tabloda normal bir kişi "74" okurken, kırmızı-yeşil renk körü bir kişi "21" okur. Alt kısımdaki tabloda ise normal görmeye sahip bir kişi "42" okurken, kırmızı körü bir kişi "2", yeşil körü bir kişi "4" okur.

Bu tabloları farklı konilerin Şekil 50-10 da gösterilen spektral duyarlılık eğrileri ile birlikte inceleyen bir kişi, renk körü kişiler tarafından belli renkteki noktalar için nasıl aşırı vurgu yapıldığını kolayca anlayabilir.



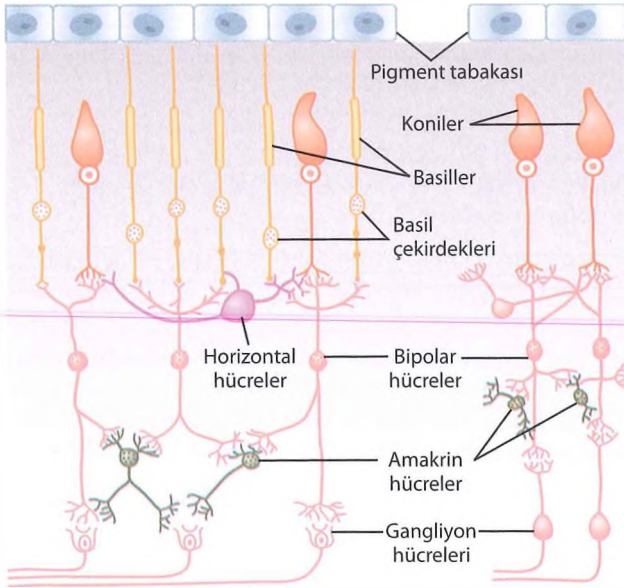
Şekil 50-11 İki Ishihara tablosu. *Üst kısım:* Bu tabloda normal kişi "74" okurken yeşil-kırmızı körlüğü olan kişi "21" okur. *Alt kısım:* Bu tabloda kırmızı körlüğü olan (protanop) kişi "2" okurken yeşil körlüğü olan (döteranop) kişi "4" okur. Normal kişi ise "42" okur. (Reproduced from Ishihara's Tests for Colour Blindness. Tokyo: Kanehara & Co., Renk körlüğü için buradaki kartlarla tanı konamaz, testin doğru olması için özgün tabloların kullanılması gerekir.)

Retinanın Sinirsel İşlevi

Retinanın Sinirsel Devreleri

Şekil 50-12'de retinanın nöron bağlantılarının esasları gösterilmektedir. Sol kısımda retinanın periferindeki devreler, sağ kısımda ise fovea kısmındaki devreler gösterilmiştir. Farklı nöron hücre tipleri şu şekildedir:

1. Basiller ve koniler. Bipolar ve horizontal hücrelerle



Şekil 50-12 Retinanın sinirsel düzenlenmesi. Sol tarafta retina'nın perifer kısmı, sağ tarafta fovea kısmı görülmektedir.

sinaps yaparak sinyalleri dış pleksiform tabakaya ileten fotoreseptörlerin kendileri.

2. **Horizontal hücreler.** Basil ve konilerden bipolar hücrelere giden sinyalleri dış pleksiform tabakada yatay olarak ileten hücreler.
3. **Bipolar hücreler.** Basiller, koniler ve horizontal hücrelerden gelen sinyalleri dikey olarak ileterek iç pleksiform tabakaya ulaştıran ve burada gangliyon hücreleri ve amakrin hücreler ile sinaps yapan hücreler.
4. **Amakrin hücreler.** Sinyali dikey olarak doğrudan bipolar hücrelerden gangliyon hücrelerine veya yatay düzlemde bipolar hücrelerin aksonlarından gangliyon hücrelerinin dendritlerine ya da diğer amakrin hücrelere olmak üzere iki doğrultuda iletebilen hücreler.
5. **Gangliyon hücreleri.** Retinadan sinir sinyallerini optik sinir aracılığıyla beyne ileten hücreler.

Retinada çok belirgin olmayan ve şekilde de gösterilmeyen altıncı bir hücre tipi, interpleksiform hücrelerdir. Bu hücreler sinyalleri iç pleksiform tabakadan dış pleksiform tabakaya doğru geri yönde taşırlar. İnhibitör özellikteki bu sinyallerin dış pleksiform tabakadaki görsel sinyallerin lateral yayılmasını kontrol ettiğine inanılmaktadır. Bu hücrelerin görevi görsel imgenin kontrast derecesini kontrol etmek olabilir.

Konilerden Gangliyon Hücrelerine Giden Görsel Yolak, Basil Yolağından Farklı İşlev Yapar. Diğer birçok duysal sistemimizde olduğu gibi retinada da basiller aracılığıyla eski tip görme, koniler aracılığıyla da yeni tip görme söz konusudur. Koni görmesini taşıyan nöron ve sinir lifleri basil görmesini taşıyanlara göre belirgin biçimde daha geniş, aynı zamanda sinyallerin taşınması iki ila beş kez

daha hızlıdır. Ayrıca bu iki sistemin nöron yapıları aşağıda anlatıldığı gibi, hafifçe birbirinden farklıdır.

Şekil 50-12 sağ kısımda *retinanın fovea kısmından* çıkan ve hızlı koni sistemini temsil eden yolaklar görülmektedir. Buradaki doğrudan yolakta üç tür hücre bulunur: (1) koniler, (2) bipolar hücreler ve (3) gangliyon hücreleri. Bunlara ek olarak horizontal hücreler baskılayıcı sinyalleri dış pleksiform tabaka boyunca yatay düzlemde iletirken amakrin hücreler iç pleksiform tabakada sinyalleri yatay düzlemde iletir.

Şekil 50-12 sol kısımda hem basil hem de konilerin bulunduğu retinanın periferindeki nöron bağlantıları görülmektedir. Bu bağlantıların arasında görülen üç bipolar hücre sadece basillerle bağlantı yapar ve evrimsel olarak daha aşağıda bulunan hayvanların çoğunda var olan bir görsel sisteme benzer. Bu bipolar hücrelerden çıkan sinyaller sadece amakrin hücrelere gider; buradan da gangliyon hücrelerine ulaşır. Dolayısıyla sadece basillerle görme sırasında, doğrudan ilerleyen görsel yolakta dört nöron bulunur: (1) basiller, (2) bipolar hücreler, (3) amakrin hücreler ve (4) gangliyon hücreleri. Horizontal hücreler ve amakrin hücreler aynı zamanda yatay bağlantıları sağlar.

Şekil 50-12'de görülen retina periferindeki diğer iki bipolar hücre hem basil hem de konilerle bağlantılıdır ve çıktıları hem doğrudan hem de amakrin hücreler aracılığıyla gangliyon hücrelerine ulaşır.

Retina Nöronları Tarafından Serbestlenen Nörotransmitterler. Retinadaki sinaptik ileti için kullanılan nörotransmitterlerin tümü tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Bununla birlikte hem basil hem de koniler, bipolar hücreler ile yaptıkları bağlantılarda glutamat kullanırlar.

Histolojik ve farmakolojik çalışmalar amakrin hücrelerin *gama-amino bütirik asit (GABA)*, *glisin*, *dopamin*, *asetilkolin* ve *indolamin* de dahil olmak üzere en az sekiz tip ilericiciyi kullandıklarını göstermiştir. Bu maddelerin tümü normal şartlarda inhibitör ilericiler olarak işlev yapar. Bipolar, horizontal ve interpleksiform hücrelerin ilericileri tam olarak bilinmemekle birlikte, en azından bazı horizontal hücreler baskılayıcı ilericiler kullanır.

Retina Nöronlarında Oluşan Sinyallerin Çoğunun İletimi Aksiyon Potansiyelleri ile Değil, Elektrotonik İleti ile Meydana Gelir. Görsel sinyalleri daima aksiyon potansiyelleri şeklinde ileten retina nöronları sadece gangliyon hücreleridir ve bu sinyalleri optik sinir aracılığıyla beyne kadar ulaştırırlar. Nadiren amakrin hücrelerden de aksiyon potansiyelleri kaydedilebilir; ancak bu aksiyon potansiyellerinin önemi anlaşılamamıştır. Geri kalan tüm diğer retina nöronları görsel sinyalleri aşağıda açıklandığı şekilde *elektrotonik ileti* ile iletirler.

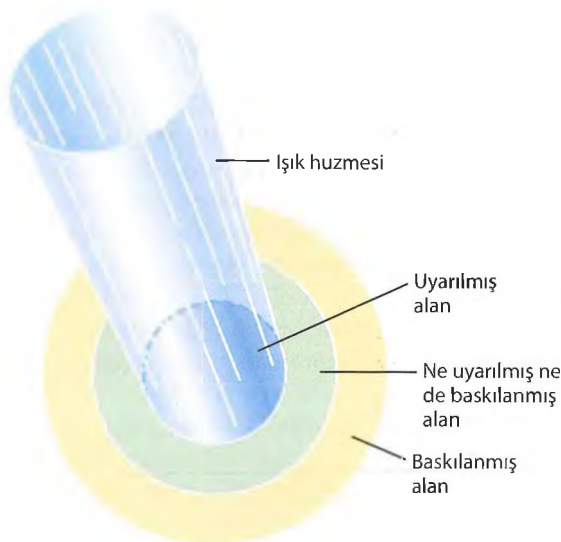
Elektrotonik ileti, elektrik akımının, uyarılma noktasından sinaps bölgesine kadar yol boyunca aksiyon potansiyelleri oluşmadan nöron sitoplazması ve aksonlarda doğrudan akmasıdır. Basil ve konilerde bile görme sinyallerinin olduğu dış segmentten sinaptik gövdeye kadar olan iletim elektrotonik yapıdadır. Öyle ki, basil veya koninin dış segmentinde ışığa yanıt olarak hiperpolarizasyon

oluştığında hemen hemen aynı derecede hiperpolarizasyon, aksiyon potansiyeline gerek olmaksızın sitoplazmada doğrudan elektrik akımı akışı şeklinde sinaptik gövdeye kadar taşınır. Daha sonra basil veya koniden serbestlenen nörotransmitter madde bipolar veya horizontal bir hücreyi uyardığında giriş noktasında oluşan sinyal, çıkış noktasına kadar yine aksiyon potansiyelleri ile değil; doğrudan elektrik akımının akması şeklinde iletilir.

Elektrotonik iletinin önemi, sinyal gücüne göre *dereceli bir iletir* sağlamasıdır. Dolayısıyla basil ve konilerde hiperpolarize eden çıktı sinyalinin gücü, aksiyon potansiyelinde olduğu gibi hep veya hiç şeklinde değil; doğrudan aydınlatma şiddetine bağlıdır.

Görsel Kontrastı Arttıran Lateral İnhibisyon – Horizontal Hücrelerin İşlevi

Şekil 50-12'de görüldüğü gibi horizontal hücreler, basil ve konilerin sinaptik gövdeleri arasında yatay bağlantılar yaparken bipolar hücrelerin dendritleri ile de bağlantılıdır. Horizontal hücrelerin çıktıları daima baskılayıcıdır. Dolayısıyla, bu yatay bağlantılar diğer tüm duysal sistemlerde de önem taşıyan lateral inhibisyon olgusunu sağlarlar. Bu olgu görsel imgenin uygun görsel kontrast ile iletilmesine yardımcı olur. Bu olgu Şekil 50-13'de gösterilmiştir. Görüldüğü gibi, küçük bir ışık alanı retina üzerinde odaklanmıştır. Işığın etkilediği alanın en merkezi kısmından gelen görsel yollar uyarılırken, bunun çevresindeki alan baskılanır. Başka bir deyişle, uyarıcı sinyalin retinanın pleksiform tabakasındaki dendrit ve aksonlardan oluşan dallanmalarla geniş bir alana yayılması, horizontal hücrelerin çevreleyen alanlarda lateral inhibisyon yapması sayesinde engellenir. Bu durum, görsel imgenin kenar kontrastlarının iletilmesinde yüksek görsel keskinlik için gereklidir.



Şekil 50-13 Küçük bir ışık huzmesinin retinada neden olduğu uyarılma ve baskılanma alanları ile lateral inhibisyon mekanizması görülmektedir.

Bazı amakrin hücreler de olasılıkla retinanın iç pleksiform tabakasında ilave bir lateral inhibisyon sağlayarak görsel kontrastın artırılmasına katkıda bulunur.

Bazı Bipolar Hücrelerin Uyarılması, Diğerlerinin Baskılanması – Depolarize ve Hiperpolarize olan Bipolar Hücreler

İki tür bipolar hücre görsel yolda birbirine zıt olarak uyarıcı ve baskılayıcı sinyaller oluştururlar: (1) *Depolarize olan bipolar hücreler* ve (2) *hiperpolarize olan bipolar hücreler*. Bu şekilde, basiller ve koniler uyarıldığında bazı bipolar hücreler uyarılırken diğerleri hiperpolarize olur.

Bu farklı durum için iki olası açıklama vardır. Bu açıklamalardan biri, iki tip bipolar hücrenin birbirinden tamamen farklı yapıda olmasıdır. Buna göre, bir tip bipolar hücre basil ve konilerden salınan nörotransmitter olan glutamata depolarize olarak yanıt verirken; diğer tip hiperpolarize olarak yanıt verir. Bir diğer olasılık ise bazı bipolar hücrelerin uyarıyı doğrudan basil ve konilerden alırken diğerlerinin sinyalleri horizontal hücreler aracılığıyla almasıdır. Horizontal hücreler inhibitör hücreler olduğundan, bu durum bipolar hücrede ortaya çıkacak elektiriksel yanıtın yükünü de değiştirecektir.

İki tür bipolar yanıtın mekanizması ne olursa olsun, bu olgunun önemi bipolar hücrelerin yarısının pozitif diğer yarısının ise negatif sinyaller iletmesidir. Daha sonra göreceğimiz gibi, görsel bilginin beyne taşınmasında hem negatif hem de pozitif sinyaller kullanılır.

Depolarize ve hiperpolarize olan bipolar hücreler arasındaki bu ters yöndeki ilişkinin bir başka önemli yanı, horizontal hücrelerin yaptığına ek olarak ikinci bir lateral inhibisyon mekanizması oluşturmalarıdır. Depolarize ve hiperpolarize olan bipolar hücreler yanyana dizilmiş olduğundan, görsel imgedeki kontrast sınırı tam da iki komşu fotoreseptör arasında bulunsun bile, bu mekanizma kontrast sınırlarının ayrılmasını sağlar. Horizontal hücrelerin oluşturduğu lateral inhibisyon mekanizması ise farklı olarak çok daha büyük uzaklıklar için geçerlidir.

Amakrin Hücreler ve İşlevleri

Morfolojik ve histokimyasal olarak yaklaşık 30 tip amakrin hücre tanımlanmıştır. Yarım düzine kadar farklı tipte amakrin hücrenin işlevleri belirlenmiş ve bunların tümü birbirinden farklı olarak bulunmuştur. Amakrin hücrelerin bir tipi, koniden bipolar hücreye, buradan amakrin hücreye, buradan da gangliyon hücresine uzanan koni görüşüne ait doğrudan yolun bir parçasıdır.

Bir başka amakrin hücre tipi süregelen bir görsel sinyalin başlangıcında kuvvetli bir şekilde yanıt verirken, bu yanıt kısa sürede sonlanır.

Bir diğer amakrin hücre tipi görsel sinyalin bitiminde kuvvetli bir şekilde yanıt verirken bu yanıt yine kısa sürede sonlanır.

Amakrin hücrelerin bir başka tipi, yünden bağımsız olarak basitçe aydınlatmadaki değişikliğe, ışığın açılması ya da kapanmasına yanıt verir.

Yine bir başka tip amakrin hücre bir görüntünün retina boyunca özgül bir yönde hareket etmesine yanıt verir; bu nedenle amakrin hücrelere *yöne duyarlı* da denir.

Anlaşıldığı kadarıyla, birçok ya da çoğu amakrin hücre ara nöronlardır ve görsel imgenin retinadan ayrılmadan önceki çözülmesine yardımcı olurlar.

Gangliyon Hücreleri ve Optik Sinir Lifleri

Her bir retina yaklaşık 100 milyon basil ve 3 milyon koni içerirken, gangliyon hücrelerinin sayısı sadece yaklaşık 1,6 milyon kadardır. Dolayısıyla, ortalama 60 basil ve 2 koni hücresinin getirdiği sinyaller bir gangliyon hücresi üzerinde birleşerek optik sinir lifleri ile beyne gönderilir.

Buna karşın retinanın merkezi ile periferi arasında belirgin farklılıklar vardır. Merkezdeki fovea bölgesine yaklaştıkça basil ve koniler boyut olarak incelirken, her bir optik sinir lifine bağlantı yapan basil ve koni sayısı azalır. Bu etkenler retinanın merkezine doğru giderek görme keskinliğini artırır. *Merkezdeki foveada* sadece ince konilerden 35.000 civarında bulunur ve basil yoktur. Aynı zamanda, Şekil 50-12'de gösterildiği gibi, retinanın bu bölgesinden kaynaklanan optik sinir liflerinin sayısı ile koni sayısı neredeyse tamamen eşittir. Bu durum, çevredeki zayıf görme keskinliğine oranla merkezdeki yüksek derecede görme keskinliğini açıklar.

Merkezdeki ve periferdeki retina arasında bir başka fark, periferdeki retina alanlarının zayıf ışığa çok daha duyarlı olmasıdır. Bu durum kısmen basillerin ışığa konilerden 30 ila 300 kez daha duyarlı olmasından kaynaklanır; ancak bir başka olgu da, retinanın perifer kısımlarında 200 kadar basil hücresinin tek bir optik sinir lifi üzerinde birleşerek sinyali büyütmesidir. Böylelikle basillerden gelen sinyaller toplanarak periferdeki gangliyon hücrelerinin ve bunlarla bağlantılı optik sinir liflerinin daha da yoğun uyarılmasını sağlar.

Retinadaki Üç Tip Gangliyon Hücresi ve Bunların Bağlantılı Alanları

W, X ve Y hücreleri olarak adlandırılan üç tip gangliyon hücresi bulunur ve bunların her birinin işlevleri birbirinden farklıdır.

Basil Görüşünün W Hücreleri Tarafından İletilmesi.

Tüm gangliyon hücrelerinin yaklaşık yüzde 40 kadarını oluşturan W hücreleri, çapları 10 mikrometreden daha az olan küçük hücrelerdir ve sinyallerini optik sinir liflerine 8 metre/saniyelik yavaş bir hızla iletirler. Bu gangliyon hücreleri uyarıların çoğunu küçük bipolar hücreler ve amakrin hücreler aracılığıyla basillerden alırlar. Retinanın perifer kısımlarında geniş alanları vardır; çünkü gangliyon hücrelerinin dendritleri geniş alanlardan sinyaller toplayan iç pleksiform tabakada genişçe yayılmışlardır.

Histolojik ve fizyolojik deneylerden anlaşıldığı kadarıyla, W hücreleri özellikle görme alanındaki bir yönde harekete duyarlıdır; ayrıca olasılıkla karanlık koşullarda kaba basil görüşünde de önemli olabilirler.

Görsel İmge ve Rengin X Hücreleri Tarafından İletilmesi. Toplam gangliyon hücrelerinin yüzde 55 kadarını oluşturan X hücreleri en fazla sayıda bulunan gangliyon hücreleridir. 10 ila 15 mikrometre çaplı orta boyutlu hücrelerdir ve sinyallerini optik sinir liflerine 14 metre/saniye hızda iletirler.

X hücrelerinin dendritleri retinada çok geniş yayıldığından alanları küçüktür. Bu nedenle sinyalleri retina alanlarını kesin şekilde temsil eder. Dolayısıyla görsel imgenin ince detayları esas olarak X hücreleri tarafından iletilir. Aynı zamanda, her bir X hücresi en az bir koniden girdi aldığından, tüm renkli görmeden olasılıkla X hücreleri sorumludur.

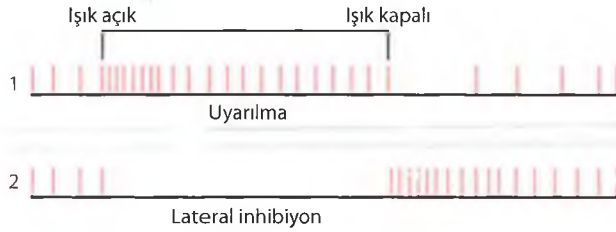
Y Hücrelerinin Görsel İmgedeki Anlık Değişimleri İletme İşlevi. Y hücreleri 35 mikrometrelik çapları ile gangliyon hücreleri içinde en geniş olanlardır ve sinyallerini beyne 50 metre/saniye veya daha yüksek hızda iletirler. Sayıları diğerlerine göre daha azdır ve toplamın yüzde beşi kadardır. Aynı zamanda geniş dendritik alanları bulunduğu geniş retina bölgelerinden sinyaller toplayarlar.

Amakrin hücrelerin çoğunda olduğu gibi Y gangliyon hücreleri de hem hızlı hareket, hem de ışık şiddetindeki hızlı değişiklikler olmak üzere, görsel imgedeki hızlı değişimlere yanıt verirler ve saniyenin küçük birimlerinde sinyaller gönderirler. Bu gangliyon hücreleri tahminen görsel alanın herhangi bir yerindeki yeni ortaya çıkan bir olayı, yeri hakkında kesin bir doğruluk olmaksızın sinir sistemine neredeyse anlık olarak bildirerek gözlerin uyarıcı harekete doğru yönelmesi için uygun ipuçları sağlarlar.

Gangliyon Hücrelerinin Uyarılması

Gangliyon Hücrelerinde Kendiliğinden Ortaya Çıkan Sürekli Aksiyon Potansiyelleri. Optik sinirin beyne ulaşan uzun lifleri gangliyon hücrelerinden başlar. Retinadaki basillerin, konilerin ve bipolar hücrelerin kullandığı elektrotanik yöntem, yolun uzun olması nedeniyle uygun değildir. Bu nedenle gangliyon hücreleri sinyallerini tekrarlayan aksiyon potansiyelleri şeklinde iletir. Bunun ötesinde, gangliyon hücreleri uyarılmadıkları zamanlarda bile saniyede 5 ila 40 arasında sürekli uyarılar oluştururlar. Oluşan görsel sinyaller arka planda var olan bu spontan gangliyon hücresi ateşlemesinin üzerine biner.

Işık Yoğunluğundaki Değişikliklerin İletilmesi – Açık-Kapalı Yanıtı. Daha önce söz edildiği gibi, birçok gangliyon hücresi özellikle ışık yoğunluğundaki *değişikliklerle* uyarılır. Bu durum Şekil 50-14'te sinir uyarılarının kayıtları ile gösterilmiştir. Üst kısımda ışık ilk açıldığında saniyenin küçük bir birimi içinde ortaya çıkan ancak daha sonra saniyenin takip eden birimlerinde azalan uyarılar görülmektedir. Alt kısımdaki kayıt ışık alanının hemen yan tarafındaki bir gangliyon hücresinden yapılmıştır ve bu hücre lateral inhibisyonundan dolayı ışık açıldığı zaman belirgin şekilde inhibe olur. Daha sonra ışık kapatıldığında bunun tersi bir etki ortaya çıkar. Dolayısıyla bu kayıtlar "açık-kapalı" ve "kapalı-açık" yanıtları olarak adlandırılır.



Şekil 50-14 Gangliyon hücrelerinin ışığa yanıtları. (1) Işık noktası ile uyarılmış alan ve (2) uyarılmış alana komşu alan. Komşu alandaki gangliyon hücresi lateral inhibisyon mekanizması ile baskılanmıştır. (Granit R: Receptors and Sensory Perception: A Discussion of Aims, Means, and Results of Electrophysiological Research into the Process of Reception. New Haven, Conn: Yale University Press, 1955'den değiştirilerek.)

Işığa yanıt olarak ortaya çıkan bu yanıtların birbirine ters olan yönleri sırasıyla depolarize olan ve hiperpolarize olan bipolar hücreler tarafından oluşturulur ve bu yanıtların geçici özellikleri en azından kısmen, olasılıkla kendileri de benzer geçici yanıtlar veren amakrin hücreler tarafından oluşturulur.

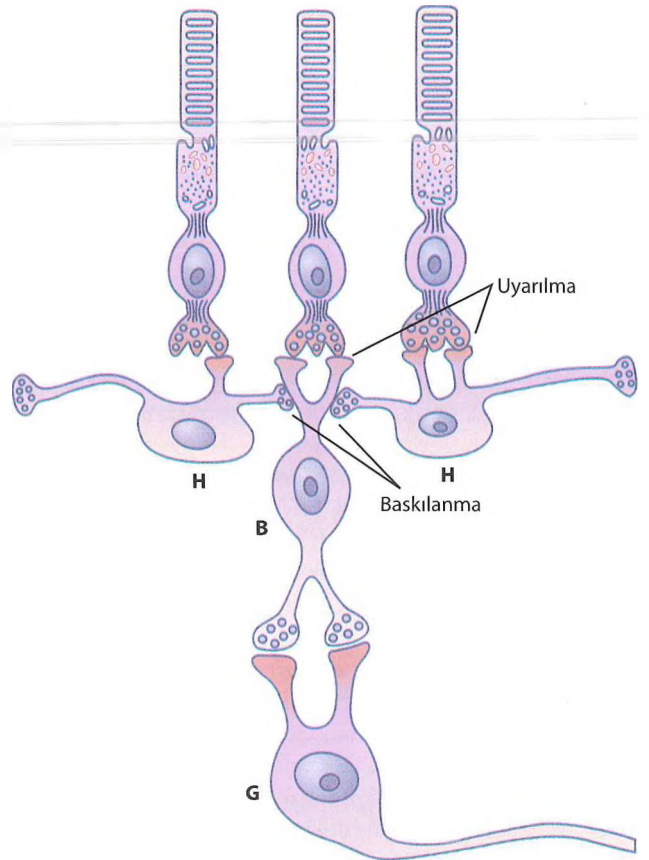
Gözlerin ışık yoğunluğundaki değişikliği fark etme yeteneği hem periferdeki hem de merkezdeki retinada çok iyi gelişmiştir. Örneğin görme alanı boyunca uçan küçük bir sivrisinek anlık olarak algılanırken, bunun tersine hareketsiz olarak duran bir sivrisinek görsel fark etme eşiğinin altında kalır.

Görsel Sahnedeki Kontrastları Tanımlayan Sinyallerin İletilmesi – Lateral İnhibisyonun Rolü

Birçok gangliyon hücresi esas olarak görüntüdeki kontrast oluşturan kenarlara yanıt verir. Bu durum görüntü şablonunun beyne iletilmesi için asıl yöntem gibi görüldüğünden bu sürecin nasıl ortaya çıktığını açıklayalım.

Retinanın tamamına, tüm fotoreseptörleri eşit derecede uyaracak yaygın bir ışık uygulandığında kontrast tipteki gangliyon hücreleri ne uyarılır, ne de inhibe olur. Bunun nedeni, fotoreseptörlerden depolarize olan bipolar hücreler aracılığı ile iletilen doğrudan sinyallerin uyarıcı özellikteyken, hiperpolarize olan bipolar ve horizontal hücreler aracılığı ile lateral yönde iletilen sinyallerin daha çok baskılayıcı özellikte olmasıdır. Böylece, bir yolaktan giden doğrudan uyarıcı yanıt olasılıkla yan yollardan giden baskılayıcı sinyaller tarafından etkisiz hale getirilmektedir. Üzerinde üç fotoreseptör bulunan buna uygun bir nöron devresi Şekil 50-15'de gösterilmiştir. Ortada bulunan reseptör depolarize olan bir bipolar hücreyi uyarır. Üç reseptörün hepsi de aynı anda ışık ile uyarılırsa inhibitör özellikteki horizontal hücreler aracılığıyla aynı bipolar hücre ile bağlantılı olan kenarlardaki iki reseptör doğrudan uyarıcı sinyali etkisiz hale getirirler.

Şimdi de, görsel sahnede kontrast bir sınır varsa ne olur, bunu açıklayalım. Yine Şekil 50-15'e bakarak ortadaki fotoreseptörün parlak bir ışık alanı ile uyarılırken kenarlardaki reseptörlerin karanlıkta olduğunu varsayalım. Parlak alan bipolar hücre aracılığı ile doğrudan yolu uyarır. Yandaki fotoreseptörlerden biri karanlıkta olduğundan horizontal hücrelerden biri de uyarılmamış durumda



Şekil 50-15 Retinada basiller, horizontal hücreler (H), bipolar hücre (B) ve gangliyon hücrenin (G) tipik düzenlenmesi. Basiller, bipolar hücreler ve horizontal hücreler arasındaki kavşaklarda uyarılma, horizontal hücrelerle gangliyon hücresi arasındaki kavşakta ise baskılanma olduğu görülmektedir.

kalır. Böylece bu horizontal hücre, bipolar hücreyi inhibe etmez ve bu da bipolar hücrenin daha da fazla uyarılmasına neden olur. Dolayısıyla, görsel bir kontrast varlığında doğrudan ve yan yollar ile sinyaller birbirini kuvvetlendirir.

Özetle, diğer çoğu duysal sistemde lateral inhibisyon ne şekilde işlev yapıyorsa gözde de aynı işlevi yapar ve kontrastın algılanmasını ve kuvvetlendirilmesini sağlar.

Renk Sinyallerinin Gangliyon Hücreleri İle İletilmesi

Tek bir gangliyon hücresi sadece birkaç tane veya çok sayıda koni tarafından uyarılabilir. Üç tip koni –kırmızı, yeşil ve mavi- aynı gangliyon hücresini uyardığında, gangliyon hücresi tarafından iletilen sinyal renk yelpazesinin içindeki herhangi bir rengin neden olduğu sinyal ile aynıdır. Dolayısıyla, gangliyon hücresinden iletilen sinyalin farklı renklerin algılanmasında bir rolü yoktur ve "beyaz" olarak algılanan bir sinyaldir.

Buna karşın, bazı gangliyon hücreleri sadece bir renk tipindeki koni tarafından uyarılırken bir ikincisi tarafından inhibe edilir. Örneğin bu durum kırmızı ve yeşil koniler için sıklıkla ortaya çıkar ve kırmızı uyarılmaya neden olurken yeşil inhibisyona neden olur veya bunun tersi olabilir.

Aynı tipte çapraz bir etki bir yanda mavi koniler; diğer yanda da kırmızı ve yeşil konilerin kombinasyonu (her ikisi sarı renk ile uyarılır) ile görülebilir ve mavi ve sarı renkler arasında çapraz bir uyarılma-baskılanma ilişkisi meydana getirir.

Renklerin bu zıt etkilerinin mekanizması şu şekildedir: Bir renk tipindeki koni, depolarize olan bipolar hücre aracılığıyla doğrudan yolaktaki gangliyon hücrelerini uyarırken; diğer renk tipindeki koni, hiperpolarize olan bir bipolar hücre aracılığıyla dolaylı inhibitör yolaktaki gangliyon hücrelerini baskılar.

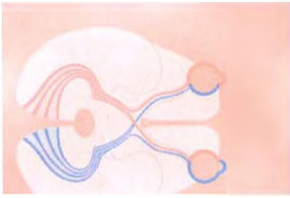
Bu renk-kontrast mekanizmasının önemi, retinanın renkleri ayırt etmeye başladığı bir mekanizma olmasıdır. Dolayısıyla, her bir renk-kontrast tipte gangliyon hücresi bir renk tarafından uyarılırken, “rakip” renk tarafından baskılanır. Sonuç olarak, renk analizi retinada başlar ve tamamen beyne ait bir işlev değildir.

Kaynaklar

- Artemyev NO: Light-dependent compartmentalization of transducin in rod photoreceptors, *Mol Neurobiol* 37:44, 2008.
- Bloomfield SA, Völgyi B: The diverse functional roles and regulation of neuronal gap junctions in the retina, *Nat Rev Neurosci* 10:495, 2009.
- Bowmaker JK: Evolution of vertebrate visual pigments, *Vision Res* 48:2022, 2008.
- Carroll J: Focus on molecules: the cone opsins, *Exp Eye Res* 86:865, 2008.
- D'Amico DJ: Clinical practice. Primary retinal detachment, *N Engl J Med* 359:2346, 2008.
- Fain GL, Matthews HR, Cornwall MC, Koutalos Y: Adaptation in vertebrate photoreceptors, *Physiol Rev* 81:117, 2001.

- Garriga P, Manyosa J: The eye photoreceptor protein rhodopsin: structural implications for retinal disease, *FEBS Lett* 528:17, 2002.
- Gegenfurtner KR: Cortical mechanisms of colour vision, *Nat Rev Neurosci* 4:563, 2003.
- Gegenfurtner KR, Kiper DC: Color vision, *Annu Rev Neurosci* 26:181, 2003.
- Hankins MW, Peirson SN, Foster RG: Melanopsin: an exciting photopigment, *Trends Neurosci* 31:27, 2008.
- Hardie RC: Phototransduction: shedding light on translocation, *Curr Biol* 13:R775, 2003.
- Hartzell HC, Qu Z, Yu K, et al: Molecular physiology of bestrophins: multifunctional membrane proteins linked to Best disease and other retinopathies, *Physiol Rev* 88:639, 2008.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of Neural Science*, 4th ed, New York, 2000, McGraw-Hill.
- Kolb H, Nelson R, Ahnelt P, Cuenca N: Cellular organization of the vertebrate retina, *Prog Brain Res* 131:3, 2001.
- Luo DG, Xue T, Yau KW: How vision begins: an odyssey, *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:9855, 2008.
- Masland RH: The fundamental plan of the retina, *Nat Neurosci* 4:877, 2001.
- Okawa H, Sampath AP: Optimization of single-photon response transmission at the rod-to-rod bipolar synapse, *Physiology (Bethesda)* 22:279, 2007.
- Schwartz EA: Transport-mediated synapses in the retina, *Physiol Rev* 82:875, 2002.
- Solomon SG, Lennie P: The machinery of colour vision, *Nat Rev Neurosci* 8:276, 2007.
- Taylor WR, Vaney DI: New directions in retinal research, *Trends Neurosci* 26:379, 2003.
- Wensel TG: Signal transducing membrane complexes of photoreceptor outer segments, *Vision Res* 48:2052, 2008.
- Westheimer G: The ON-OFF dichotomy in visual processing: from receptors to perception, *Prog Retin Eye Res* 26:636, 2007.

Göz: III. Görmenin Merkezi Nörofizyolojisi



Görme Yolları

Şekil 51-1 iki retinadan görme korteksine giden ana görme yollarını göstermektedir. Görsel sinir uyarıları

optik sinirler aracılığıyla retinaları terk ederler. *Optik kiyazmada*, retinaların nazal yarılarının gelen lifler karşı tarafa geçerler; karşı taraf temporal retinalardan gelen liflere katılırlar ve optik traktusu oluştururlar. Her bir optik traktusun lifleri talamusun *dorsal lateral genikülat çekirdeği*nde sinaps yaparlar ve buradan kalkan *genikülokalkarin* lifler, *optik radyasyon* (*genikülokalkarin traktus* olarak da adlandırılır) yolu ile medyal oksipital lobun *kal-karin bölgesindeki primer görme korteksi'ne* ulaşırlar.

Görme lifleri aynı zamanda beynin daha eski birkaç bölgesine de giderler: (1) Olasılıkla vücudun çeşitli fizyolojik değişimlerini gece ve gündüzle senkronize eden sirkadiyen ritmin kontrolünü sağlamak üzere, optik traktustan *hipotalamusun suprakiazmatik çekirdeği'ne*; (2) önemli cisimler üzerine gözün odaklanması için refleks hareketleri ve pupilla ışık refleksini sağlamak üzere orta beyindeki *pretektal çekirdekler'e*; (3) iki gözün hızlı doğrusal hareketlerini kontrol etmek için *süperiyör kollikulus'a* ve (4) olasıyla, vücudun bazı davranışsal işlevlerini kontrole yardım etmek üzere, talamusun *ventral lateral genikülat çekirdeği'ne* ve talamusun çevresindeki beynin bazal bölgelerine ulaşır.

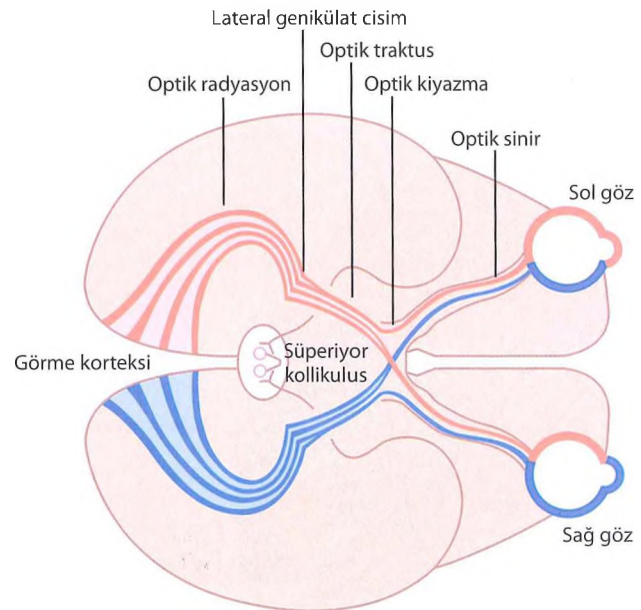
Böylece, görme yolları kabaca, orta beyin ve ön beyin tabanına ulaşan *eski sistem* ve oksipital loblarda lokalize olan görme korteksine doğrudan ileti sağlayan *yeni sistem* şeklinde ayrılabilir. İnsanlarda yeni sistem, görsel şeklin, renklerin ve diğer bilinçli görmenin hemen tüm yönleriyle algılanmasından sorumludur. Aksine, birçok ilkel hayvanda, tıpkı görme korteksinin memelilerde kullanılmasına benzer biçimde, görsel biçimler bile süperiyör kollikulusu kullanarak eski sistem tarafından tanınır.

Talamusun Dorsal Lateral Genikülat Çekirdeğinin İşlevi

Yeni görme sisteminin optik sinir lifleri, Şekil 51-1'de gösterildiği gibi, lateral genikülat cisim olarak da adlan-

dırılan, talamusun dorsal ucunda yerleşik, *dorsal lateral genikülat çekirdek'te* sonlanırlar. Dorsal lateral genikülat çekirdek iki temel işlev görür: ilki, optik traktusun görsel bilgisini, *optik radyasyon* (*genikülokalkarin traktus* da denir) yoluyla *görme korteksi'ne* bağlar. Bu ileti işlevi o kadar kusursuzdur ki, retinadan görme korteksine uzanan yol boyunca yüksek derecede uzamsal hassaslıkta, tam bir birebir ileti vardır.

Optik kiyazmayı geçtikten sonra, optik traktustaki liflerin yarısı bir gözden, diğer yarısı diğer gözden kaynaklanarak, iki retina üzerindeki karşılık gelen noktaları temsil eder. Bununla beraber, iki gözden gelen sinyaller, dorsal lateral genikülat çekirdek içinde ayrı tutulurlar. Bu çekirdek, altı çekirdek tabakasından oluşmuştur. II., III. ve V. tabakalar (ventralden dorsale) sinyalleri, ipsilateral retinanın lateral yarısından alırlar; oysa, I., IV. ve VI. tabakalar sinyalleri karşı göz retinasının medyal yarısından alırlar. İki gözün birbirine karşılık gelen retina alanları, eşleşmiş tabakalarda birbiri üstüne yerleşmiş nöronlarla bağlantı



Şekil 51-1 Gözlerden görme korteksine giden temel görme yolları. (Polyak SL' den modifiye edilmiştir. The Retina. University of Chicago, 1941.)

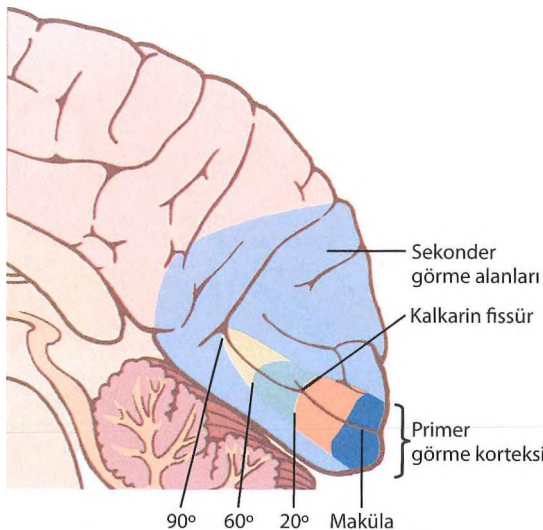
kurularlar ve benzer paralel ileti, görme korteksine kadar tüm yol boyunca korunur.

Dorsal lateral genikülat çekirdeğin ikinci önemli işlevi, görme korteksine sinyallerin iletilmesinde "kapı" görevi yapmaktır; yani, kortekse sinyallerin ne kadarının geçmesine izin verileceğini kontrol etmektir. Çekirdek, kapı geçişi için kontrol sinyallerini iki ana kaynaktan alır: (1) primer görme korteksinden geriye, lateral genikülat çekirdeğe dönen *kortikofugal lifler*'den ve (2) *mezensefalonun retiküler alanlarından*. Bunların ikisi de baskılayıcıdır ve uyarıldıklarında, dorsal lateral genikülat çekirdeğin seçilmiş bölümleri yoluyla iletiyi kapatabilirler. Bu her iki kapı devresi, geçmesine izin verilen görsel bilginin vurgulanmasına yardımcı olur.

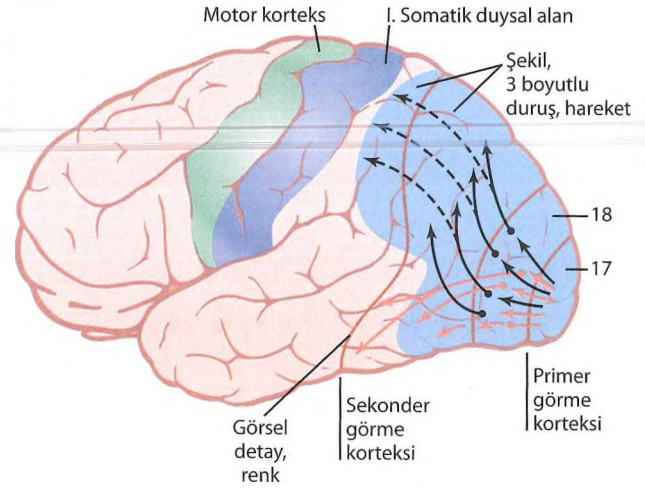
En sonunda, dorsal lateral genikülat çekirdek, başka bir yola daha ayrılır: (1) I. ve II. tabakalar büyük nöronlar içerdikleri için *magnosellüler tabakalar* olarak adlandırılırlar. Bunlar giriş sinyallerinin hemen hemen tamamını büyük *Y tipi retinanın gangliyon hücrelerinden* alırlar. Bu magnosellüler sistem, görme korteksine bir *hızlı iletim yolu* sağlar. Bununla birlikte, bu sistem renk körüdür; sadece siyah ve beyaz bilgi taşır. Aynı zamanda, birebir ileti zayıftır; çünkü fazla sayıda Y gangliyon hücresi yoktur ve dendritleri retinada genişçe yayılır. (2) III. ila VI. tabakalar *parvosellüler tabakalar* olarak adlandırılırlar; çünkü küçükten orta boya değişen çok sayıda nöronlar içerirler. Bu nöronlar giriş sinyallerini hemen tamamen *X tipi retina gangliyon hücrelerinden* alırlar; bunlar renk iletirler ve hassas, birebir uzaysal bilgi taşırlar; ancak yüksek hızdan ziyade orta derecede bir ileti hızıyla iletirler.

Görme Korteksinin Organizasyonu ve İşlevi

Şekil 51-2 ve 51-3 *görme korteksinin* temel olarak oksipital lobun medyal yüzeyinde yerleştiğini göstermektedir. Diğer duysal sistemlerin kortikal temsili de olduğu



Şekil 51-2 Medyal oksipital korteksin kalkarin fissür alanındaki görme korteksi.



Şekil 51-3 Oksipital ve pariyetal kortekslerin lateral yüzeylerinde, görme sinyallerinin primer görme korteksinden sekonder görme alanlarına iletimi. Şekilde, üç boyutlu duruş ve hareketi temsil eden sinyallerin temel olarak, oksipital lobun üst bölümlerine ve pariyetal lobun arka bölümlerine iletilmesine dikkat ediniz. Tersine, görsel detay ve rengi taşıyan sinyaller, temel olarak oksipital lobun anteroventral bölümüne ve arka temporal lobun ventral bölümüne iletilir.

gibi, görme korteksi de *primer görme korteksi* ve *sekonder görme korteksi* alanlarına ayrılır.

Primer Görme Korteksi. Primer görme korteksi (Bkz. Şekil 51-2), *kalkarin fissür alanı*nda, her bir oksipital korteksin *medyal* bölümünde, *okspital kutba* doğru uzanır. Bu alan gözlerden doğrudan gelen görme sinyallerinin son durağıdır. Şekil 51-2'de gösterildiği gibi, retinanın daha periferinden gelen sinyaller kutbun önünde ya da içlerinde sonlanırlarken, retinanın maküler alanından gelen sinyaller oksipital kutbun yakınında sonlanırlar. Retinanın üst bölümü yukarıda, alt bölümü aşağıda temsil edilir.

Şekilde özellikle makülayı temsil eden geniş alana dikkat ediniz. Retinada foveanın sinyallerinin iletildiği bölge de burasıdır. Fovea, görme keskinliğinin en üst derecesinden sorumludur. Retina alanı açısından kıyaslandığında, fovea primer görme korteksinde retinanın en perifer bölümlerinin birkaç yüz katı kadar bir alanla temsil edilir.

Primer görme korteksi *I. görme alanı* diye de adlandırılır. Primer görme korteksinin bir başka ismi de *striat kortektir*; çünkü bu alan kabaca çizgili bir görünüme sahiptir.

Korteksin Sekonder Görme Alanları. *Görsel asosiyasyon alanları* olarak da adlandırılan sekonder görme alanları, primer görme korteksinin lateral, anterior, süperior ve inferiorunda uzanırlar. Bu alanların çoğu Şekil 51-3'de gösterildiği gibi oksipital korteksin yan yüzeyleri üzerinden dışa doğru katlanırlar. Sekonder sinyaller, görsel anlamların analizi için bu alanlara iletilirler. Örneğin,

primer görme korteksinin tamamını kuşatan *Brodmann'ın 18. alanı* primer görme korteksinden gelen hemen hemen tüm sinyallerin bir sonraki bölüme iletiildiği alandır (bkz. Şekil 51-3). Bu nedenle, Brodmann'ın 18. alanı, *II. görme alanı* ya da basitçe V-2 olarak adlandırılır. Bundan başka, V-3, V-4 gibi bir düzineden fazla özel isimlendirmeleri olan daha uzak sekonder görme alanları vardır. Tüm bu alanların önemi, görsel resmin çeşitli yönlerinin giderek parçalara ayrılıp analiz edildiği alanlar olmasıdır.

Primer Görme Korteksi Altı Ana Katmana Sahiptir

Primer görme korteksi, Şekil 51-4'de gösterildiği şekilde, tüm diğer serebral korteks bölümlerinin çoğu gibi altı ayrı tabakaya sahiptir. Diğer duysal sistemler için de doğru olduğu gibi, genikülokalkarin lifler esas olarak IV. tabakada sonlanırlar. Fakat bu tabaka da kendi içinde alt bölümlere ayrılmıştır. Retinanın Y gangliyon hücrelerinden gelen hızlı ileti sinyalleri IVcα tabakasında sonlanırlar ve buradan düşey olarak hem dışa kortikal yüzeye doğru ve hem de içe daha derin düzeylere doğru iletilirler.

Retinadaki X gangliyon hücrelerinden kalkan orta boy optik sinir liflerinden gelen görsel sinyaller de IV. tabakada, ancak Y sinyallerinden farklı noktalarda son-

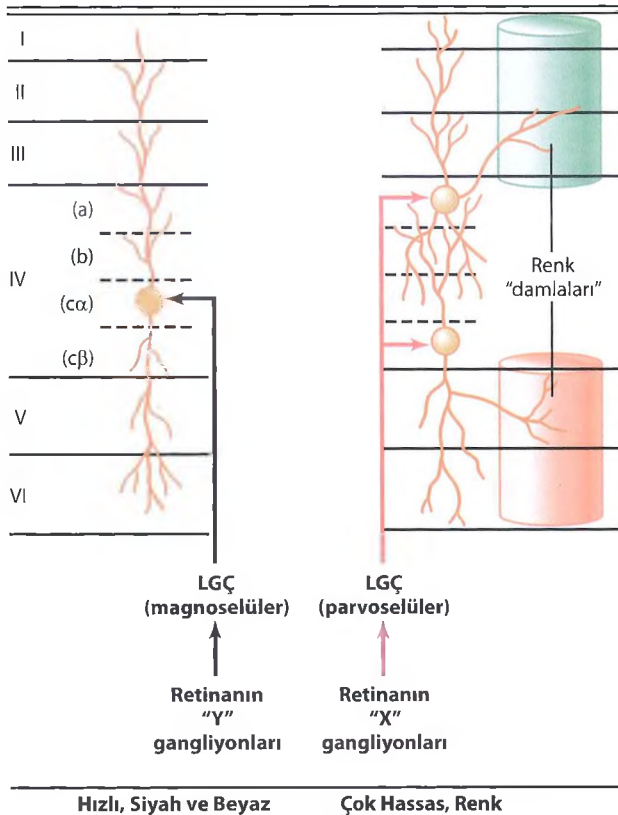
lanırlar. Bunlar Şekil 51-4'ün sağında gösterilen, IV. tabakanın en sıg ve en derin bölümleri olan IVa ve IVcβ tabakalarında sonlanırlar. Bu sinyaller buradan da düşey olarak hem korteksin yüzeyine doğru ve hem de daha derin tabakalara iletilirler. Renk görmesinde olduğu gibi, görmenin kusursuz birebir iletisini sağlayan da, bu X gangliyon yollarıdır.

Görme Korteksinde Düşey Nöron Kolonları. Görme korteksi yapısal olarak, her biri 30 ila 50 mikrometre çapında olan milyonlarca düşey sinir hücresi kolonu şeklinde organize olmuştur. Benzer düşey kolonlar tarzı organizasyon tüm serebral korteks boyunca diğer duysal için de (ve motor ve analitik korteks bölgelerinde de) mevcuttur. Her kolon bir işlevsel birimi temsil eder. Görsel düşey kolonların her birindeki sinir hücresi sayısının 1000 veya daha fazla olduğu kabaca hesaplanabilir.

Optik sinyaller IV. tabakada sonlandıktan sonra her bir düşey kolon biriminde dışa ve içe doğru yayılarak daha üst düzeyde işlenirler. Bu işlemin, yol boyunca birbirini izleyen duraklarda görme bilgisinin farklı parçacıklarının yorumlanmasını sağladığına inanılır. Dışa doğru I., II. ve III. tabakalara geçen sinyaller, uyarıları en sonunda kortekste lateral olarak kısa mesafelerde iletirler. Aksine içe, V. ve VI. tabakalara geçen sinyaller, uyarıları çok daha büyük mesafelere ileten nöronları uyarırlar.

Görme Korteksindeki "Renk Damlaları". Bazı sekonder görme alanlarının kolonları arasında olduğu gibi, primer görme kolonlarının arasına da serpiştirilmiş kolon-benzeri özel alanlara *renk damlaları* adı verilir. Bu alanlar, komşu görme kolonlarından lateral sinyaller alırlar ve özel olarak renk sinyalleri ile aktive olurlar. Bu yüzden, bu damlalar, renk şifresini çözen primer alanlardır.

İki Ayrı Gözden Gelen Sinyallerin Etkileşimi. İki ayrı gözden gelen görme sinyallerinin, lateral genikülat çekirdek içindeki ayrı nöron tabakaları yoluyla iletildiğini hatırlayınız. Bu sinyaller, primer görme korteksinin IV. tabakasına geldiklerinde hala birbirlerinden ayrı kalırlar. Gerçekte, IV. tabaka, nöron kolonu şeritleri ile örülmüştür; her bir şerit yaklaşık 0,5 milimetre kalınlığındadır; bir gözden gelen sinyaller, ikinci gözden gelen sinyallerle dönüşümlü olarak diğer şeridin kolonlarına girerler. Bu korteks alanı, iki görsel resmin ilgili alanlarının, birbirine "uygun" olup olmadığını irdeleyip, iki retinanın birbirine karşılık gelen noktalarının uygunluğunu karşılaştırır. Bu sırada, bu deşifre edilmiş bilgi, gözlerin hareketini kontrol etmek üzere kullanılarak birbiriyle birleştirilir ("uygun" hale getirilir). İki gözden gelen görüntülerin uyum derecesi hakkındaki bilgi, aynı zamanda kişinin *stereopsi* mekanizması ile cisimler arasındaki mesafeyi ayırt etmesini sağlar.



Şekil 51-4 Primer görme korteksinin altı tabakası. Şeklin sol tarafında gösterilen bağlantılar, lateral genikülat çekirdeğinin (LGÇ) magnoselüler tabakasından kaynaklanır ve çabuk değişen siyah ve beyaz görsel sinyalleri iletir. Sağdaki yollar, lateral genikülat çekirdeğinin parvoselüler tabakalarından (III.'den VI.'ya kadar olan tabakalar) kaynaklanır; rengin yanı sıra uzaysal detayları da tam olarak çözen sinyalleri iletir. Rengin tanınması için gerekli olan, "renk damlaları" adı verilen görme korteksi alanlarına özellikle dikkat ediniz.

Görsel Bilginin Değerlendirmesi İçin İki Ana Yol – (1) Hızlı “Duruş” ve “Hareket” Yolu; (2) Doğru Renk Yolu

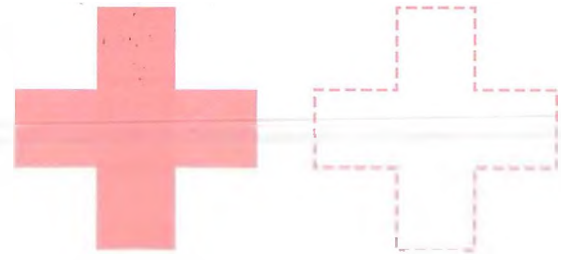
Şekil 51-3, görme bilgisinin primer görme korteksini terk ettikten sonra, sekonder görme alanlarında iki ana yolda değerlendirildiğini göstermektedir.

1. Cisimlerin Üç Boyutlu Duruşu, Kaba Şekli ve Hareketinin Değerlendirilmesi. Şekil 51-3'deki analitik yollardan siyah oklarla gösterileni, görsel cisimlerin vücut çevresindeki uzayda üç boyutlu duruşunu analiz eder. Bu yol, sahnedeki hareket kadar, görsel sahnenin kaba şekilsel değerlendirilmesini de yapar. Diğer bir ifadeyle, bu yol, herhangi bir anda, her cismin “nerede” olduğunu ve hareket edip etmediğini söyler. Primer görme korteksini terk ettikten sonra, sinyaller genel olarak *posteriyor orta- temporal alana* ve yukarıya geniş *okspitoparyetal kortekse* gider. Paryetal korteksin ön sınırında, sinyaller, somatik duysal sinyallerin üç boyutlu yönlerini değerlendiren posteriyor somatik asosiyasyon alanlarından gelen sinyallerle üst üste binerler. *Duruş-şekil-hareket* yolunda iletilen sinyaller, esas olarak hızlı sinyal ileten, ancak renk olmaksızın sadece siyah ve beyaz ayrımı yapan, retinanın Y gangliyon hücrelerinin büyük Y optik sinir liflerinden gelir.

2. Görsel Detay ve Rengin Değerlendirilmesi. Şekil 51-3'teki kırmızı oklar, primer görme korteksinden II. görme alanına ve sonra *okspital ve temporal korteksin inferiyor, ventral ve medyal* bölgelerine geçen, görsel detayın değerlendirilmesini sağlayan esas yolu göstermektedir. Bu yolun ayrı bölümleri, aynı şekilde özgül olarak rengi de değerlendirmektedir. Böylece, bu yol, harfleri tanıma, okuma, yüzeylerin yapılarını tanımlama, cisimlerin ayrıntılı renklerini belirleme ve tüm bu bilgilerden cismin “ne” olduğunu ve “ne” anlama geldiğini çözüme ile ilişkilidir.

Görsel Resmin Değerlendirilmesi Sırasında Nöronların Uyarılma Modelleri

Görsel Resimdeki Zıtlıkların Değerlendirmesi. Bir kişi boş bir duvara baktığında, duvarın aydınlanmasının zayıf ya da parlak olmasından bağımsız olarak, primer görme korteksinde yalnızca birkaç nöron uyarılacaktır. O halde, “görme korteksi neyi tanır?” Bunu cevaplamak için, şimdi duvara, Şekil 51-5'te solda gösterildiği gibi, içi dolu büyük bir “artı” işareti yerleştirelim. Sağda, görme korteksinde, uyarılan nöronların büyük bölümünün uzaysal modeli görülmektedir. *En üst düzeyde uyarılma alanlarının, görsel modelin keskin kenarları boyunca oluştuğuna dikkat ediniz.* Böylece, primer görme korteksindeki görsel sinyal, zıtlık olmayan alanlardan çok, görsel sahnedeki *zıtlıklarla* ilişkilidir. Bölüm 50'de bunun retinanın gangliyon hücrelerinin çoğu için de doğru olduğunu, çünkü eşit şekilde uyarılan komşu retina



Retina görüntüsü

Korteksin uyarılması

Şekil 51-5 Koyu bir artı işaretinin retinadaki görüntüsüne yanıt olarak görme korteksinde meydana gelen uyarılma modeli.

reseptörlerinin karşılıklı olarak birbirini inhibe ettiğini gördük. Fakat görsel sahnede, karanlıktan aydınlığa ya da aydınlıktan karanlığa değişimin olduğu her sınırdaki, bu karşılıklı inhibisyon meydana gelmez ve uyarılma şiddeti *zıtlık derecesi* ile orantılıdır. Diğer bir deyişle, kontrast keskinliği büyüdükçe aydınlık ve karanlık alanlar arasındaki şiddet farkı arttıkça, uyarılma derecesi de artar.

Görme Korteksi Çizgi ve Kenarların Doğrultusunu da Saptar - “Basit” Hücreler.

Görme korteksi yalnızca retinadaki görüntünün farklı alanlarındaki çizgi ve kenarları tespit etmekle kalmaz; aynı zamanda her çizgi ve kenarın yerleşim yönünü de tespit eder yani, düşey ya da yatay olduğunu veya eğim derecesini saptar. Bunun, kontrast bir kenarın bulunduğu yerde, bütün bir hücre sırası boyunca baskılama görüldüğü zaman, ikinci sıra nöronları uyararak karşılıklı baskılayıcı hücrelerin bir hat üzerinde dizilişinden kaynaklandığına inanılır. Böylece, bir çizginin bu tür bir yerleşimi için özgül sinir hücreleri uyarılır. Farklı bir doğrultuda yönelmiş bir çizgi farklı hücre grubunu uyarır. Bu sinir hücrelerine *basit hücreler* denir. Esas olarak primer görme korteksinin IV. tabakasında bulunurlar.

Görme Alanında Lateral ya da Düşey Olarak Yer Değiştiren Çizginin Yerleşiminin Saptanması- “Karmaşık” Hücreler.

Sinyaller IV. tabakadan uzağa doğru ilerledikçe, bazı nöronlar hala aynı doğrultuda bulunan çizgiye yanıt vermeye başlarlar; ancak pozisyona özgül değildirler. Yani çizgi, görme alanında lateral ya da düşey olarak orta derecede mesafelerde yer değiştirebilir ve çizgi doğrultusunu koruyorsa, aynı birkaç nöron uyarılmaya devam edecektir. Bu hücreler *karmaşık hücreler* olarak adlandırılır.

Belirli Uzunluklardaki Çizgilerin, Açılarının ya da Diğer Şekillerin Saptanması.

Primer görsel kolonların dış tabakalarındaki bazı nöronların yanı sıra, bazı sekonder görme alanlarındaki nöronlar sadece belli bir uzunluktaki çizgi ya da kenarlar ya da özgül açılı şekiller veya başka özellikleri olan görüntülerle uyarılırlar. Böylece, bu nöronlar görsel alanda daha da yüksek dereceden bilgiyi tanırırlar. Böylece, görme korteksinin analitik yolu içinde ilerledikçe, her görsel sahnenin giderek daha fazla özelliği açığa çıkarılır.

Rengin Saptanması

Renk, çizgilerin saptanmasıyla hemen hemen aynı yolla, renk kontrastı yolu ile tanınır. Örneğin, kırmızı bir alan sıkça yeşil bir alana karşı ya da mavi bir alan kırmızı bir alana karşı veya yeşil bir alan sarı bir alana karşı kontrast hale getirilir. Tüm bu renkler, ayrıca görsel sahne içindeki beyaz bir alana karşı da kontrast hale getirilir. Aslında, "renk sabitliği" olarak adlandırılan olaydan, esas olarak beyaza karşı bu kontrast artırma işleminin sorumlu olduğuna inanılmaktadır; yani, aydınlatan ışığın rengi değiştiğinde, ışıkla beraber "beyaz"ın rengi değişir ve aydınlatan ışık, göze giren "kırmızı"nın rengini değiştirmiş dahi olsa, beyindeki uygun hesaplama kırmızıyı kırmızı olarak yorumlamayı sağlar.

Renk kontrast analizinin mekanizması, "zıt renkler" olarak adlandırılan kontrast renklerin birbirinden farklı sinir hücrelerini uyarması gerçeğine dayanır. Renk kontrastının başlangıç detaylarının basit hücreler tarafından saptandığı öngörülür; buna karşılık daha kompleks kontrastlar ise karmaşık ve çok karmaşık hücrelerce saptanır.

Primer Görme Korteksinin Devre Dışı Bırakılmasının Etkisi

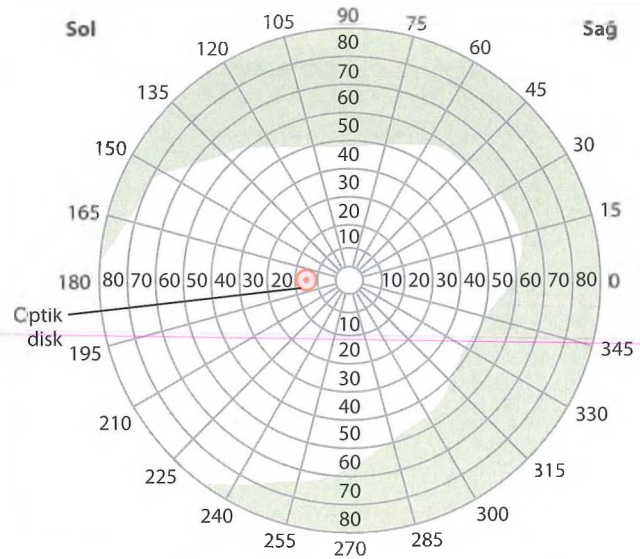
İnsanda primer görme korteksinin uzaklaştırılması, bilinçli görmenin kaybına, yani körlüğe yol açar. Bununla beraber, psikolojik çalışmalar, böyle "kör" kişilerin bazen ışık şiddetindeki değişimlere, görsel sahnedeki hareketlere ya da nadiren bazı kaba görsel şekillere hala bilinçaltı reaksiyon verebildiğini göstermiştir. Bu reaksiyonlar gözlerin döndürülmesini, başın çevrilmesini ve kaçınmayı içerir. Bu şekilde görmenin, optik traktustan genellikle süperiyör kollikulusa ve daha eski görme sisteminin diğer bölümlerine geçen sinir yolları tarafından sağlandığına inanılmaktadır.

Görme Alanları; Perimetri

Görme alanı, bir göz tarafından belli bir anda görülen görüş alanıdır. Nazal tarafta görülen alan *nazal görme alanı*, lateral tarafta görülen alan ise *temporal görme alanı* olarak adlandırılır.

Retinanın belli bölümlerindeki körlüğü teşhis etmek için *perimetri* denilen işlemde her bir göz için görme alanı tespit edilir. Bu, kişinin bir gözü kapatılarak ve diğer gözünün tam önünde bulunan merkezi bir noktaya bakmasını sağlayarak gerçekleştirilir. Sonra, küçük bir ışık noktası ya da küçük bir cisim görme alanının tüm alanlarında öne ve arkaya hareket ettirilir ve kişi ışık noktasının veya cismin ne zaman görülebildiğini ya da görülemediğini belirtir. Böylece, sol göz için görme alanı Şekil 51-6'da görüldüğü şekilde işaretlenir. Şekilde gösterildiği gibi, tüm perimetri çizelgelerinde merkezi görme noktasının yaklaşık 15 derece lateralinde bulunan optik disk üzerinde basil ve konilerin eksikliğiyle oluşan bir *kör nokta* bulunur.

Görme Alanlarında Anormallikler. Zaman zaman, görme alanının bazı kısımlarında optik disk alanından başka kör noktalar da bulunur. Bu kör noktalar *skotom* olarak adlandırılır; sıkça glom (göz küresi içinde çok fazla sıvı basıncı), retinadaki alerjik reaksiyonlar, ya da kurşun zehirlenmesi ve aşırı tütün kullanımı gibi toksik koşullar nedeniyle oluşan optik sinir hasarı ile meydana gelir.



Şekil 51-6 Sol gözün görme alanını gösteren perimetri çizelgesi.

Perimetri ile teşhis edilebilen diğer bir durum ise *retinitis pigmentosa*'dır. Bu hastalıkta, retinanın bazı bölümleri dejenerer olur ve dejenerasyona uğrayan alanlarda aşırı miktarda melanin pigmenti birikir. Retinitis pigmentosa genellikle, önce retinanın perifer görme alanında körlüğe yol açar ve sonra giderek merkezde bulunan bölgelere ilerler.

Optik Yoldaki Lezyonların Görme Alanlarına Etkisi. Bir *optik sinirin* tamamının tahrip olması etkilenen gözün körlüğüne yol açar.

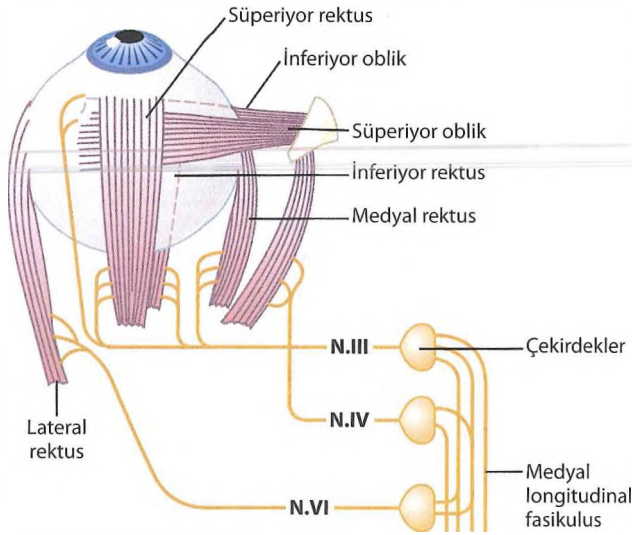
Optik kiyazma'nın hasarı, uyarıların, her iki retinanın nazal yarılardan karşı taraf optik traktusuna geçmesine engel olur. Bu nedenle, retinaların nazal yarıları kördür; yani *görme alanının retinadaki resmi ters döndüğü için* bu durum kişinin temporal alanlarının kör olması demektir; bu duruma *bitemporal hemianopsi* adı verilir. Böyle lezyonlar sıklıkla, optik kiyazmanın altında, sella tursikadan yukarı doğru bası yapan hipofiz bezi tümörleri sonucunda meydana gelirler.

Optik traktus'un kesintiye uğraması, her bir retinanın lezyonla aynı tarafta olan ilgili yarılarını denerve eder ve sonuç olarak, her iki göz de başın karşı tarafındaki cisimleri göremez. Bu durum *homonim hemianopsi* olarak bilinir.

Göz Hareketleri ve Kontrolleri

Gözlerin tüm yeteneklerinin tamamen kullanılabilmesi için, gözlerden gelen görme sinyallerinin yorumlanmasıyla ilgili sistem kadar, gözlerin görülen cisme yöneltilmesini sağlayan serebral kontrol sistemi de önemlidir.

Göz Hareketlerinin Kas Kontrolü. Göz hareketleri, Şekil 51-7'de görülen üç kas çifti ile kontrol edilir: (1) *medyal ve lateral rektuslar*, (2) *süperiyör ve inferiyör rektuslar* ve (3) *süperiyör ve inferiyör oblikler*. Medyal ve lateral rektuslar gözleri bir taraftan diğer tarafa hareket



Şekil 51-7 Ekstraoküler göz kasları ve inervasyonları.

ettirecek şekilde kasılırlar. Süperiyor ve inferiyor rektuslar, gözleri yukarı ve aşağı hareket ettirecek şekilde kasılırlar. Oblik kaslar temel olarak, görme alanlarını dik pozisyonda koruyacak şekilde, göz kürelerini döndürmek üzere işlev görürler.

Göz Hareketlerini Kontrol İçin Nöral Yollar. Şekil 51-7 aynı zamanda, üçüncü, dördüncü ve altıncı kranial sinirlerin beyin sapı çekirdeklerini ve perifer sinirlerin göz kaslarıyla olan bağlantılarını göstermektedir. Medyal

longitudinal fasikulus olarak adlandırılan sinir yollarıyla beyin sapı çekirdekleri arasındaki ara bağlantılar da görülmektedir. Her iki göze giden üç kas grubunun her biri *zıt* olarak inerve edilir; böylece kas çiftine ait bir kas gevşerken diğeri kasılır.

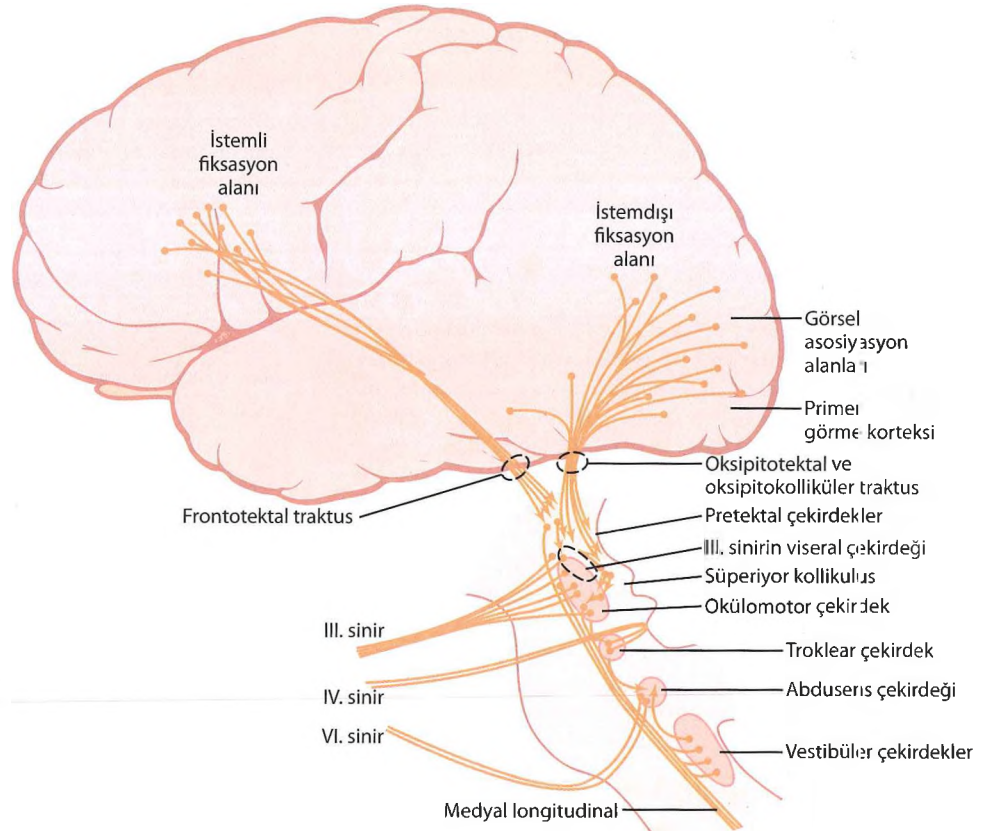
Şekil 51-8, sinyallerin oksipitotektal ve oksipito-kolliküler traktuslar aracılığı ile oksipital görme alanlarından beyin sapının pretektal ve süperiyor kollikulus alanlarına yayılımını göstererek, okülomotor aygıtın kortikal kontrolünü göstermektedir. Okülomotor kontrol sinyalleri, pretektal ve süperiyor kollikulus alanlarından sonra okülomotor sinirlerin çekirdeklerine geçer. Güçlü sinyaller ayrıca, beyin sapındaki denge kontrol merkezlerinden okülomotor sisteme iletilir (vestibüler çekirdeklerden medyal longitudinal fasikulus yoluyla).

Gözlerin Fiksasyon Hareketleri

Göz hareketlerinin belki de en önemlisi, gözlerin, görme alanının farklı bölgeleri üzerine "fiks" edilmesidir. Fiksasyon hareketleri *iki* sinirsel mekanizma tarafından kontrol edilir. Bunlardan ilki, kişinin gözlerini istemli olarak hareket ettirerek, bakışını fikse etmek istediği cismi bulmasını sağlamasıdır; bu, *istemli fiksasyon mekanizması* olarak adlandırılır. İkincisi ise, cisim bir kez bulunduktan sonra gözlerin sağlam bir şekilde cismin üzerinde tutulmasını sağlayan istem dışı bir mekanizmadır; bu ise, *istem dışı fiksasyon mekanizması* olarak adlandırılır.

İstemli fiksasyon hareketleri, Şekil 51-8'de gösterildiği gibi, frontal lobların premotor korteks bölgelerinde bila-

Şekil 51-8 Gözlerin birlikte hareketlerinin kontrolü için sinirsel yollar.



teral olarak yerleşmiş bulunan bir korteks alanı tarafından kontrol edilir. Bu alanların iki taraflı işlev bozukluğu ya da hasarı, kişinin gözlerini bir fiksasyon noktasından "ayırmasını" ve sonra başka bir fiksasyon noktasına çevirmesini zorlaştırır. Kişi için çoğunlukla gözlerini kırpmak ya da bir elini kısa bir süre için gözlerinin üzerine koymak zorunludur; ancak bundan sonra gözlerini oynatabilir.

Öte yandan, dikkat edilecek cisim bir kez bulunduktan sonra gözlerin o cisim üzerine "kilitlenmesini" sağlayan fiksasyon mekanizması, primer görme alanlarının önünde bulunan oksipital korteksin *sekonder görme alanları* tarafından kontrol edilir. Bu alan bir hayvanda iki taraflı tahrip edildiğinde, hayvan gözlerini verilen bir fiksasyon noktasına yönelmiş tutmakta zorluk çeker ya da bunu hiç yapamaz.

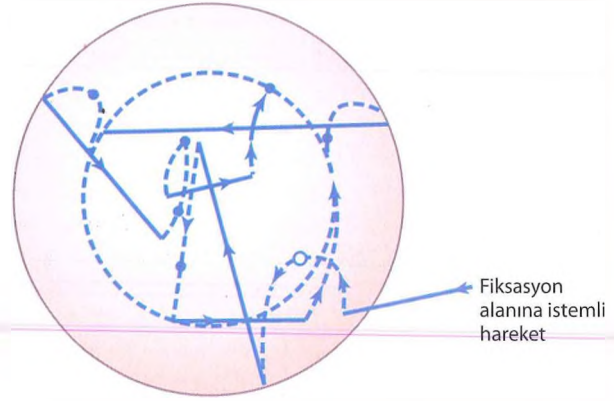
Özetlersek, korteksin posteriyör "istemsiz" göz alanları, gözleri görme alanının verilen bir noktası üzerine otomatik olarak "kilitler" ve böylece görüntünün retinalar boyunca hareketini önler. Bu görsel fiksasyondan kurtulmak için, frontal alanlarda yerleşmiş "istemli" göz alanlarından, istemli uyarıların iletilmesi zorunludur.

İstem Dışı Fiksasyon Kilitleme Mekanizması-Süperiyör Kollikulusların Rolü. Önceki bölümde tartışılan istem dışı fiksasyon kilitleme tipi, dikkat edilen nesnenin, retinanın foveadaki parçasını terk etmesini önleyen bir negatif geribildirim mekanizmasının sonucudur. Gözlerin normalde bile sürekli, fakat pek fark edilmeyen üç tip hareketi vardır: (1) Göz kaslarındaki motor ünitelerin ardışık kasılmaları ile ortaya çıkan, saniyede 30 ila 80 döngülük hıza sahip *sürekli bir tremor*, (2) göz kürelerinin bir yönde veya diğer yönde *yavaş kayması* ve (3) istem dışı fiksasyon mekanizması tarafından kontrol edilen *ani sıçrama hareketleri*.

Bir ışık noktası retinanın fovea bölgesinde sabitleştirildiği zaman tremor hareketleri, noktanın koniler boyunca hızlı bir şekilde öne arkaya hareketine yol açar ve kayma hareketleri noktanın koniler üzerinde yavaşça kaymasına neden olur. Işık noktasının foveanın kenarına kadar her kayışında, ani bir refleks reaksiyonu meydana gelir; uca kayan noktayı tekrar foveanın merkezine getirecek bir sıçrama hareketi ortaya çıkar. Böylece, otomatik bir yanıt, görüntüyü tekrar foveanın merkezi bölümüne hareket ettirir.

Bu kayma ve sıçrama hareketleri Şekil 51-9'da gösterilmektedir; kesikli çizgiler ile retina boyunca yavaş kayma hareketleri ve kesintisiz çizgiler ile sıçrama hareketleri gösterilmektedir. Bu istem dışı fiksasyon yeteneği çoğunlukla süperiyör kollikuluslar tahrip olduğunda kaybedilir.

Gözlerin Sıçrama Hareketi-Ardışık Noktalara Fiksasyonun Mekanizması. Arabada seyahat eden bir kişiye olduğu gibi, görsel sahne sürekli olarak gözlerden daha önce hareket ediyorsa, gözler görme alanında bir noktadan başka bir noktaya fikse olur ve saniyede iki ila üç sıçramalık bir hızla bir noktadan diğerine sıçrama hareket-



Şekil 51-9 Bir ışık noktasının fovea üzerindeki hareketleri; nokta, foveanın kenarına kayduğunda "sıçrama" hareketleri ile tekrar foveanın merkezine doğru getirilir (Kesikli çizgiler yavaş kayma hareketlerini göstermektedir). (Whitteridge D'den modifiye edilmiştir: Central control of the eye movements. Field J, Magoun HW, Hall WE (eds): Handbook of Physiology. vol 2, sec 1. Washington DC, American Physiological Society 1960).

leri yapar. Bu sıçramalar *sakkadlar* olarak adlandırılır ve hareketlere *optikokinetik* hareketler denir. Sıçramalar öyle çabuk meydana gelir ki, harcanan zaman gözleri hareket ettirmede harcanan toplam zamanın yüzde 10'undan fazlasını tutmaz; zamanın yüzde 90'ı fiksasyona ayrılır. Aynı zamanda, beyin sıçramalar arasında görsel resmi baskılar; böylece, kişi noktadan noktaya hareketlerin bilincinde olmaz.

Okuma Esnasında Sıçrama Hareketleri. Okuma işlemi sırasında kişi genel olarak, her bir satır için çok sayıda sıçrama hareketi yapar. Bu durumda, görsel sahne gözlerden önce hareket etmez; fakat gözler önemli bilgiyi elde etmek üzere, görsel sahne üzerinde çok sayıda ardışık sıçramalar yoluyla hareket etmeye eğitilmiştir. Benzer sıçramalar, kişi bir tabloyu incelediği zaman da meydana gelir; ancak bu durumda sıçramalar yukarı, yanlara, aşağı ve açılı doğrultularda resmin dikkat edilen bir noktasından bir diğerine, oradan bir başkasına doğru olur.

Hareketli Nesnelere Fiksasyon - "İzleme Hareketi". Gözler hareket eden bir nesne üzerinde de fikse edilebilir; buna *izleme hareketi* denir. Çok gelişmiş korteks kaynaklı bir mekanizma bir cismin hareket güzergâhını otomatik olarak tespit eder ve sonra gözler için hızla benzer bir güzergâh geliştirir. Örneğin, bir cisim saniyede birkaç kez dalga şeklinde aşağı ve yukarı hareket ediyorsa, gözler başlangıçta onun üzerine fikse edilemez. Ancak bir saniye kadar sonra, gözler kabaca nesnenin hareket modelinin yaklaşık aynı dalga modelinde sıçramaya başlar. Ardından, birkaç saniye daha sonra, gözler giderek daha yumuşak hareketler geliştirir ve sonuç olarak dalga hareketini neredeyse aynen izler. Bu, görme sisteminin, göz hareketlerinin kontrolünde yüksek derecede otomatik bilinçaltı hesaplama yeteneğini gösterir.

Süperiyor Kollikuluslar Temel Olarak Gözleri ve Başı Görsel Bir Uyarılmanın Olduğu Tarafa Çevirmekten Sorumludur

Görsel korteks tahrip edildikten sonra dahi, görme alanının lateral bölgesindeki ani bir görsel uyarılma sıkça gözlerin hemen o yöne çevrilmesine yol açar. Süperiyor kollikuluslar da tahrip olmuşsa bu olay meydana gelmez. Bu işlevi yerine getirmek için, farklı retina noktaları, primer görme korteksinde olduğu gibi, süperiyor kollikuluslarda da topolojik olarak temsil edilir. Ancak hassasiyeti daha azdır. Bu kadarıyla bile, bir perifer retina alanındaki bir ışık flaşının ana doğrultusu kollikuluslarca haritalanır ve sekonder sinyaller gözleri çevirmek üzere okülomotor çekirdeklere iletilir. Gözlerin bu doğrultusal hareketlerine yardım etmek için, süperiyor kollikuluslar vücuttan gelen somatik duyuların ve kulaklardan gelen akustik sinyallerin topolojik haritalarına da sahiptir.

Gözlerden kollikuluslara giden ve hızlı dönme hareketlerinden sorumlu olan optik sinir lifleri, bir dalı görme korteksine ve diğer dalı süperiyor kollikuluslara giden, hızlı ileten Y liflerinin dallarıdır. (Süperiyor kollikuluslar ve beyin sapının diğer bölgeleri W tipi sinir liflerinde iletilen görme sinyalleri ile güçlü bir şekilde desteklenirler. Bunlar en eski görme yolunu oluşturur, ancak işlevleri açık değildir.)

Görsel uyarıya doğru gözlerin çevrilmesine ek olarak, tüm başın hatta tüm gövdenin uyarın yönüne doğru çevrilmesini sağlamak üzere, sinyaller süperiyor kollikuluslardan *medyal longitudinal fasikulus* aracılığıyla beyin sapının diğer seviyelerine bağlanır. Güçlü sesler ya da vücudun bir tarafına vurmak gibi görsel olmayan diğer uyarılar da süperiyor kollikuluslar sağlam olmak koşuluyla, gözlerin, başın ve vücudun benzer dönüşlerine yol açar. Bu yüzden, süperiyor kollikuluslar görsel, işitsel ya da somatik dış uyarılara karşı, gözlerin, başın ve vücudun yönlendirilmesinde genel bir rol oynarlar.

İki Gözden Gelen Görsel Resimlerin Birleştirilmesi

Görsel algılamaların daha anlamlı yapılması için, iki gözdeki görsel resimler normal olarak iki retinanın "karşılıklı noktaları" üzerinde birbirleriyle *birleşirler*. Görme korteksi birleşmede önemli bir rol oynar. Bu bölümde daha önce, iki retinanın birbirine karşılık gelen noktalarının, görsel sinyallerini lateral genikülat cismin farklı nöron tabakalarına ilettiği ve sonra bu sinyallerin görme korteksindeki paralel nöronlara ulaştırıldığı vurgulanmıştı. Korteksteki nöronlar arasında etkileşimler meydana gelir; bu etkileşimler, iki görsel resim tam "uyum içinde" olmadığı zaman, yani tam olarak birleşmediğinde, özel nöronlarda *interferans uyarılmasına* yol açar. Bu uyarılma, birleşmenin tekrar sağlanabilmesi için olasılıkla okülomotor aygıtı iletilen sinyalin, gözlerin konverjans veya diverjans ya da rotasyonuna yol açmasını sağlar. Retinanın karşılıklı gelen noktaları birbiri ile hassas bir şekilde uyumlu hale getirilince, görme korteksindeki özel "interferans" hücrelerinin uyarılması kaybolur.

Görsel Nesnelerin Mesafelerini Değerlendiren Stereopsinin Sinirsel Mekanizması

İki gözün birbirinden 5 cm'den daha uzak olması nedeniyle iki retina üzerindeki görüntünün tamamen aynı olmadığı 49. Bölüm'de vurgulanmıştı. Yani, sağ göz nesnenin sağ tarafının biraz daha fazlasını ve sol göz sol tarafın biraz daha fazlasını görür ve nesne yaklaştıkça farklılık artar. Bu yüzden, iki göz birbiriyle tamamen birleşse dahi, iki görsel resmin tüm karşılık gelen noktalarının aynı anda uyumlu hale getirilmeleri yine de mümkün değildir. Dahası, cisim gözlere yaklaştıkça uyum derecesi azalır. Bu uyumsuzluğun derecesi, yaklaşık 60 metre uzaklıktaki görsel cisimlerin uzaklıklarının tespiti için önemli bir mekanizma olan *stereopsinin* sinirsel mekanizmasını sağlar.

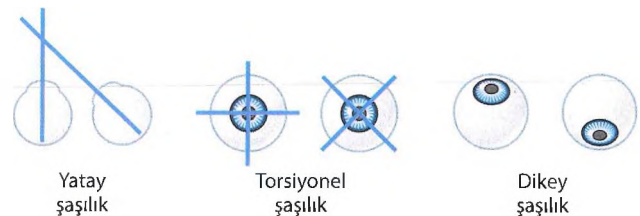
Stereopsinin nörondaki hücresel mekanizması, retinalardan görme korteksine giden bazı lif yollarının, merkezi yolun iki tarafında 1 ila 2 derece ayrılması gerçeğine dayanır. Böylece, iki gözden gelen bazı optik yollar 2 metre uzaktaki cisimler için tam uyumlu iken, başka grup yollar 25 metre uzaktaki cisimler için uyum sağlar. Bu şekilde, mesafe hangi grup yolların başka hangi grup yolla etkileşimde olduğu ile belirlenir. Bu olay *derinlik algılaması* olarak adlandırılır ve stereopsinin diğer bir ismidir.

Şaşılık (Strabismus) – Gözlerdeki birleşme eksikliği

Şaşılık olarak da adlandırılan strabismus, gözlerin bir ya da daha fazla görsel koordinatta (yatay, dikey ya da rotasyonel) birleşme eksikliği anlamına gelir. Şaşılığın temel tipleri Şekil 51-10'da görülmektedir: (1) *yatay şaşılık*, (2) *torsiyonel şaşılık* ve (3) *dikey şaşılık*. Şaşılığın iki ya da üç tipinin karışımları sıkça meydana gelir.

Şaşılığa, sıkça, görme sisteminin birleşme mekanizmasının anormal bir "ayarı" neden olur. Yani, bebeğin iki gözünü aynı nesne üzerine fıkse etmek üzere yaptığı ilk gayretlerinde, gözlerden biri yeterli şekilde fıkse olurken diğeri fıkse olamaz ya da ikisi de yeterli şekilde fıkse olabilir; ancak bu eşzamanlı değildir. Kısa zaman içinde, sinirsel kontrol yollarında, gözlerin birleşik hareket modelleri anormal şekilde "ayarlanmış" olur; öyle ki gözler hiçbir zaman birleşemezler.

Baskılanmış Bir Gözden Gelen Görsel Resmin Baskılanması. Şaşılığı olan hastaların pek azında, gözler dikkat edilen nesne üzerine sırayla fiksasyon yaparlar. Diğer hastalarda ise, bir göz daima tek başına kullanılırken, diğer göz baskılanmıştır ve hassas görme için hiçbir zaman kullanılmaz. Baskılanmış gözün görme keskinliği pek az gelişir; bazen 20/400 veya daha düşük kalır. Baskın göz sonradan kör



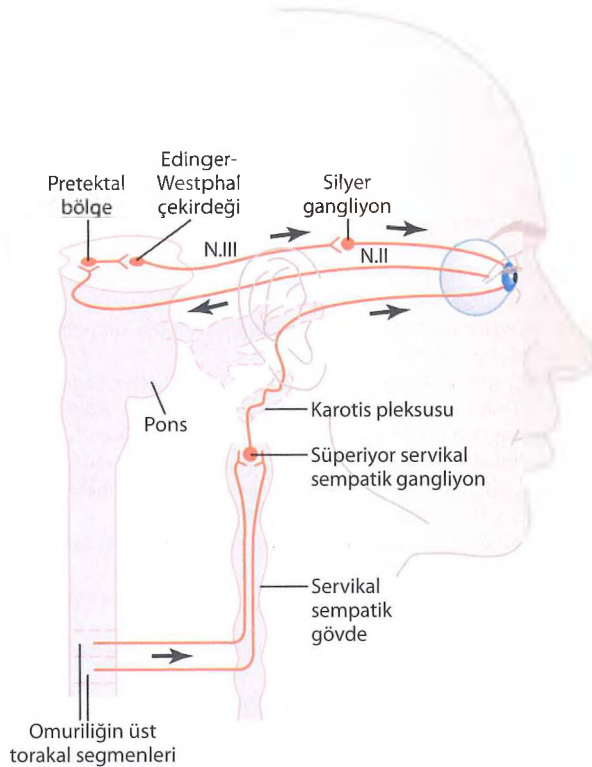
Şekil 51-10 Şaşılığın temel tipleri.

olursa, baskılanmış gözün görmesi erişkinde hafifçe gelişirken, küçük çocuklarda çok daha fazla gelişir. Bu durum, görme keskinliğinin, gözlerden gelen merkezi sinaptik bağlantıların uygun gelişimine bağlı olduğunu göstermektedir. Gerçekten de, baskılanmış gözden sinyalleri normal olarak alan korteks alanlarındaki nöron bağlantılarının sayısı anatomik olarak bile azalır.

Akomodasyonun ve Pupilla Açıklığının Otonom Kontrolü

Gözlere Giden Otonom Sinirler. Göz, Şekil 51-11'de görüldüğü gibi hem parasempatik hem de sempatik sinir lifleri ile inerve olur. Parasempatik pregangliyoner lifler *Edinger-Westphal* çekirdeğinden (üçüncü kranyal sinirin viseral çekirdek kısmı) kalkar ve sonra *üçüncü sinir* içinde gözün hemen arkasında bulunan *silyer gangliyon*a geçer. Burada, pregangliyoner lifler, postgangliyoner parasempatik nöronlarla sinaps yaparak, *silyer sinirler* yoluyla göz küresine lifler gönderir. Bu sinirler (1) göz merceğinin odaklanmasını kontrol eden silyer kası ve (2) pupillayı daraltan iris sfinkterini uyarır.

Gözün sempatik inervasyonu, omuriliğin birinci torakal segmentinin *intermedyolateral boynuz* hücrelerinden kaynaklanır. Sempatik lifler buradan sempatik zincire girer ve yukarıya doğru *süperiyor servikal gangliyon*a geçer; orada postgangliyoner nöronlarla sinaps yapar. Buralardan çıkan postgangliyonik sempatik lifler



Şekil 51-11 Işık refleksinin refleks yayının da gösterildiği, gözün otonom inervasyonu. (Ranson SW ve Clark SL'den modifiye edilmiştir. *Anatomy of the Nervous System: Its development and function*, 10th ed. Philadelphia: WB. Saunders, 1959'den değiştirilmiştir).

karotis arterin ve ardından dallanan daha küçük arterlerin yüzeyleri boyunca göze ulaşmaya kadar yayılırlar. Orada, sempatik lifler, Horner sendromu ile ilgili olarak birazdan tartışılacak olan, irisin radyal liflerini (bu lifler pupillayı açarlar) ve göz çevresindeki çok sayıda ekstraoküler kası inerve eder.

Akomodasyonun Kontrolü (Gözlerin Odaklanması)

Uyum mekanizması, yani, gözün mercekle sistemini odaklayan mekanizma, yüksek derecede bir görme keskinliği için şarttır. Uyum, göz silyer kasının kasılma ya da gevşemesi ile ortaya çıkar. Bölüm 49'da açıklandığı gibi, kasılma mercekle sisteminin kırma gücünü artırır ve gevşeme kırma gücünü azaltır. Şimdi cevaplanması gereken soru şudur: Kişi, gözlerini odaklanmış bir şekilde korumak için uyumu her zaman nasıl ayarlıyor?

Merceğin uyumu, merceğin odaklama gücünü en yüksek derecede görme keskinliği için otomatik olarak ayarlayan bir negatif geribildirim mekanizması ile düzenlenir. Gözler uzaktaki bir nesneye fikse edilmişken aniden yakındaki bir nesneye fiksasyon gerektiğinde, mercekle en yüksek görme keskinliği için 1 saniyeden daha kısa bir sürede uyum yapar. Gözlerin çabuk ve keskin odaklanmasını sağlayan hassas kontrol mekanizması tam anlaşılmamıştır, ama bilinenlerden bazıları aşağıdadır.

İlk olarak, gözler aniden fiksasyon noktasının mesafesini değiştirince, mercekle kırıcılığını uygun yönde değiştirerek yeni bir odak oluşturur. İkinci olarak, merceğin gücünü doğru yönde değiştirmesi için yardımcı olabilecek ipuçları şunlardır:

1. **Renk sapması (Kromatik aberasyon)** önemli görünmektedir. Yani, kırmızı ışık ışınları mavi ışık ışınlarının hafifçe arkasında odaklanır; çünkü mercekle mavi ışınları kırmızıdan daha çok kırar. Gözler, bu iki tip ışından hangisinin daha iyi odaklandığını tespit edebildiğinden bu ipucu uyum mekanizmasına merceği daha güçlü ya da daha zayıf hale getirmek yönünde bilgi verir.
2. Gözler yakın bir nesneye fikse olduklarında birbirlerine doğru konverjans yaparlar. *Konverjans için kullanılan sinirsel mekanizma, aynı anda gözün merceğini güçlendirmek üzere bir sinyale yol açar.*
3. *Fovea retinanın diğer bölümlerinden daha derin bir çukur içinde uzandığı için fovea çukurundaki odağın berraklığı, kenarlardaki odağın berraklığından farklıdır.* Bu da, merceğin gücünün hangi yönde değiştirilmesi gerektiği ile ilgili ipuçları verebilir.
4. *Merceğin uyum derecesi sürekli olarak saniyede ikiye yakın frekansta hafif bir osilasyon yapar.* Osilasyon sırasında merceğin gücü uygun yönde değiştğinde görsel resim daha berrak, yanlış yönde değiştğinde ise daha bulanık hale gelir. Bu ise uygun odaklamanın sağlanması için, merceğin gücünün hangi yönde değiştirilmesi gerektiği hakkında hızlı bir ipucu verebilir.

Uyumu kontrol eden beyindeki korteks alanları, gözle rin fiksasyon hareketlerini kontrol eden alanlara oldukça paralel olup, Brodmann'ın 18. ve 19. kortikal alanlarındaki görme sinyallerinin analiziyle ve motor sinyallerin beyin sapındaki pretektal alan aracılığıyla, silyer kasa ve sonra *Edinger-Westphal çekirdeğine* ve en sonunda parasempatik sinir lifleri yoluyla gözlere giderek akomodasyonu kontrol eder.

Pupilla Çapının Kontrolü

Parasempatik sinirlerin uyarılması pupillanın sfinkter kasını da uyarır ve pupilla açıklığı azalır; buna *miyozis* adı verilir. Öte yandan, sempatik sinirlerin uyarılması iris in radyal liflerini uyarır ve pupillanın genişlemesine yol açar, buna *midriyazis* adı verilir.

Pupillanın Işık Refleksi. Işık gözlere düşürülünce pupillalar daralır, bu reaksiyona *pupillanın ışık refleksi* adı verilir. Bu refleks için sinir yolu, Şekil 51-11'de üstteki iki siyah ok ile gösterilmiştir. Işık retinaya düştüğünde, oluşan uyarıların az bir kısmı optik sinirler yoluyla pretektal çekirdeklere geçer. Buradan kalkan uyarılar ikinci olarak *Edinger-Westphal çekirdeğine* ve en son olarak, geriye *parasempatik sinirler* yoluyla iris in sfinkterini daraltmak üzere geçer. Aksine, karanlıkta refleks inhibe olur ve pupilla dilate olur.

Işık refleksinin işlevi, 50. Bölüm'de açıklandığı şekilde, değişen ışık koşullarına gözün çok çabuk biçimde adapte olmasına yardım etmektir. Pupilla çapının sınırları, dar olduğunda yaklaşık 1,5 milimetre, geniş olduğunda ise 8 milimetre kadardır. Bu yüzden, retinada ışığın parlaklığı, pupilla çapının karesiyle orantılı arttığı için pupilla refleksinden etkilenebilen aydınlık ve karanlığa uyumun aralığı yaklaşık 30'dan 1'e kadardır; yani bu durum göze giren ışıktaki 30 kata varan miktarda değişikliğe yol açar.

Merkezi Sinir Sistemi Hastalığında Pupilla Refleksleri ya da Reaksiyonları.

Bazı merkezi sinir sistemi hastalıkları görsel sinyallerin retinadan *Edinger-Westphal çekirdeğine* iletilmesini bloke eder. Böyle bloklar, *merkezi sinir sistemi sifilizi, alkolizm, ensefalit* vb. gibi hastalıkların sonucu olarak meydana gelebilir. Bu blok, genellikle beyin sapının pretektal bölgesinde görülür; ancak optik sinir içindeki bazı küçük sinir liflerinin haraplanmasıyla da ortaya çıkabilir.

Pretektal alandan *Edinger-Westphal çekirdeğine* giden yoldaki nihai sinir lifleri baskılayıcı tiptedir. Bu yüzden, baskılayıcı etkileri kayb olduğunda, çekirdek kronik olarak aktif hale gelerek, pupillaların ışığa yanıt vermemelerine ek olarak, çoğunlukla daralmış olarak kalmalarına neden olur.

Ancak pupillalar, *Edinger-Westphal çekirdeği* başka yol tarafından uyarılırsa, bir miktar daha daralabilir. Örneğin, gözler yakın bir nesneye fikse olduğunda, mercekle rin uyumuna ve iki gözün konverjansına yol açan sinyaller aynı zamanda pupillanın hafif derecede daralmasına da yol açarlar. Buna *pupillanın uyuma reaksiyonu* adı verilir. Işığa cevap vermeyen, ancak uyuma cevap veren ve aynı zamanda çok küçük olan böyle bir pupilla (*Argyll Robertson pupillası*) mer-

kezi sinir sistemi hastalıklarında (sifiliz gibi) önemli bir tanı belirtisidir.

Horner Sendromu. Göze giden sempatik sinirler bazen kesintiye uğrarlar. Bu kesinti sıkça servikal sempatik zincirde meydana gelir. Bu durum *Horner Sendromu* adı verilen durum ile sonuçlanır ve şu etkiler ortaya çıkar: İlk olarak, pupillanın genişletici kasına giden sempatik lifler kesintiye uğradığı için pupilla sürekli olarak diğer gözün pupillasından daha küçük bir çapta daralmış kalır. İkinci olarak, üst göz kapağı düşer; çünkü bu göz kapağı normalde uyanık olunan saatlerde kısmen kapak içine gömülü olan düz kasın kasılması ile açık tutulur ve bu düz kas sempatik sistem tarafından inerve edilir. Bu yüzden, sempatiklerin hasarı, üst göz kapağının normaldeki açıklığına yakın genişlikte açılmasını imkânsız hale getirir. Üçüncü olarak, yüzün ve başın ilgili tarafındaki kan damarları sürekli olarak dilate olurlar. Dördüncü olarak, yüzün ve başın *Horner Sendromu* tarafından etkilenen tarafında terleme (sempatik sinir sinyallerine bağımlı olduğu için) meydana gelemez.

Kaynaklar

- Bridge H, Cumming BG: Representation of binocular surfaces by cortical neurons, *Curr Opin Neurobiol* 18:425, 2008.
- Buttner-Ennever JA, Eberhorn A, Horn AK: Motor and sensory innervation of extraocular eye muscles, *Ann N Y Acad Sci* 1004:40, 2003.
- Collewijn H, Kowler E: The significance of microsaccades for vision and oculomotor control, *J Vis* 8:20, 1–21, 2008.
- Crawford JD, Martinez-Trujillo JC, Klier EM: Neural control of three-dimensional eye and head movements, *Curr Opin Neurobiol* 13:655, 2003.
- Derrington AM, Webb BS: Visual system: how is the retina wired up to the cortex? *Curr Biol* 14:R14, 2004.
- Guyton DL: Ocular torsion reveals the mechanisms of cyclovertical strabismus: the Weisenfeld lecture, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49:847, 2008.
- Hikosaka O, Takikawa Y, Kawagoe R: Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements, *Physiol Rev* 80:953, 2000.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of Neural Science*, ed 4, New York, 2000, McGraw-Hill.
- Kingdom FA: Perceiving light versus material, *Vision Res* 48:2090, 2008.
- Klier EM, Angelaki DE: Spatial updating and the maintenance of visual constancy, *Neuroscience* 156:801, 2008.
- Krauzlis RJ: Recasting the smooth pursuit eye movement system, *J Neurophysiol* 91:591, 2004.
- Luna B, Velanova K, Geier CF: Development of eye-movement control, *Brain Cogn* 68:293, 2008.
- Martinez-Conde S, Macknik SL, Hubel DH: The role of fixational eye movements in visual perception, *Nat Rev Neurosci* 5:229, 2004.
- Munoz DP, Everling S: Look away: the anti-saccade task and the voluntary control of eye movement, *Nat Rev Neurosci* 5:218, 2004.
- Nassi JJ, Callaway EM: Parallel processing strategies of the primate visual system, *Nat Rev Neurosci* 10:360, 2009.
- Parker AJ: Binocular depth perception and the cerebral cortex, *Nat Rev Neurosci* 8:379, 2007.
- Peelen MV, Downing PE: The neural basis of visual body perception, *Nat Rev Neurosci* 8:636, 2007.
- Pelli DG: Crowding: a cortical constraint on object recognition, *Curr Opin Neurobiol* 18:445, 2008.
- Pierrot-Deseilligny C, Milea D, Muri RM: Eye movement control by the cerebral cortex, *Curr Opin Neurol* 17:17, 2004.
- Roe AW, Parker AJ, Born RT, et al: Disparity channels in early vision, *J Neurosci* 27:11820, 2007.
- Sharpe JA: Neurophysiology and neuroanatomy of smooth pursuit: lesion studies, *Brain Cogn* 68:241, 2008.

İşitme Duyusu



Bu bölümde, kulağın ses dalgalarını almak, bu dalgaların frekansları arasında ayırım yapmak ve duysal bilgileri anlamlarının çözümleneceği merkezi sinir sistemine aktarmak için kullandığı mekanizmalar anlatılacaktır.

Kulak Zarı ve Kemikçik Sistemi

Sesin Timpan Zarından Kohleaya İletilmesi

Timpan zarı (çoğu kez *kulak zarı* olarak adlandırılır) ve sesi timpan zarından alıp orta kulak içinden geçirerek *kohlea*'ya (iç kulak) aktaran *kemikçikler* Şekil 52-1'de gösterilmektedir. Timpan zarına *çekiç'in* (*malleus*) sap kısmı tutturulmuştur. Çekiç ise *örs'e* (*inkus*), hareket ettiğinde örsün de onunla birlikte hareket etmesini sağlayacak şekilde ince bağlarla bağlanmıştır. Örsün diğer ucu ise *üzengi'nin* (*stapes*) tepesi ile eklem yaparken üzeninin *taban bölümü oval pencere'nin* girişindeki kohleanın *zarsı labirenti* üzerine oturmuştur.

Çekiç kolunun serbest ucu timpan zarının merkezine bağlanmıştır; bu bağlantı noktası, timpan zarını sürekli gergin halde tutmak üzere *tensor timpani kası* tarafından devamlı çekilmektedir. Bu, timpan zarın *herhangi bir* bölümündeki titreşimin kemikçiklere aktarılmasını sağlar; zar gergin olmasaydı bu gerçekleşmeyecekti.

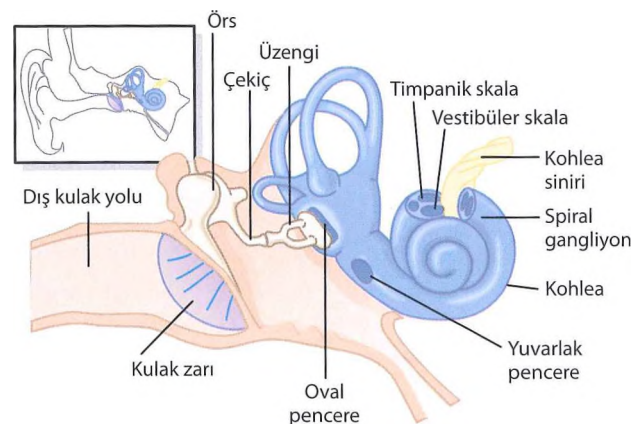
Orta kulak kemikçikleri ligamentlerle asılı halde tutularak, çekiç ve örsün beraberce tek bir basit kaldıraç oluşturması ve bu kaldıraçın dayanak noktasının yaklaşık olarak timpan zarın sınırına isabet etmesi sağlanır.

Örs ve üzeninin yaptığı eklem, timpan zarı içeri doğru hareket ettiğinde üzeninin oval pencereyi ve oval pencerenin diğer tarafındaki kohlea sıvısını ileri doğru itmesine, çekicinin dışa doğru hareket etmesi halinde ise bu sıvının geri çekilmesine neden olur.

Kemikçik Sisteminin Sağladığı "Empedans Eşleştirilmesi". Bir ses dalgasının üzeninin tabanında

meydana getirdiği hareketin genliği, bu dalganın çekicinin sapında meydana getirdiği hareketin genliğinin sadece dörtte üçüdür. Dolayısı ile kemikçik kaldıraç sistemi genelde sanıldığı gibi üzeninin hareket mesafesinde bir artış meydana getirmez. Bu sistem bunun yerine gerçekte bu mesafeyi azaltmakta ama hareketin *kuvvetini* yaklaşık 1,3 kat arttırmaktadır. Ek olarak, timpan zarının yüzey alanı 55 milimetre kare kadarken, üzeninin yüzey alanı ortalama 3,2 milimetre karedir. Bu 17 kat fark çarpı kaldıraç sisteminin 1,3 katlık oranı kohleadaki sıvıya çarpan dalganın *toplam kuvveti'nin* timpan zara çarpan kuvvetin 22 katına ulaşmasına neden olur. Sıvılar havadan daha büyük bir eylemsizliğe sahip olduklarından sıvıda titreşim oluşturmak için daha büyük bir kuvvete gereksinim vardır. Dolayısı ile timpan zarı ve kemikçik sistemi, havadaki ses dalgaları ile kohlea sıvısındaki ses titreşimleri arasında bir *empedans (direnç) eşleştirilmesi* sağlar. Gerçekte empedans eşleştirilmesi, 300-3000 döngü/saniye'lik ses frekanslarında %50-75 düzeyinde bir mükemmellik gösterir; bu da gelen ses dalgalarındaki enerjinin büyük kısmının kullanılabilmesine olanak sağlar.

Kemikçik sistemi ile kulak zarının bulunmaması halinde ses dalgaları yine de orta kulağı hava yolu ile aşip oval pencereden kohleaya girebilir. Bununla beraber, işitmedeki duyarlılık kemikçik iletimine göre 15-20 desibel



Şekil 52-1 Kulak zarı, orta kulağın kemikçik sistemi ve iç kulak.

azalır bu da orta düzeyde işitilen bir sesin zorlukla algılanabilen bir ses düzeyine düşmesine yol açar.

Tensor Timpani ve Stapedius Kaslarının Kasılmaları ile Sesin Zayıflatılması. Yüksek sesler kemikçik sistemi üzerinden aktarılır ve buradan merkezi sinir sistemine iletilirken sadece 40-80 milisaniyelik latent döneme sahip bir refleksle *stapedius kası* ve daha az ölçüde olmak üzere *tensor timpani* kasında kasılma meydana getirilir. Tensor timpani kası çekicinin sapını içeri doğru çekerken stapedius kası üzengiye dışarı doğru iter. Bu iki kuvvet birbirini söndürür ve bu yolla kemikçik sisteminin sertliği artırılır; sonuç olarak, esasen 1000 döngü/saniye altındaki düşük frekanslı seslerin kemik iletimi büyük ölçüde azalır.

Bu *zayıflatma refleksi* iletilen düşük frekanslı ses şiddetinde 30-40 desibel kadar bir azalma yapabilmektedir; bu da aşağı yukarı yüksek bir ses ile bir fısıltı arasındaki farka karşılık gelir. Bu mekanizmanın iki yarar sağladığına inanılmaktadır:

1. Kohleayı aşırı derecede yüksek sesin neden olduğu titreşim hasarından *korumak*.
2. Gürültülü bir ortamda düşük frekanslı sesleri *maskelemek*. Bu olay çoğunlukla zemin sesinin büyük bir bölümünü ortadan kaldırır ve kişinin saniyede 1000 döngü üzerinde olan, yani sesli iletişimde gereken bilginin çoğunu aktaran frekanstaki seslere yoğunlaşmasını sağlar.

Tensor timpani ve stapedius kaslarının bir diğer işlevi kişinin kendi sesini duymaya karşı gösterdiği duyarlılığı azaltmaktır. Bu etki, beynin konuşma mekanizmasını etkinleştirmesiyle eşzamanlı olarak, bu kaslara ilettiği kolateral sinir uyarıları ile etkin hale geçirilir.

Sesin Kemik Üzerinden İletilmesi

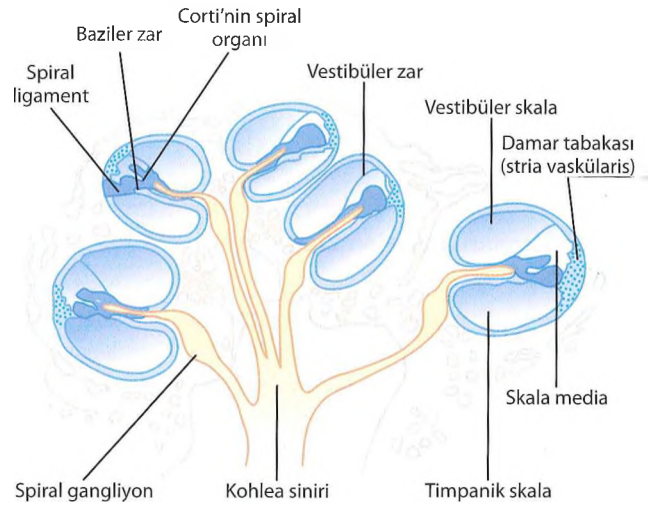
İç kulak temporal kemik içinde, *kemik labirent* adı verilen bir kemik boşluğuna gömülü olduğundan kafatasının tümüne ait titreşimler bizzat *kohlea* içindeki sıvıda titreşime neden olabilir. Dolayısı ile uygun koşullarda, kafata-

sındaki herhangi bir kemik tümsek ve hele özellikle kulak çevresindeki mastoid çıkıntı üzerine konan bir diyapozon veya elektronik vibratör kişinin sesi duymasını sağlar. Öte yandan, sesin hava içinde kullanabileceği enerji düzeyi, özel bir elektromekanik ses yükseltici aygıt kemiğe uygulanmadığı sürece, bu ses yüksek olsa bile, sesin kemik iletimi yoluyla işitilmesine yetmez.

Kohlea

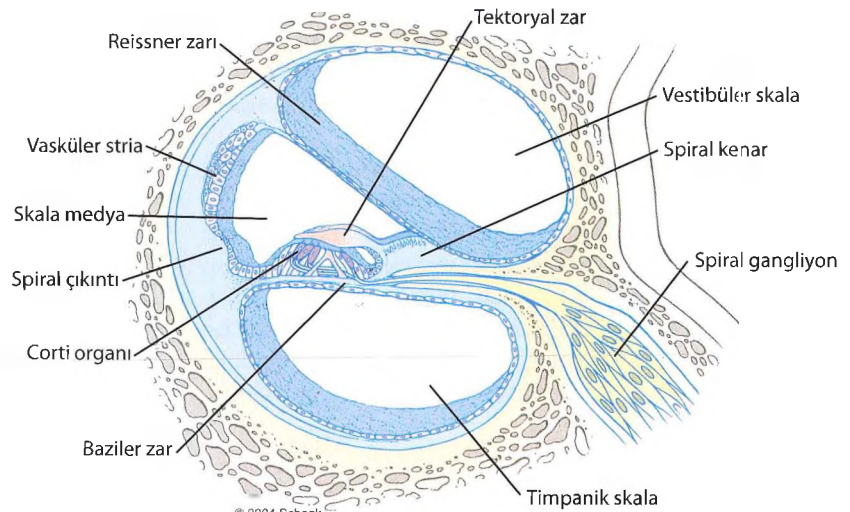
Kohleanın İşlevsel Anatomisi

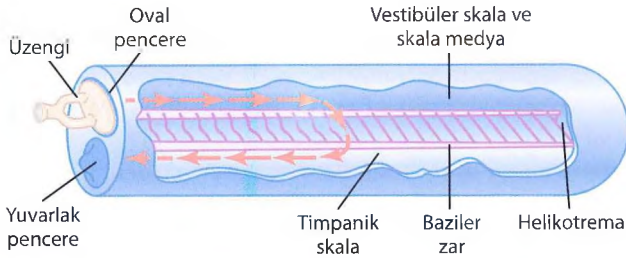
Kohlea bükülmüş borulardan oluşan bir sistemdir; yapısı Şekil 52-1'de, kesit yüzeyi ise Şekil 52-2 ve 52-3'de gösterilmiştir. Kohlea yan yana yerleşmiş üç kıvrık borudan oluşmuştur: (1) *skala vestibüli*; (2) *skala medya*, ve (3) *skala timpani*'dir. Skala vestibüli ve skala medya birbirlerinden Şekil 52-3'de gösterilmiş olan *Reissner zarı* ile



Şekil 52-2 Kohlea (Gray H, Goss CM [eds]: Gray's Anatomy of the Human Body. Philadelphia: Lea & Febiger, 1948'den yararlanılarak yeniden çizilmiştir.)

Şekil 52-3 Kohleanın bir kıvrımından yapılmış kesit.





Şekil 52-4 Üzenginin ileri doğru itmesiyle kohleadaki sıvı hareketi.

(buna *vestibüler zar* da denir) ayrılırken skala timpani ve skala medya birbirlerinden *baziler zar* ile ayrılmışlardır. Baziler zarın yüzeyine, *tüy hücreleri* adı verilen bir dizi elektromekanik duyarlı hücre içeren *Corti organı* oturmuştur. Bu hücreler ses titreşimlerine yanıt olarak sinir uyarıları üreten alıcı son organlardır.

Kıvrımı açılıp düz hale getirilmiş kohleanın ses titreşimlerinin iletilmesinde görev yapan işlevsel bölümleri Şekil 52-4'de şematik olarak çizilmiştir. Bu çizimde ilk dikkat edeceğimiz nokta Reissner zarının çizilmemiş olmasıdır. Bu zar öylesine ince ve öylesine kolaylıkla hareket etmektedir ki ses titreşimlerinin skala vestibüliden skala medyaya geçmesine bir engel oluşturmaz. Dolayısı ile, sesin sıvı içindeki iletimi ele alındığında skala vestibülü ve skala medya tek bir odacık olarak kabul edilir. (Reissner zarının önemi, bu bölümde daha sonra ele alınacak olan ve ses-alıcı tüy hücrelerinin normal işlevi için gereken özel bir sıvıyı, skala medya içinde tutmasıdır.)

Ses dalgaları skala vestibüliye oval pencere hizasında üzenginin taban kısmından girer. Taban bölümü bu pencereyi kapatır ve pencerenin çerçevesine çember şeklinde gevşek bir bağla tutunmuş olduğundan ses titreşimleri ile içeri-dışarı hareket edebilir. İçer doğru hareket etmesi sıvıyı skala vestibülü ve skala medyaya doğru ilerletirken, dışa doğru hareket etmesi sıvının geriye doğru akmasına neden olur.

Baziler Zar ve Kohleada Rezonans. Baziler zar skala medyayı skala timpaniden ayıran fibröz bir zardır. Bu zar, kohleanın kemiksi merkezi olan *modiolus*'tan dış duvara doğru uzanan 20.000-30.000 baziler lif içerir. Bu lifler sert, esnek ve kavisli yapılar olup taban uçları kohleanın merkezi kemik yapısı (*modiolus*) içinde sabitleştirilmiştir; fakat gevşek baziler zar içine gömülü tepeleri dışında distal uçları sabit değildir. Bu lifler sert olmaları ve bir uçlarının serbest durumda olması nedeni ile tıpkı bir ağız mızıkasının ses pulları gibi titreşebilir.

Baziler liflerin *boyları* oval pencereden başlayıp kohleanın tabanından tepesine (*apeks*) doğru giderek *artar*; oval ve yuvarlak pencere hizasında 0,04 mm kadar olan boyları kohleanın ucunda ("*helikotrema*") 0,5 mm'ye ulaşır; bu ise boylarında 12 katlık bir artış olduğunu gösterir.

Öte yandan liflerin *çapları* ise, oval pencereden helikotrema'ya giderken *azaldığı* için sertlikleri 100 kattan fazla azalır. Sonuç olarak, kohleanın tabanı civa-

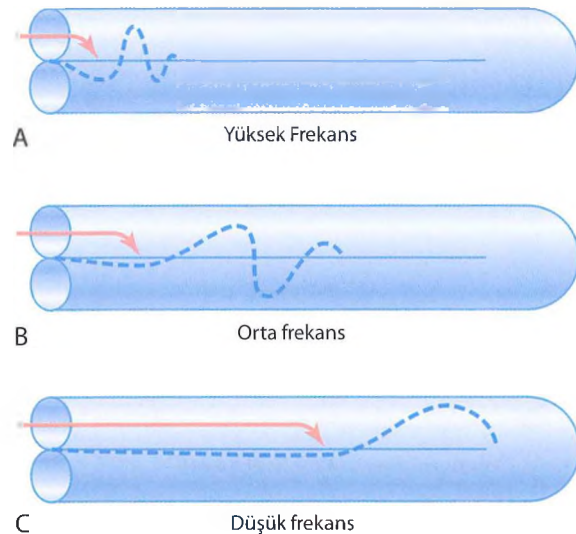
rındaki sert, kısa lifler yüksek frekanslarda en yüksek düzeyde titreşim gösterirken kohleanın tepesi civarındaki uzun, esnek lifler daha düşük frekansta en iyi titreşime sahiptir.

Yani baziler zarın *yüksek frekanslı rezonansı*, ses dalgalarının oval pencere üzerinden kohleaya girdiği taban civarında oluşur. Öte yandan, *düşük frekanslı rezonansın* helikotrema civarında görülmesinin ana nedeni, liflerin daha az sert olması ve kohlea tübülü boyunca titreşme zorunda olan fazladan sıvı kütlelerinin oluşturduğu artmış "yük"tür.

Ses Dalgalarının Kohlea İçinde İletilmesi - "İlerleyen Dalga"

Üzenginin ayağı *oval pencere* üzerinde içeri doğru hareket ettiğinde, kohleanın her tarafı kemik duvarlarla sarılı olduğundan, *yuvarlak* pencerenin dışarıya doğru kabarması zorunludur. Oval pencereden içeriye giren bir ses dalgasının ilk etkisi baziler zarın, kohleanın tabanı hizasında yuvarlak pencere yönünde bükülmesine neden olmaktadır. Öte yandan, baziler liflerde yuvarlak pencereye doğru bükülürken gelişen esnek gerim, Şekil 52-5'de gösterildiği şekilde bir sıvı dalgasının baziler zar boyunca helikotrema'ya doğru "ilerlemesini" başlatır. Şekil 52-5A'da yüksek frekanslı bir dalganın baziler zar üzerinde hareketini; Şekil 52-5B orta frekanslı bir dalganın hareketini; ve Şekil 52-5C çok düşük frekanslı bir dalganın ilerlemesini göstermektedir. Dalganın baziler zar üzerinde hareket edişi, Bölüm 15'de tartışılmış olan bir basınç dalgasının arter duvarları üzerinde hareket etmesine benzer; bu olay, havuza atılan bir taşın su yüzünde oluşturduğu dalganın hareket etmesine de benzetilebilir.

Baziler Zarın Farklı Ses Frekansları İçin Gösterdiği Titreşim Kalıbı. Şekil 52-5'de gösterildiği gibi farklı frekanslardaki ses dalgalarının farklı iletim kalıpları bulun-

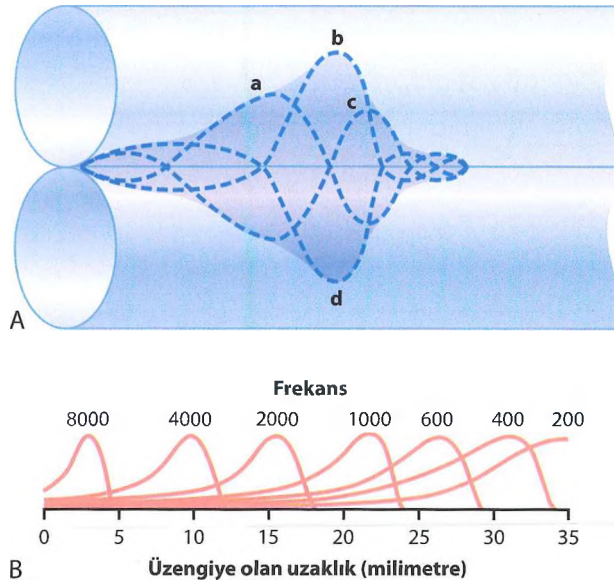


Şekil 52-5 Baziler zar boyunca yüksek-, orta- ve düşük-frekanslı seslere ait "ilerleyen dalgalar".

maktadır. Her dalga başlangıçta göreceli olarak zayıf iken, o ses frekansına eşit olan doğal *rezanons frekansına* sahip baziler zar bölümüne ulaştığında şiddeti artmaktadır. Bu noktada baziler zar ileri geri öylesine kolaylıkla titreşebilmektedir ki dalgaya ait enerji tükenip sönmektedir. Sonuç olarak, dalga bu noktada son bulmakta ve artık baziler zarın geri kalan kısmında hareket etmemektedir. Yani, yüksek frekanslı bir ses dalgası baziler zar üzerinde kendisine ait rezonans noktasına ulaşp yok olmadan önce sadece kısa bir mesafe katetmekte, orta frekansta bir ses dalgası yolun yaklaşık yarısını katedip sönmekte ve çok düşük frekanslı bir ses dalgası zar üzerinde boydan boya gitmektedir.

İlerleyen dalganın bir diğer niteliği, bunun baziler zarın başlangıç bölümünde hızla hareket ederken kohleanın daha iç kısımlarına gittikçe yavaşlamasıdır. Bu olayın nedeni oval pencereye yakın baziler liflerin yüksek bir esneklik katsayısına sahip olmalarına karşın bu katsayının zar üzerinde giderek azalmasıdır. Dalganın bu hızlı başlangıç iletimi, yüksek frekanslı seslerin kohlea üzerinde yayılmalarına ve birbirlerinden ayrılmalarına yetecek kadar uzağa gidebilmelerine olanak sağlamaktadır. Bu sistemin yokluğu halinde yüksek frekanslı seslerin tümü baziler zarın ilk birkaç milimetresi içinde birbirlerine karışacak ve bunlara ait frekansların birbirlerinden ayrıştırılması mümkün olmayacaktı.

Baziler Zarın Titreşiminin Genlik Kalıbı. Şekil 52-6A'daki kesik çizgiler bir ses dalgasının, baziler zar üzerinde üzenginin (a) tümüyle içeriye yönelmesi, (b) başlangıç noktasına tekrar geri dönmesi, (c) tümüyle dışarıya yönelmesi ve (d) başlangıç noktasına tekrar geri dönmesi fakat bu defa içeriye doğru hareket etmesi, durumlarının



Şekil 52-6 A, Orta-frekansta bir sese ait baziler zarın titreşimindeki genlik kalıbı. B, Farklı frekanslar için baziler zar üzerindeki en yüksek genlik noktalarını gösteren, saniyede 200 ile 8000 döngü arasındaki frekansta yer alan seslerin genlik kalıpları.

daki konumunu göstermektedir. Bu farklı dalgaların etrafındaki gölgeli alan tam bir titreşim döngüsü sırasında baziler zardaki titreşimin derecesini göstermektedir. Bu, belli bir ses frekansı için baziler zara ait *titreşimin genlik kalıbı*'dır.

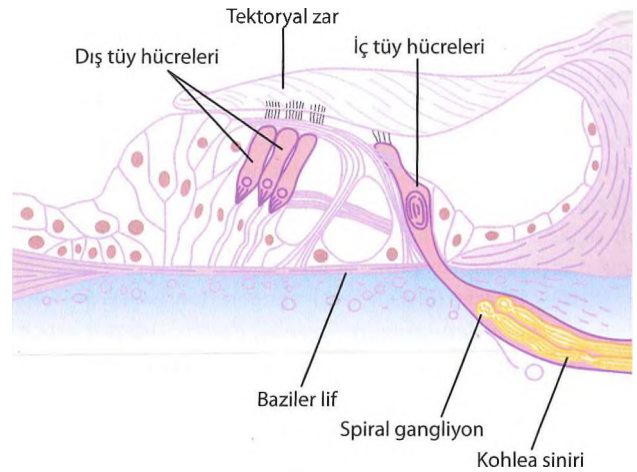
Şekil 52-6B farklı frekanslara ait titreşimin genlik kalıplarını göstermektedir, saniyede 8000 döngülük ses için en yüksek genliğin kohleanın tabanına yakın bir yerleşme gösterdiğini, buna karşın saniyede 200 döngüden daha düşük frekansların baziler zarın tepesinde, skala vestibülünün skala timpaniye açıldığı yer olan helikotremaya yakın bir yerde bulunduğunu göstermektedir.

Ses frekanslarının birbirinden ayırt edilmesinde kullanılan başlıca yöntem, daha sonraki bölümde anlatılacağı gibi, baziler zar üzerine oturan Corti organından çıkan sinir liflerinin azami uyarılmaya uğradığı "bölgeye" dayanmaktadır.

Corti Organının İşlevi

Şekil 52-3 ve 52-7'de gösterilen Corti organı, baziler zardaki titreşime yanıt olarak sinir uyarıları üreten reseptör organdır. Corti organının baziler zar ve baziler liflerin yüzeyine oturduğuna dikkat ediniz. Corti organında yer alan gerçek duysal reseptörler *tüy hücreleri* adı verilen özelleşmiş iki tip sinir hücresidir; bunlar, yaklaşık 12 mikrometre çaplı 3500 tane tek sıra *internal* (veya "iç") *tüy hücreleri* ile sadece 8 mikrometre kadar çapta yaklaşık 12.000 tane üç veya dört sıra *eksternal* (veya "dış") *tüy hücreleridir*. Tüy hücrelerinin taban ve kenarları kohlea sinir sonlanmalarından oluşan bir ağ ile sinaps yapar. Bu sonlanmaların %90 ile 95'inin iç tüy hücreleri üzerinde sonlanması, bu hücrelerin sesin saptanmasındaki özel önemlerini vurgular.

Tüy hücreleri tarafından uyarılan sinir lifleri, kohleanın modiolusunda (merkezinde) yer alan *Corti'nin spiral gangliyonu*'nu oluşturur. Spiral gangliyon nöron hücreleri aksonlarını (toplam olarak 30.000 kadardır) kohlea sinirine ve daha sonra üst medulla düzeyinde merkezi sinir



Şekil 52-7 Corti organı, dışarıya uzanan tüylerin üzerine basıncı uygulayan tektoriyal zar ve tüy hücreleri özellikle gösterilmiştir.

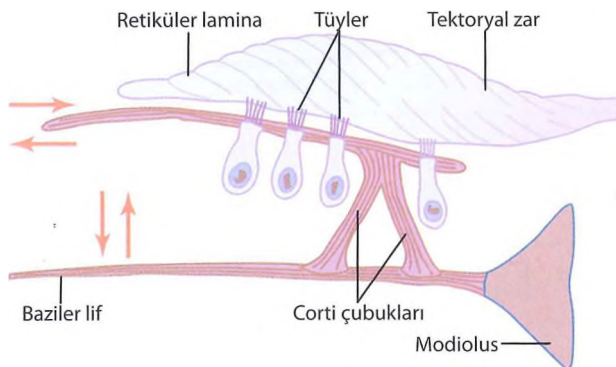
sistemine gönderir. Corti organının spiral gangliyon ve kohlea siniriyle olan ilişkisi Şekil 52-2'de gösterilmektedir.

Tüy Hücrelerinin Uyarılması. Şekil 52-7'de tüy hücrelerinden yukarı doğru ince tüyler veya *stereosilyumlar*'ın uzandığına ve bu uzantıların, skala medyadaki stereosilyumların hemen üzerinde uzanan *tektoriyal zar*'ın yüzeyel jel kılıfına değdiğine veya bu kılıfın içine gömüldüğüne dikkat ediniz. Bu tüy hücreleri, Bölüm 55'de tartışılan vestibüler aygıtın krista ampullaris ve makulasında bulunan tüy hücrelerine benzemektedirler. Tüylerin belli bir yöne doğru eğilmesi, tüy hücrelerini depolarize ederken aksi yöne eğilme hücreleri hiperpolarize eder. Bu ise daha sonra, bu hücrelerin tabanlarında kavşak yapan işitme sinir liflerini uyarır.

Baziler zardaki titreşimin tüy uçlarını uyarma mekanizması Şekil 52-8'de gösterilmektedir. Tüy hücrelerinin dış uçları, baziler liflere sıkıca bağlanmış üçgen *Corti çubukları* ile desteklenen ve *retiküler lamina* adını alan, yassı plaktan oluşan sert bir yapı içine sınırlı tesbit edilmiştir. Baziler lifler, Corti çubukları ve retiküler lamina hep birlikte katı bir birim halinde hareket eder.

Baziler lifin yukarı doğru hareket etmesi retiküler lamina yukarı ve modiolusa doğru *içeri* yönde sallar. Daha sonra, baziler zar aşağı doğru hareket edince retiküler lamina aşağı ve *dışa* doğru sallanır. Bu içeriye ve dışarıya doğru hareket tüy hücrelerinin tüylerinin tektoriyal zar üzerinde arkaya ve öne doğru sürtünmesine neden olur. Dolayısı ile baziler zarın titreştiği her durumda tüy hücreleri uyarılmış olacaktır.

İşitme Sinyalleri Esas Olarak İç Tüy Hücreleri Tarafından İletilir. Dış tüy hücre sayısının, iç tüy hücre sayısının üç ila dört katı olmasına karşın işitme siniri liflerinin %90 kadarı dış hücrelerinden çok iç hücreler tarafından uyarılır. Üstelik bu kurguya rağmen, iç hücreler tümüyle işlevsel iken dış hücrelerin tahrip olması halinde, önemli derecede işitme kaybı meydana gelir. Bu yüzden, dış tüy hücrelerinin bir şekilde iç tüy hücrelerinin farklı ses tonlarına olan duyarlılığını denetlediğine dair bir açıklama önerilmiştir. Bu olaya reseptör sisteminin "ayarlanması" adı verilmektedir. Bu kavramı destekleyen bir kanıt, beyin sapından kalkan çok sayıda retrograd sinir



Şekil 52-8 Tektoriyal zarın jel kılıfı içine uzanan tüylerin ileri-geri hareketi ile tüy hücrelerinin uyarılması.

liflerinin dış tüy hücreleri civarına gelmeleridir. Bu sinir liflerinin uyarılması dış tüy hücrelerinin boylarını gerçekten kısaltmakta ve olasılıkla bunların sertlik derecesini değiştirmektedir. Bu etkiler, kulağın farklı ses tonlarına olan duyarlılığını denetleyen ve dış tüy hücreleri üzerinden devreye sokulan geriye doğru (retrograd) bir sinirsel mekanizmanın varlığını düşündürmektedir.

Tüy Hücresi Reseptör Potansiyelleri ve İşitme Siniri Liflerinin Uyarılması. Stereosilyumlar (tüy hücrelerinin uçlarından dışarı taşan "tüyler") her bir silyumun sert bir protein iskeletine sahip olması nedeniyle katı yapılardır. Her tüy hücresinin apikal sınırında 100 kadar stereosilyum bulunur. Bu stereosilyumlar modiolustan dışarı doğru gidildikçe uzar; daha kısa stereosilyumların tepeleri ince filamentlerle, kendisine bitişik daha uzun boydaki stereosilyumun arka duvarına bağlanmıştır. Dolayısı ile bir silyum kendisinden daha uzun olan silyumlara doğru bükülecek olursa daha küçük olan stereosilyumların tepeleri tüy hücrelerinin yüzeyinden dışarı doğru kuvvetle çekilecektir. Bu ise, 200-300 adet katyon geçiren kanalı açan mekanik bir dönüşüme neden olacak ve çevresinde bulunan skala medya sıvısındaki artı yüklü potasyum iyonlarının hızla stereosilyumun içine akmasına izin verecektir. Bu, tüy hücre zarının depolarizasyonuna neden olur.

Sonuç olarak, baziler lifler skala vestibüliye doğru büküldüğünde tüy hücreleri depolarize olurken aksi yöne büküldüklerinde bu hücreler hiperpolarize olurlar ve bu yolla bir tüy hücresinde reseptör potansiyeli üretilir. Bu potansiyel daha sonra tüy hücrelerinin tabanları ile kavşak yapan kohlea sinir uçlarını uyarır. Depolarizasyon sırasında tüy hücrelerinden bu kavşaklarda hızla etki eden bir nörotransmitterin salındığına inanılmaktadır. Bu transmitter madde nin glutamat olması olası ise de bu henüz kesin değildir.

Endokohlea Potansiyeli. Tüy hücreleri tarafından üretilen elektriksel potansiyelleri daha iyi açıklayabilmek için *endokohlea potansiyeli* adı verilen bir başka elektriksel olayı açıklamamız gerekir. Skala medya, vestibüler ve timpanik skalaları dolduran *perilenften* farklılıklar gösteren *endolenf* adlı bir sıvı ile doludur. Skala vestibüli ve skala timpani beyni çevreleyen subaraknoid mesafe ile doğrudan iletişim içinde bulunduklarından perilenfin yapısı beyin-omurilik sıvısının yapısı ile hemen hemen aynıdır. Bunun aksine, skala medyayı dolduran endolenf, skala medyanın dış duvarında yerleşmiş ileri derecede damarlı bir alan olan *stria vaskülaris* tarafından salgılanan tamamen farklı bir sıvıdır. Endolenfte yüksek konsantrasyonda potasyum ve düşük konsantrasyonda sodyum bulunurken perilenfte bunun tam tersi söz konusudur.

Endolenf ve perilenf arasında her an +80 milivolt kadar bir elektriksel potansiyel bulunur ve skala medya pozitif iken dışarı negatif. Buna *endokohlea potansiyeli* adı verilir ve stria vaskülaris tarafından skala medyaya artı yüklü potasyum iyonlarının sürekli şekilde salgılanması ile oluşturulur.

Endokohlea potansiyelinin önemli olmasının nedeni tüy hücrelerinin tepelerinin retiküler lamina içinden geçerek skala medyanın endolenfi içinde yüzmesi, öte yandan daha alttaki gövde kısımlarının perilenf içinde yüzüyor olmasıdır. Ayrıca tüy hücreleri, perilenfe göre -70 mV'luk bir hücre-içi potansiyeline sahiptir; fakat tüylerin retiküler laminadan

geçip endolenfe girdikleri üst yüzeylerinde endolenfe göre -150 mV'luk bir hücre içi potansiyel vardır. Stereosilyumların tepelerindeki bu yüksek potansiyelin hücreyi aşırı duyarlı hale getirdiğine ve böylece hücrenin en hafif sese bile yanıt verebilme yeteneğini arttırdığına inanılmaktadır.

Ses Frekansının Saptanması - "Yer" İlkesi

Daha önce yapılan tartışmalardan açıkça görülebileceği gibi, düşük frekanslı sesler kohlea apeksine yakın baziler zarda en yüksek etkinleşmeye neden olurken, yüksek frekanslı sesler baziler zarın kohlea tabanına yakın kısmını etkinleştirmektedir. Ara frekanslardaki sesler ise bu iki uç arasında kalan ara mesafelerde yer alan zarı etkinleştirir. Üstelik, sinir lifleri kohleadan serebral kortekse kadar giden tüm kohlea yolağı boyunca uzaysal bir örgütlenme gösterir. Serebral korteksin işitsel reseptif alanlarında ve beyin sapının işitsel yollarında işaretlerin kaydedilmesi, özgün ses frekansları ile özgün beyin nöronlarının etkinleştiğini göstermiştir. Dolayısı ile, sinir sisteminin farklı ses frekanslarını belirlemede kullandığı *ana* yöntem, baziler zar üzerinde en fazla uyarılan konumu saptamaktır. Bu olaya, ses frekansının saptanması için kullanılan *yer ilkesi* adı verilmektedir.

Şekil 52-6'ya tekrar bakacak olursak, baziler zarın helikotrema hizasındaki distal ucunun saniyede 200 döngü altında kalan tüm ses frekansları tarafından uyarıldığını görebiliriz. Dolayısı ile, 200'den 20'ye kadar olan aralıkta yer alan düşük ses frekansları arasında nasıl ayırım yapıldığını, yer ilkesini kullanarak anlamak oldukça zordur. İleri sürülen bir varsayıma göre bu düşük frekanslar birbirlerinden esas olarak *salvo* veya *frekans ilkesi* denilen bir olayla ayırt edilmektedir. Şöyle ki, saniyede 20'den 1500-2000 döngüye kadar olan düşük frekanslı sesler, aynı frekanslarda senkronize olmuş sinir impuls salvaları yaratabilmekte ve bu salvalar kohlea siniri tarafından beynin kohlea çekirdekleri içine iletilmektedir. Gene aynı bağlamda ileri sürüldüğüne göre kohlea çekirdekleri, salvo içindeki farklı frekansları birbirinden ayırt edebilmektedir. Aslında, normalde düşük frekanslı seslerin tümünün saptandığı baziler zarı yıkmak üzere kohleanın tüm apikal yarısının tahrip edilmesi, düşük frekanslı sesler arasında ayırım yapabilme becerisini tümüyle ortadan kaldırmamaktadır.

Sesin Yüksekliğinin Saptanması

Sesin yüksekliği işitsel sistem tarafından en az üç yoldan belirlenir.

Öncelikle, ses giderek yükselirken baziler zar ve tüy hücrelerinin titreşim genliği de giderek artar ve böylece tüy hücreleri sinir uçlarını çok daha hızlı şekilde uyarır.

İkinci olarak, titreşimin genliği artarken bu olay baziler zarın rezonans gösteren bölümünün saçaklarında kalan tüy hücrelerinin gitgide daha fazla sayıda uyarılmasına, dolayısı ile impulsların *uzaysal birikmesine* neden olur - yani, sadece birkaç sinir lifi yerine çok sayıda sinir lifi iletime katılacaktır.

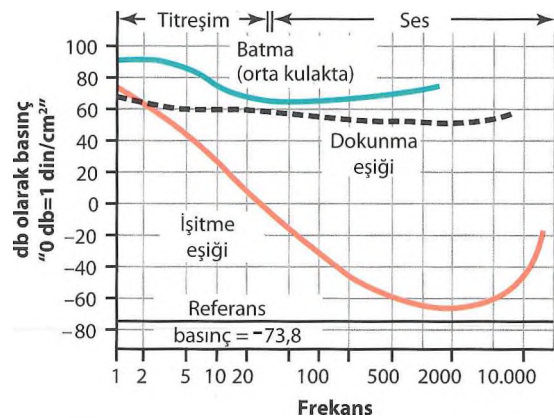
Üçüncü olarak, baziler zardaki titreşim yüksek bir şiddete ulaşıncaya kadar dış tüy hücreleri uyarılmamış halde kalırlar ve bu hücrelerin de uyarılması olasılıkla sinir sistemine sesin yüksek olduğunu gösterir.

Sesin Yüksekliğindeki Değişikliklerin Saptanması-Kuvvet Yasası. Bölüm 46'da işaret edildiği gibi bir kişi duysal uyarıların şiddetindeki değişiklikleri yaklaşık olarak gerçek şiddetin üstel kuvvetinin tersi ile orantılı olarak yorumlamaktadır. Ses örneği için, duyu değişikliği yorumu, gerçek ses şiddetinin yaklaşık olarak küp kökü ile orantılıdır. Bu durumu bir başka şekilde ifade edecek olursak, kulak, ses şiddetinde çok hafif fısıltıdan olası en yüksek gürültüye kadar olan değişiklikleri ayırt edebilmektedir. Bu ise, ses enerjisinde *yaklaşık 1 trilyon kez* artış olmasına veya baziler zarın hareket genliğinde 1 milyon kat artış olmasına eşdeğerdir. Oysa kulak sesteki bu büyük değişikliği 10.000 katlık bir artış olarak yorumlar. Yani şiddet skalası, işitme sisteminin ses algılama mekanizmaları tarafından büyük ölçüde "sıkıştırılmıştır". Bu ise kişiye, ses şiddetindeki değişiklikleri son derece geniş sınırlar içinde yorumlayabilme yetisi sağlamaktadır. Eğer şiddet skalası bu şekilde sıkıştırılmamış olsa idi bu denli geniş sınırları kullanmak mümkün olmayacaktı.

Desibel Birimi. Kulak ses şiddetindeki son derece büyük değişiklikleri algılayıp ayırt edebildiği için ses şiddetleri genellikle gerçek değerler yerine gerçek şiddetin logaritması olarak ifade edilir. Ses enerjisinde 10 kat artış olmasına 1 *bel* denir ve 0,1 bele 1 *desibel* adı verilir. Bir desibel, ses enerjisinde 1,26 kat gerçek bir artış olduğu anlamına gelir.

Ses yüksekliğindeki değişiklikleri ifade etmek için desibel sistemini kullanmanın bir diğer nedeni, iletişimde kullanılan ses şiddeti aralığı içinde, kulağın ses şiddetinde yaklaşık 1 desibellik bir *değişikliği* zorlukla ayırt edebilmesidir.

Farklı Frekanslarda Sesin İşitilmesi İçin Eşik. Şekil 52-9, farklı frekanslardaki seslerin kulak tarafından ancak algılanabildiği basınç eşiklerini göstermektedir. Bu şekil, 3000 döngü/saniyelik sesin, 70 desibel kadar düşük bir ses şiddetinde bile işitebildiğini göstermektedir. 70 desibel 1 din/cm²'den küçük



Şekil 52-9 Her ses frekansı düzeyi için ses enerjisi düzeyine karşı verilen işitme eşiği ile somestetik algılama (batma ve dokunma eşiği) arasındaki ilişki.

ses basıncına eşdeğerdir ve cm^2 'ye 10 milyonda bir mikrovata karşılık gelir. Bunun aksine, saniyede 100 döngülük bir ses, şiddetinin yukarıda verilen rakamın 10.000 katı olması halinde ayırt edilebilmektedir.

İşitmenin Frekans Aralığı. Genç bir kişi saniyede 20'den 20.000 döngüye kadar olan frekanslardaki sesleri işitebilir. Öte yandan, tekrar Şekil 52-9'a bakacak olursak, bu ses sınırının büyük ölçüde sesin yüksekliğine bağlı olduğunu görürüz. Ses şiddeti 1 din/cm^2 lik ses basınç düzeyinin 60 desibel altında ise duyulan ses frekans sınırları saniyede 500-5000 döngüye daralır; sadece şiddetli sesler kullanılacak olursa 20-20.000 döngülük tam bir sınır elde edilebilir. Yaşlılıkta bu frekans sınırı, daha sonra bu bölümde tartışılacağı gibi çoğunlukla saniyede 50-8.000 döngüye kadar daralır.

Merkezi İşitme Mekanizmaları

İşitsel Sinir Yolakları

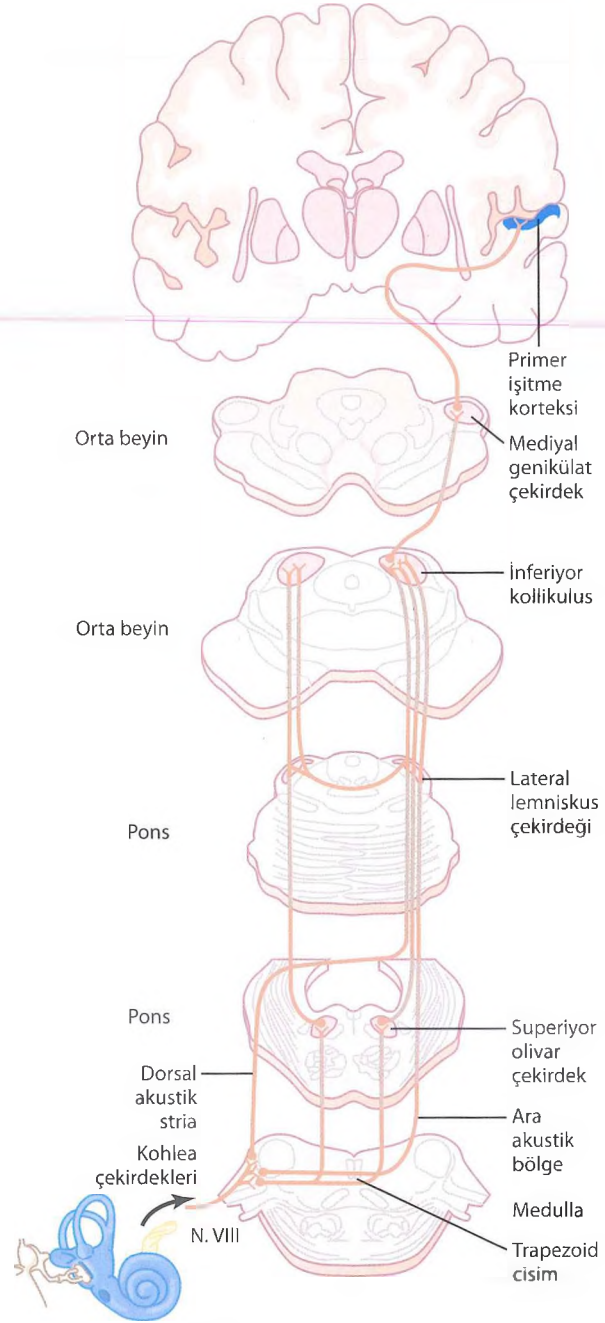
Şekil 52-10'da ana işitme yolları gösterilmiştir. Bu resimde, *Corti'nin spiral gangliyonu*'ndan çıkan sinir liflerinin medullanın üst bölümünde bulunan *dorsal ve ventral kohlea çekirdeklerine* girdiği görülmektedir. Burada liflerin tümü kavşak yapmakta ve ikinci sıra nöronlar aksonlarını, *superiyor olivar çekirdek*te sonlanmak üzere beyin sapının karşı tarafına göndermektedir. Az sayıda ikinci düzey lifleri aynı taraftaki *superiyor olivar çekirdeği* de gitmektedir.

Superiyor olivar çekirdekten kalkan işitme yolağı *lateral lemniskus* içinde yukarıya tırmanır. Bu liflerin bazıları *lateral lemniskus çekirdeğinde* sonlanırsa da bunların birçoğu bu çekirdeği atlar ve işitsel liflerin tümünün veya neredeyse tümünün bağlantı yaptığı *inferiyor kollikulus*a gider. Yolak buradan kalkıp tüm liflerin kavşak yapacağı *medyal genikülat çekirdeği* geçer. Yolak son olarak, *odituvaryasyon* yoluyla, esas olarak temporal lobun *superiyor girusunda* yer alan *işitme korteksine* doğru ilerler.

Burada önem taşıyan bazı noktalara dikkat edilmesi gerekir. Önce, her iki kulaktan gelen sinyaller beyin her iki yanındaki yollar üzerinden taşınır; fakat taşımada karşı taraftaki yolak daha baskındır. Beyin sapının en az üç noktasında bu iki yolak arasında çaprazlaşma görülür: (1) *trapezoid cisim*de, (2) *lateral lemniskus*ların iki çekirdeği arasındaki *komissura*da, ve (3) iki *inferiyor kollikulus*u birbirlerine bağlayan *komissura*'dadır.

İkinci olarak, işitme yollarından çıkan çok sayıda *kollateral lif*, *beyin sapının retiküler etkinleştirici sistemine* doğrudan gitmektedir. Bu sistem *diffüz* bir şekilde yukarıda beyin sapına ve aşağıda omuriliğe yayılmakta ve yüksek seslere yanıt olarak tüm sinir sistemini etkin hale getirmektedir. Diğer *kollateraller* *beyinciğin vermistine* gider ve burası da ani bir gürültüde derhal etkinleşir.

Üçüncü olarak, *kohleadan kortekse* kadar giden tüm yol boyunca, *lif yollarının yerleşiminde* yüksek derecede bir *uzaysal yerleşim* korunur. Aslında, farklı ses frekanslarının sonlanması için *kohlea çekirdeklerinde üç uzaysal kalıp*, *inferiyor kollikuluslarda iki kalıp*, *işitme korteksinde birbirinden farklı ses frekansları için tek bir kesin kalıp*, ve işitme



Şekil 52-10 İşitsel sinir yolları. (Brodal A: The auditory system. In Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine, 3rd ed. New York: Oxford University Press, 1981'den değiştirilerek alınmıştır.)

korteksinde ve işitsel asosiyasyon alanlarında *en az beş tane olan daha az kesin diğer kalıplar* bulunmaktadır.

İşitsel Yolların Farklı Düzeylerindeki Ateşleme Hızları. İşitsel sinirden gelip *kohlea çekirdeğine* giren tek sinir lifleri, en az saniyede 1000 olacak hızda ateşleyebilmektedir. Bu hız esas olarak sesin yüksekliği tarafından belirlenmektedir. Saniyede 2000-4000 döngüye kadar olan ses frekanslarında işitsel sinir impulsları çoğu kez ses dalgaları ile senkronizedir; ancak bu durum her dalga için geçerli değildir.

Beyin sapında işitsel yollarda ateşleme, saniyede 200 döngünün altındaki ses frekansları dışında artık ses frekansı ile senkronize değildir. *Inferiyor kollikulus düzeyinin* üze-

rinde ise bu senkronizyon da ortadan kalkar. Bu bulgular, ses sinyallerinin kulaktan beyin yüksek merkezlerine hiç değiştirilmeden doğrudan aktarıldığı görüşünü çürütür; aksine ses sinyallerinden taşınan bilgi, kohlea çekirdekleri gibi en alt basamaklardan başlayarak impuls trafiği içindeki her düzeyde parçalanmaktadır. Özellikle sesin geldiği yönün algılanması ile ilintili olarak kohlea çekirdekleri hakkında daha fazla bilgiyi ileride tartışacağız.

İşitmede Serebral Korteksin İşlevi

İşitsel sinyallerin beyin korteksinde yayıldığı alan Şekil 52-11'de gösterilmiştir; buna göre işitme korteksi temel olarak *superior temporal girusun supratemporal planı*nda yer almakla beraber *temporal lobun lateral yanına, insular korteksin* büyük bölümüne ve hatta *pariyetal operkulum'un* lateral parçasına da yayılmaktadır.

Şekil 52-11'de birbirinden ayrı iki alt bölüm gösterilmiştir; bunlar *birincil işitme korteksi* ve *işitsel asosiyasyon korteksi* (buna *ikincil işitme korteksi* de denir). Birincil işitme korteksi, mediyal genikülat cisiminden gelen uzantılarla doğrudan uyarılırken işitsel asosiyasyon alanları birincil işitme korteksinden gelen impulsların yanı sıra, medyal genikülat cisme bitişik talamik asosiyasyon alanlarından gelen bir kısım uzantılarla ikincil olarak uyarılır.

Birincil İşitme Korteksinde Ses Frekansının Algılanması. Birincil işitme korteksi ve işitsel asosiyasyon alanlarında en az *altı tane tonotopik haritanın* varlığı bulunmuştur. Bu haritaların her birinde, yüksek frekanslı sesler haritanın bir ucundaki nöronları uyarırken düşük frekanslı sesler karşı uçtaki nöronları uyarmaktadır. Büyük

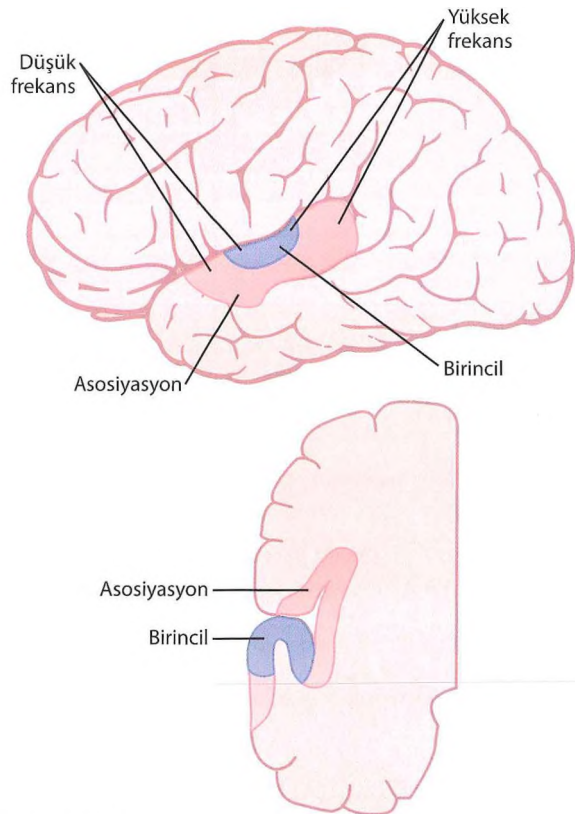
çoğunlukla, Şekil 52-11'de gösterildiği gibi düşük frekanslı sesler anterior yerleşim gösterirken yüksek frekanslı sesler posterior yerleşim göstermektedir. Bu betimleme haritaların tümü için geçerli değildir.

Neden işitme korteksinde birbirinden farklı çok sayıda tonotopik harita bulunur? Yanıt, olasılıkla bu ayrı alanların her birinin sesin bir kısım özgül niteliklerini ele alıp işlemeleridir. Örneğin, birincil işitme korteksindeki geniş haritalardan bir tanesi neredeyse kesinlikle ses frekansları arasında ayırım yapmakta ve kişiye sesin tizliğine ait psikolojik duyguyu sağlamaktadır. Bir diğer harita olasılıkla sesin geldiği yönü belirlemek için kullanılmaktadır. Diğer işitme korteksi alanları, seslerin birden başlaması gibi özgül nitelikleri veya olasılıkla, gürültü ile saf frekans sesleri arasında karşılaştırma yapılması gibi özgül modülasyonları belirlemektedir.

İşitme korteksindeki her bireysel nöronun yanıt verdiği frekans sınırı kohlea ve beyin sapı ileti çekirdeklerinde olan sınırdan çok daha dardır. Tekrar Şekil 52-6B'ye bakacak olursak, kohleanın tabanına yakın baziller zarın tüm frekanslardaki sesler tarafından uyarıldığı ve kohlea çekirdeklerinde bu geniş ses temsiliinin aynen geçerli olduğu görülür. Gene de uyarı beyin korteksine ulaştığı zaman, sese yanıt veren nöronların çoğu geniş bir aralık yerine sadece dar bir frekans aralığına yanıt vermektedir. Dolayısı ile, yolak üzerindeki herhangi bir noktada işleme mekanizmaları frekans yanıtını "keskinleştirir". Bu keskinleştirme etkisinin esas olarak lateral inhibisyon olayı ile sağlandığına inanılmaktadır. Lateral inhibisyon, sinirlerde bilgi iletim mekanizmalarına ilişkin olarak Bölüm 46'da tartışılmıştır. Şöyle ki, kohleanın belli bir frekansla uyarılması bu birincil frekansın her iki yanında yer alan diğer ses frekanslarını inhibe eder; bu olayın nedeni, birincil uyarı yolundan çıkan ve bitişik yollar üzerine inhibitör etki uygulayan kollateral liflerdir. Aynı etkinin somestetik imgeler, görsel imgeler ve diğer tip duyuların keskinleştirilmiş kalıpları için de önem taşıdığı gösterilmiştir.

İşitme korteksinde ve özellikle *işitsel asosiyasyon korteksinde* bulunan nöronların birçoğu sadece kulaktaki özgül ses frekanslarına yanıt vermemektedir. İnanıldığına göre, bu nöronlar farklı ses frekanslarının birbirleriyle "bağlantısını" sağlamakta veya ses bilgisini korteksin diğer duysal alanlarından gelen bilgilerle birleştirmektedir. Gerçekten de, işitsel asosiyasyon korteksinin pariyetal kısmı somatoduysal II. alan ile kısmen örtüşmekte ve bu da duysal bilginin somatoduysal bilgi ile kolayca birleştirilebilmesini sağlamaktadır.

Ses "Kalıplarının" İşitme Korteksi Tarafından Ayırt Edilmesi. Bir kedi veya maymunda işitme korteksinin çift taraflı, tamamen çıkartılması sesi algılama veya seslere kabaca da olsa tepki verme yeteneklerini ortadan kaldırmaz. Bununla beraber, bu işlem hayvanın farklı ses perdelerini ve özellikle *ses kalıplarını* ayırt etme becerilerini büyük çapta azaltır veya bazen tamamen ortadan kaldırır. Örneğin, ses tonlarının özgün bir kalıba uygun şekilde birbiri ardından gelmesiyle oluşan bir diziyi veya



Şekil 52-11 İşitme korteksi.

örgüyü tanımak üzere eğitilmiş bir hayvan, işitme korteksi tahrip edildiği zaman bu becerisini yitirir; üstelik bu hayvan artık bu tür bir beceriyi yeniden öğrenemez. Dolayısı ile, işitme korteksi *tonal* ve *ardışık ses kalıplarının* ayırt edilebilmesinde özellikle önem taşımaktadır.

İnsanda her iki birincil işitme korteksinin haraplanması, kişinin işitme duyarlılığında büyük ölçüde azalmaya neden olur. Tek taraflı harabiyet, karşı taraftaki kulağın işitmesinde sadece hafif bir azalma yapar; bu olayın kulakta sağırılığa yol açmamasının nedeni, işitme nöron yolağında iki taraf arasında çok sayıda çapraz bağlantıların bulunmasıdır. Bununla beraber, bu olay kişinin bir ses kaynağını lokalize edebilme yeteneğini etkilemektedir. Bunun nedeni, lokalizasyon işlevi için her iki kortekse gelen sinyallerin karşılaştırılmasının gerekmesidir.

Birincil işitme korteksine dokunmayıp işitsel asosiyasyon alanlarını etkileyen lezyonlar kişinin duyma ve ses tonlarını ayırt edebilme yeteneğini veya en azından basit ses kalıplarını yorumlayabilme becerisini azaltmaz. Öte yandan bu kişi çoğu kez duyduğu sesin *anlamını* yorumlayamamaktadır. Örneğin, Wernicke alanı adı verilen ve işitsel asosiyasyon korteksinin bir bölümünü oluşturan *superior temporal girusun* arka kısmında yer alan lezyonlar, çoğu kez kişinin sözcüklerin anlamını yorumlamasını olanaksız kılar; ancak bu kişi bu sözcükleri mükemmel şekilde duyabilmekte ve hatta yineleyebilmektedir. İşitsel asosiyasyon alanlarının bu işlevleri ve bu alanların beyin genel entelektüel işlevleri ile olan ilişkileri Bölüm 57'de çok daha ayrıntılı olarak ele alınmaktadır.

Sesin Geldiği Yönün Belirlenmesi

Bir kişi sesin geldiği yatay yönü iki temel yöntemle belirler: (1) sesin her iki kulağa giriş zamanları arasındaki gecikme ve (2) sesin her iki kulaktaki şiddetleri arasındaki fark.

İlk mekanizma saniyede 3000 döngünün altındaki frekanslarda en iyi şekilde çalışırken, ikinci mekanizma en iyi yüksek frekanslarda işlev görür; çünkü bu frekanslarda baş daha büyük bir ses engeli oluşturmaktadır. Gecikme mekanizması, bu mekanizma dış faktörlere bağımlı olmadığı, sadece iki akustik işaret arasındaki gerçek zaman aralığına bağımlı olduğu için, şiddet mekanizmasına göre sesin yönünü çok daha doğru şekilde ayırt eder. Kişi sesin kaynağının tam karşısında durduğunda ses her iki kulağa tümüyle aynı anda ulaşırken, sağ kulağın ses kaynağına sol kulaktan daha yakın olması halinde sağ kulaktan gelen ses işaretleri beyne sol kulaktan gelen işaretlerden daha önce girecektir.

Yukarıda anlatılan iki mekanizma sesin kişinin önü, arkası, yukarısı ya da aşağısından gelip gelmediği konusunda herhangi bir bilgi sağlamaz. Bu ayırım esas olarak her iki kulağın *kepçe'leri* tarafından sağlanır. Kulak kepçesinin biçimi, sesin geldiği yöne bağımlı olarak kulağa giren sesin *niteliğinde* değişiklik yapar. Bunu başarabilmesinin nedeni farklı yönlerden gelen özgün ses frekanslarını bu yolla güçlendirebilmesidir.

Sesin Yönünü Belirlemede Kullanılan Nöral Mekanizmalar İster insan ister daha aşağı hayvanlarda olsun, beyin her iki yanındaki işitme kortekslerinin haraplanması, sesin geldiği yönü belirleme becerisini hemen tümüyle ortadan kaldırır. Bu yön belirleme işlemi için kullanılan nöral çözümleme mekanizmaları beyin sapındaki *superior olivar çekirdeklerde* başlar; ancak işaretlerin yorumlanabilmesi için bu çekirdeklerden kortekse kadar giden yolun tamamına gereksinim duyulur. Kullanılan mekanizmanın şu şekilde olduğuna inanılmaktadır.

Superior olivar çekirdek (1) *mediyal superior olivar çekirdek* ve (2) *lateral superior olivar çekirdek* olarak iki bölüme ayrılır. Lateral çekirdek sesin geldiği yönün belirlenmesi ile ilgilidir; basitçe, iki kulağa ulaşan *sesin şiddetleri arasındaki farkı* karşılaştırmakta ve yönün belirlenmesi için işitme korteksine uygun bir işaret göndermektedir.

Öte yandan *mediyal superior olivar çekirdek*, *iki kulağa giren akustik sinyaller arasındaki gecikmeyi saptayacak* özgül bir mekanizmaya sahiptir. Bu çekirdek, biri sağa diğeri sola giden iki ana dendriti bulunan çok sayıda nöron içermektedir. Sağ kulaktan gelen akustik sinyal sağ dendrite, sol kulaktan gelen de sol dendrite ulaşır. Her bir nöronunun uyarılma şiddeti iki kulaktan gelen iki akustik sinyal arasındaki özgül zaman farkına ileri derecede duyarlıdır. Çekirdeğin bir kenarındaki nöronlar kısa bir gecikmeye en yüksek yanıtı verirken karşı taraftaki nöronlar uzun bir gecikmeye yanıt vermektedir; bu iki uç arasında kalan nöronlar ise ara değerlere sahip gecikmelere en yüksek yanıtı verirler. Yani, doğrudan başın önünden gelerek bir olivar çekirdek grubunu en yüksek düzeyde uyaran ses ile farklı yan açılardan gelerek karşı taraflardaki diğer nöron grubunu en yüksek düzeyde uyaran seslerden, medyal superior olivar çekirdekte nöronal uyarının uzaysal bir kalıbı oluşturulur. Sinyallerin bu uzaysal konuşlandırılması daha sonra işitme korteksine iletilir ve burada sesin geldiği yön, en fazla uyarılmaya uğrayan nöronların yerleşim yerleri tarafından belirlenir. Sesin yönünü belirlemek için kullanılan bu işaretlerin tümünün, sesin ton kalıplarına ait iletim yolundan farklı bir yol üzerinden iletilmesine ve bu sinyallerin serebral kortekste, sesin ton kalıbına ait bölgeden farklı bir alanı uyardığına inanılmaktadır.

Ses yönünün saptanmasında kullanılan bu mekanizma, duysal sinyallerin farklı nöral etkinlik düzeylerinden geçişleri sırasında, içerdikleri özgül bilgilerin nasıl çözümlendiğini bir kez daha göstermektedir. Bu örnekte, sesin yönünün "niteliği" ile ses tonlarının "niteliği" superior olivar çekirdekler hizasında birbirlerinden ayrılmaktadırlar.

Merkezi Sinir Sisteminden Alt İşitme Merkezlerine Giden Sentrifügal Sinyaller

Retrograd (geriye doğru) yolların korteksten kulağın içindeki kohleaya kadar işitsel sinir sisteminin her düzeyinde yer aldığı gösterilmiştir. Son yol temel olarak superior olivar çekirdekten Corti organındaki ses-reseptörü olan tüy hücrelerine giden yoldur.

Bu retrograd lifler inhibitördür. Gerçekten, olivar çekirdeğin birbirinden farklı noktalarının doğrudan uyarılmasının Corti organındaki özgün alanları inhibe ettiği, bu alanların sese duyarlılıklarını 15-20 desibel azalttığı gösterilmiştir. Bir kişinin dikkatini özel nitelikli seslere yönelttiğinde diğer niteliklere sahip sesleri nasıl reddedebildiği bu yolla kolayca anlaşılabilir. Bu olay senfonik bir orkestrada yer alan tek bir müzik aletinin dinlenmesi sırasında kolaylıkla gösterilir.

İşitme Bozuklukları

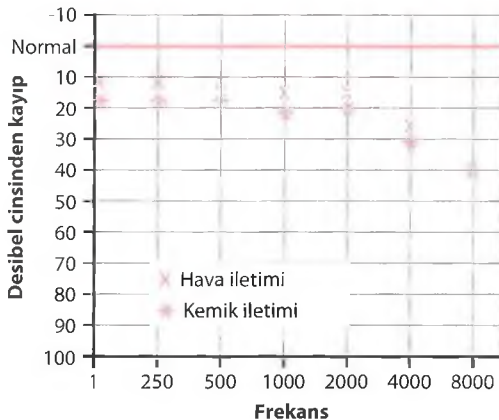
Sağırılık Tipleri

Sağırılık genellikle iki tipe ayrılır: (1) nedeni kohlea veya işitme sinirindeki bozukluk olan ve genellikle "sinirsel sağırılık" olarak adlandırılan, ve (2) kulağın sesi kohleaya ileten fiziksel yapılarındaki bozukluklara bağlı olan ve genellikle "iletim tipi sağırılık", olarak sınıflandırılan sağırılıklardır.

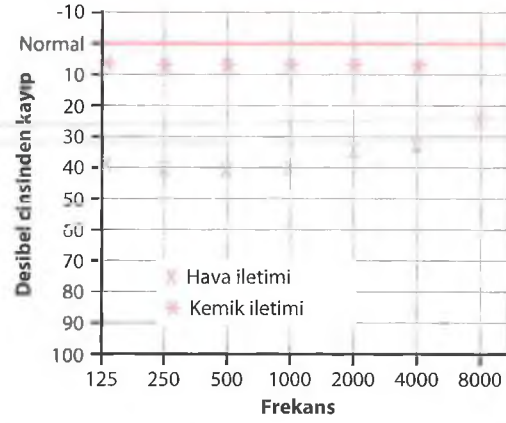
Kohlea veya işitme sinirinden herhangi birisi tahrip olmuşsa kişide kalıcı tipte sağırılık olur. Öte yandan, kohlea ve sinirin sağlam olup kulak zarı-kemikçik sisteminin tahrip olduğu veya ankiloza uğradığı (kemikçiklerin fibrozis veya kalsifikasyon nedeniyle "hareketsiz" hale geldiği) hallerde ses dalgaları hala kemik iletimi yoluyla veya kulak üzerinde kafatasına uyarlanan bir ses üretici yoluyla kohleaya iletilir.

Odyometre. İşitme bozukluklarının doğasını belirlemek için "odyometre" kullanılır. Bu aygıt basitçe, düşük frekanslardan yüksek frekanslara kadar saf tonlar üretebilen elektronik osilatöre bağlanmış bir kulaklıktır. Aygıt, her frekans için normal kulak tarafından zorlukla duyulabilecek yükseklikte üretilen sesi, sıfır-şiddet düzeyinde ses olarak kabul edecek şekilde kalibre edilmiştir. Kalibre edilmiş bir ses kontrolü ile sesin yüksekliği sıfır düzeyinin üzerine yükseltilebilir. Sesin işitilebilmesi için normalin 30 desibel üzerine yükseltilmesi zorunlu olursa bu kişide o özgün frekans için 30 desibel düzeyinde bir *işitme kaybı* bulunduğu söylenir.

Bir odyometre kullanılarak işitme testi uygulanırken işitme spektrumunu kapsayan yaklaşık 8-10 frekans incelenir ve bu frekanslardan herbirine ait işitme kayıpları belirlenir. Daha sonra, işitme spektrumundaki her frekans için işitme kaybını gösteren ve Şekil 52-12 ile 52-13'de örnekleri sunulan bir *odyogram* hazırlanır. Kulakta hava iletimini inceleyen bir kulaklıkla donatılmış olan odyometreye, mastoid çıkıntından kohleaya olan kemik iletimini de incelemek için ek olarak bir elektronik titreşim üretici de eklenir.



Şekil 52-12 Yaşlı tipi sinirsel sağırılığa ait odyogram.



Şekil 52-13 Orta kulak sklerozu sonucu gelişmiş hava iletim tipi sağırılığa ait odyogram.

Sinirsel Tip Sağırılıkta Odyogram. Kohlea, işitme siniri veya kulaktan itibaren merkezi sinir sistemi devrelerinde meydana gelmiş harabiyetleri kapsayan sinirsel sağırılıkta, hastanın hem hava hem de kemik iletimi yolu ile incelenen sesleri duyma becerisinde azalma veya tam kayıp vardır. Kısmi sinirsel sağırılığa ait bir odyogram Şekil 52-12'de sunulmuştur. Bu şekilde, sağırılık esas olarak yüksek frekanslı seslere aittir. Bu tip sağırılıkların nedeni kohlea tabanındaki harabiyet olabilir. Bu tip sağırılık, hemen bütün yaşlı kişilerde çeşitli derecelerde görülür.

Sinirsel tip sağırılığın sık görülen diğer kalıpları şunlardır: (1) düşük frekanslı seslerin genellikle daha yüksek olmaları ve Corti organını daha fazla tahrip etmeleri nedeniyle, çok yüksek seslere uzun süre maruz kalma sonucu (bir rock müzik grubu üyesi veya jet uçağı bakım teknisyeninde olduğu gibi) ortaya çıkan düşük frekanslı seslere karşı sağırılık ve (2) Corti organının, özellikle streptomisin, kanamisin ve kloramfenikol gibi bazı antibiyotiklere karşı gösterdiği ilaç duyarlılığına bağlı olarak bütün frekanslara karşı sağırılık.

Orta Kulağın İletim Tipi Sağırılığında Odyogram.

Sağırılığın sık rastlanan bir tipinde olayın nedeni yinelenen enfeksiyonlardan sonra orta kulakta görülen fibroz veya otoskleroz denilen kalıtsal bir hastalığa bağlı olarak gelişen fibrozdur. Her iki durumda da ses dalgaları kemikçikler tarafından kulak zarından oval pencereye rahatça iletilenmektedir. Şekil 52-13'de "orta kulak hava iletim tipi sağırılık" bulunan bir kişiye ait odyogram sunulmuştur. Bu olguda, kemik iletimi aslında normaldir; ama kemikçik sistemi ile sağlanan iletim, düşük frekanslarda çok daha fazla olmak üzere, bütün frekanslar için büyük ölçüde azalmıştır. Bazı iletim tipi sağırılıklarda üzenginin taban parçası, kemikte aşırı gelişme sonucu oval pencerenin pervazına "kaynamış" (ankiloze olmuş) hale gelmiştir. Bu tür olgularda kişi kemikçik iletimi yönünden tümüyle sağırlaşmıştır; ama üzenginin cerrahi olarak çıkartılması ve yerine sesi örsten yuvarlak pencereye iletecek küçük bir teflon veya metal protezin yerleştirilmesi ile normal işitmesini tekrar kazanabilir.

Kaynaklar

- Dahmen JC, King AJ: Learning to hear: plasticity of auditory cortical processing, *Curr Opin Neurobiol* 17:456, 2007.
Dallós P: Cochlear amplification, outer hair cells and prestin, *Curr Opin Neurobiol* 18:370, 2008.

- Frolenkov GI, Belyantseva IA, Friedman TB, et al: Genetic insights into the morphogenesis of inner ear hair cells, *Nat Rev Genet* 5:489, 2004.
- Glowatzki E, Grant L, Fuchs P: Hair cell afferent synapses, *Curr Opin Neurobiol* 18:389, 2008.
- Griffiths TD, Warren JD, Scott SK, et al: Cortical processing of complex sound: a way forward? *Trends Neurosci* 27:181, 2004.
- Grothe B: New roles for synaptic inhibition in sound localization, *Nat Rev Neurosci* 4:540, 2003.
- Hudspeth AJ: Making an effort to listen: mechanical amplification in the ear, *Neuron* 59:530, 2008.
- Joris PX, Schreiner CE, Rees A: Neural processing of amplitude-modulated sounds, *Physiol Rev* 84:541, 2004.
- Kandler K, Clause A, Noh J: Tonotopic reorganization of developing auditory brainstem circuits, *Nat Neurosci* 12:711, 2009.
- Kandler K, Gillespie DC: Developmental refinement of inhibitory sound-localization circuits, *Trends Neurosci* 28:290, 2005.
- King AJ, Nelken I: Unraveling the principles of auditory cortical processing: can we learn from the visual system? *Nat Neurosci* 12:698, 2009.
- Nelken I: Processing of complex sounds in the auditory system, *Curr Opin Neurobiol* 18:413, 2008.
- Papsin BC, Gordon KA: Cochlear implants for children with severe-to-profound hearing loss, *N Engl J Med* 357:2380, 2007.
- Rauch SD: Clinical practice. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss, *N Engl J Med* 359:833, 2008.
- Rauschecker JP, Shannon RV: Sending sound to the brain, *Science* 295:1025, 2002.
- Read HL, Winer JA, Schreiner CE: Functional architecture of auditory cortex, *Curr Opin Neurobiol* 12:433, 2002.
- Robles L, Ruggero MA: Mechanics of the mammalian cochlea, *Physiol Rev* 81:1305, 2001.
- Sajjadi H, Paparella MM: Meniere's disease, *Lancet* 372:406, 2008.
- Smith RJ, Bale JF Jr, White KR: Sensorineural hearing loss in children, *Lancet* 365:879, 2005.
- Syka J: Plastic changes in the central auditory system after hearing loss, restoration of function, and during learning, *Physiol Rev* 82:601, 2002.
- Weinberger NM: Specific long-term memory traces in primary auditory cortex, *Nat Rev Neurosci* 5:279, 2004.

Kimyasal Duyular - Tat ve Koku



Tat ve koku duyuları, yenilmesi zevkli ve besleyici yiyecekler ile hoşla gitmeyen ve hatta öldürücü olan besinler arasında ayırım yapmamıza olanak sağlar.

Koku duyusu hayvanlara civarlarında bulunan diğer hayvanları farketmelerini ve hatta hayvanlar arasında tek tek bireyleri ayırt etmelerini mümkün kılar. Son olarak, her iki duyu, sinir sistemimizin ilkel duygusal ve davranışsal işlevleri ile sıkı sıkıya bağlıdır. Bu bölümde, tat ve koku uyarılarının nasıl algılandığını ve beyne kadar iletilen sinirsel sinyaller halinde nasıl kodlandığını tartışacağız.

Tat Duyusu

Tat temelde ağızdaki *tat tomurcuklarının* bir işlevidir; ama herkesin kendi deneyiminden çok iyi bildiği gibi, kişinin koku duyusu tat algılamasına da güçlü bir katkıda bulunur. Ek olarak, ağızdaki dokunma duyuları tarafından saptanan besinin dokusu ve yiyecekte bulunan biber gibi ağrı sonlanmalarını uyaran maddelerin varlığı tat almayı büyük ölçüde değişikliğe uğratar. Tat duyusunu önemli kılan şey kişinin bu duyu sayesinde besinleri zevkine ve çoğu kez vücut dokularının özgül maddelere olan metabolik gereksinimine göre seçmesine olanak sağlamasıdır.

Temel Tat Duyuları

Farklı tat reseptörlerini uyaran özgül kimyasal maddelerin kimlikleri halen bilinmemektedir. Yine de psikofizyolojik ve nörofizyolojik araştırmalar tat hücrelerinde en az 13 olası kimyasal reseptörü kimliklendirmiştir: 2 sodyum reseptörü, 2 potasyum reseptörü, 1 klorür reseptörü, 1 adenosin reseptörü, 1 inozin reseptörü, 2 tatlı tadı reseptörü, 2 acı tadı reseptörü, 1 glutamat reseptörü ve 1 hidrojen iyon reseptörü.

Tadın pratik analizi için yukarıda anılan reseptör yetenekleri, *temel tat duyuları* adı da verilen beş genel küme halinde de gruplandırılabilir. Bunlar *ekşi*, *tuzlu*, *tatlı*, *acı* ve *"lezzetli"*dir.

Bir kişi birbirinden farklı yüzlerce tat algılayabilir. Bunların tümünün, tıpkı Bölüm 50'de anlatıldığı şekilde renkleri üç ana rengin bileşimleri olarak algılamamızda olduğu gibi birincil tat duyularının bileşimleri olduğu kabul edilmektedir.

Ekşi Tadı. Ekşi tadın nedeni asitler, yani hidrojen iyon konsantrasyonu olup bu tat duyusunun şiddeti *hidrojen iyon konsantrasyonunun logaritması* ile aşağı yukarı orantılıdır. Yani bir besin ne kadar asit ise ekşi tadı o denli fazla olacaktır.

Tuzlu Tadı. Tuzlu tadı iyonize olabilen tuzlar ve temel olarak sodyum iyon konsantrasyonu tarafından uyarılır. Tadın niteliği bir tuzdan diğerine bir ölçüde değişkenlik gösterir; bunun nedeni söz konusu tuzun tuzluluk dışında diğer tatları da uyarmasıdır. Tuzların katyonları ve özellikle sodyum katyonları tuzlu tattan sorumludur; anyonların da bu tada daha az ölçüde katkısı vardır.

Tatlı Tadı. Tatlı tadın nedeni tek bir kimyasal madde sınıfı değildir. Bu tadı meydana getiren bazı kimyasal madde tipleri arasında şekerler, glikoller, alkoller, aldehytler, ketonlar, amitler, esterler, bazı amino asitler, bazı küçük proteinler, sülfonik asitler, halojenli asitler ve kurşun ve berilyumun inorganik tuzları bulunmaktadır. Tatlı duyusuna neden olan maddelerin çoğunun organik kimyasal maddeler olduğuna özellikle dikkat etmeniz gerekir. Burada özellikle ilginç olan bir husus, bir kimyasal maddenin kimyasal yapısında, örneğin basit bir radikal eklenmesi gibi yapılacak ufak tefek değişikliklerin çoğu kez bu maddenin tadını tatlıdan acıya çevirmesidir.

Acı Tadı. Acı tadı tıpkı tatlı tadında olduğu gibi kimyasal maddelerin bir tek tipi tarafından oluşturulmaz. Burada da, acı tat veren maddelerin hemen tümü organik maddelerdir. İki belli madde sınıfının özellikle acı tat duyusuna neden olması olasıdır: (1) azot içeren uzun zincirli organik maddeler ve (2) alkaloidler. Alkaloidler kinin, kafein, striknin ve nikotin gibi tipta kullanılan birçok ilacı kapsamaktadır.

Bazı maddeler önce tatlı tadı uyandırmalarına karşın daha sonra acı tat verirler. Bu durum özellikle sakarin için geçerlidir; bu madde bu nedenle bazı kişiler tarafından reddedilir.

Acı tat, yüksek yoğunlukta olduğunda kişi veya hayvanın yiyeceği reddetmesine neden olur. Bu olay kuşkusuz acı tat duyusunun önemli bir işlevidir. Çünkü zehirli bitkilerde bulunan birçok öldürücü toksin alkaloiddir ve bunların hemen tümü şiddetli bir acı tat uyandırır ve o besinin reddedilmesine neden olur.

Lezzetli (Umami) Tadı. *Umami*, Japonca bir kelimedir (lezzetli anlamına gelir) ekşi, tuzlu, tatlı veya acıdan nitel olarak farklı, hoş giden bir tat duyusunu temsil eder. Lezzetli tadı, et özütleri ve eski peynir gibi *L-glutamat* içeren besinlerin baskın tadı olup bazı fizyologlar bunu ayrı ve temel tat uyaranlarının beşincisi olarak kabul etmektedir.

L-glutamata ait bir tat reseptörü, beyindeki sinir kavşaklarında da bulunan glutamat reseptörlerinden biri ile ilişkili olabilir. Öte yandan, umami tadından sorumlu molekül mekanizmaları halen kesin olarak bilinmemektedir.

Tat Eşiği

Hidroklorik asit tarafından ekşi tadın uyarılması için eşik ortalama 0,0009 N; sodyum klorür tarafından tuzlu tadın uyarılması için eşik 0,01 M; süktroz tarafından tatlı tadın uyarılma eşiği 0,01 M; kinin tarafından acı tadın uyarılma eşiği 0,000008 M'dir. Beklenebileceği gibi, acı tada duyarlılığın diğerlerine oranla ne kadar yüksek olduğuna dikkat edin; böylece bu duyu besinlerdeki çok sayıda tehlikeli zehire karşı koruma işlevi yapar.

Tablo 53-1 Farklı Maddelerin Görece Tat indeksleri

Ekşi Maddeler	İndeks	Acı Maddeler	İndeks	Tatlı Maddeler	İndeks	Tatlı Maddeler	İndeks
Hidroklorik asit	1	Kinin	1	Süktroz	1	NaCl	1
Formik asit	1,1	Brusin	11	1-Propoksi-2-amino 4-nitro benzen	5000	NaF	2
Klorasetik asit	0,9	Striknin	3,1	Sakarin	675	CaCl ₂	1
Asetilasetik asit	0,85	Nikotin	1,3	Kloroform	40	NaBr	0,4
Laktik asit	0,85	Feniltiyoüre	0,9	Früktöz	1,7	NaI	0,35
Tartarik asit	0,7	Kafein	0,4	Alanin	1,3	LiCl	0,4
Malik asit	0,6	Veratrin	0,2	Glikoz	0,8	NH ₄ Cl	2,5
Potasyum H tartarat	0,58	Pilokarpin	0,16	Maltoz	0,45	KCl	0,6
Asetik asit	0,55	Atropin	0,13	Galaktoz	0,32		
Sitrik asit	0,46	Kokain	0,02	Laktoz	0,3		
Karbonik asit	0,06	Morfin	0,02				

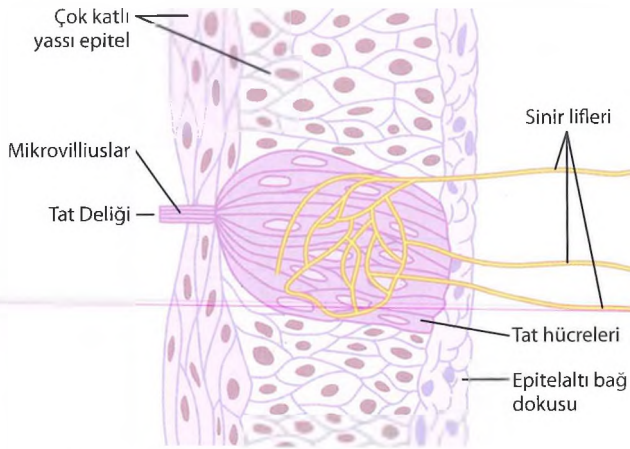
Tablo 53-1 farklı maddelere ait göreceli tat indekslerini (1/tat eşikleri) vermektedir. Bu tabloda dört temel tadın şiddetleri sırasıyla hidroklorik asit, kinin, süktroz ve sodyum klorüre gönderme yapılarak ifade edilmiş olup bunların her birinde tat indeksi rastgele olarak 1 kabul edilmiştir.

Tat Körlüğü. Bazı kişiler bazı maddelere ve özellikle tiyoüre bileşiklerinin farklı tiplerine karşı tat körlüğü gösterirler. Tat körlüğünü göstermek için psikologlar tarafından sıkça kullanılan bir madde olan *feniltiyoakarbami'te*, karşı toplam nüfusun %15-30 kadarı tat körlüğü göstermektedir; tat körlüğünün gerçek yüzdesi test yöntemine ve kullanılan maddenin konsantrasyonuna bağlıdır.

Tat Tomurcuğu ve İşlevi

Şekil 53-1'de, çapı yaklaşık 1/30 milimetre, boyu yaklaşık 1/16 milimetre olan bir tat tomurcuğu görülmektedir. Tat tomurcuğu değişikliğe uğramış 50 kadar epitel hücrelerinden oluşur; bu hücrelerin bir kısmı *destek hücreleri*, diğerleri *tat hücreleri*dir. Tat hücreleri çevrelerindeki epitel hücreleri sürekli mitotik bölünme ile yenilenmeye uğradığından bunların bazıları genç hücrelerdir. Diğerleri ise olgun hücreler olup tomurcuğun merkezinde yer alır; fakat kısa sürede yıkılıp dağılırlar. Her tat hücresinin yaşam süresi alt sınıf hayvanlarda 10 gün kadarsa da insanlardaki durum bilinmemektedir.

Tat hücrelerinin dış uçları Şekil 53-1'de gösterildiği gibi küçük bir *tat deliği*'ni çevreler. Her tat hücresinin tepesinden çıkan çok sayıda *mikrovilluslar* veya *tat tüyleri* ağız boşluğuna doğru tat deliğinden çıkar. Bu mikrovilluslar tada ait reseptör yüzeyini sağlamaktadır.



Şekil 53-1 Tat tomurcuğu.

Tat siniri lifleri tat hücrelerinin gövdeleri çevresinde birbirine içine girmiş çok sayıda sonlanan dallardan oluşan bir ağ yapmıştır; bunlar tat reseptör hücreleri tarafından uyarılır. Bu liflerden bazıları tat hücre zarları üzerinde bulunan cepler içine sokulmuştur. Lif civarındaki hücre zarına bitişik olarak çok sayıda vezikül bulunmaktadır. Bu veziküllerin, tat uyarısına yanıt olarak sinir lifi sonlanmalarını uyarmak üzere hücre zarından serbest bırakılan bir nörotransmitter madde içerdiğine inanılmaktadır.

Tat Tomurcuklarının Yerleşimi. Tat tomurcukları dilde bulunan üç tip papillaya aşağıdaki şekilde yerleşmiştir: (1) Çok sayıda tat tomurcuğu dilin arka kısmının yüzeyinde bir V şekli yapacak tarzda oturmuş olan sirkumvallat papillaları kuşatan oluğun duvarlarına yerleşmiştir. (2) Orta sayıda tat tomurcuğu dilin ön düz yüzeyi üzerine yerleşik fungiform papillalar üzerindedir. (3) Orta sayıda tat tomurcuğu, dilin yan yüzleri boyunca uzanan kıvrımlara yerleşik folyat papillalar üzerinde yer almaktadır. Bunlara ek olarak tat tomurcukları damağa da yerleşmiş olup birkaç tanesi bademciklerin bağlantıları üzerine, küçük dile ve hatta proksimal özofagusu yerleşiktir. Erişkinlerde 3.000-10.000 tat tomurcuğu bulunurken çocuklarda bu sayı biraz daha fazladır. Kırkbeş yaşından sonra tat tomurcuklarının birçoğu bozulur ve bu da ileri yaşlarda tat duyarlığının azalmasına neden olur.

Tat Tomurcuklarının Bir Temel Tat Uyarısına Karşı Özgüllüğü. Tek tek tat tomurcuklarında yapılan mikroelektrot araştırmaları, *tat maddesi düşük konsantrasyonda iken*, her tat tomurcuğunun *beş temel tattan bir tanesine en fazla yanıt verdiğini* göstermiştir. Ancak yüksek konsantrasyonlara çıkıldığında, tomurcukların çoğu iki veya daha fazla sayıda temel tat uyarıları ve “temel” tat kategorisine girmeyen diğer birkaç tat uyarısı tarafından uyarılabilir.

Tat Tomurcuklarının Uyarılma Mekanizması

Reseptör Potansiyeli. Tat hücresinin zarı, diğer duysal reseptör hücrelerinin çoğunda olduğu gibi, zarın içi zarın dışına göre eksi yüklü olacak şekilde bir düzenlemeye

sahiptir. Tat tüylerine bir tat maddesinin uygulanması, bu eksi potansiyelde kısmi bir kayba neden olur; yani tat hücresi depolarize hale geçer. Çoğu durumda, geniş bir aralık içinde, potansiyeldeki azalma, uyarıcı madde derişiminin logaritması ile yaklaşık bir orantı gösterir. Tat hücresinin *elektriksel potansiyelindeki bu değişikliğe* tadın *reseptör potansiyeli* adı verilir.

Uyarıcı maddelerin çoğunun reseptör potansiyelini başlatmak üzere tat villusları ile tepkimeye girmede kullandığı mekanizma, tat kimyasalının, villus zarı üzerinden dışarı taşan veya bunun yakınında yer alan tat reseptör hücresinin dış yüzeyine yerleşik bir protein reseptör molekülüne bağlanmasıdır. Bu bağlanma daha sonra iyon kanallarını açar ve artı yüklü sodyum iyonları veya hidrojen iyonlarının hücre içine girmesine ve hücrenin normal eksi durumunu depolarize etmesine neden olur. Daha sonra tat kimyasalının kendisi tat villusu üzerinden tükürükle yavaş yavaş yıkanıp uzaklaştırılır ve böylece uyarı ortadan kalkar.

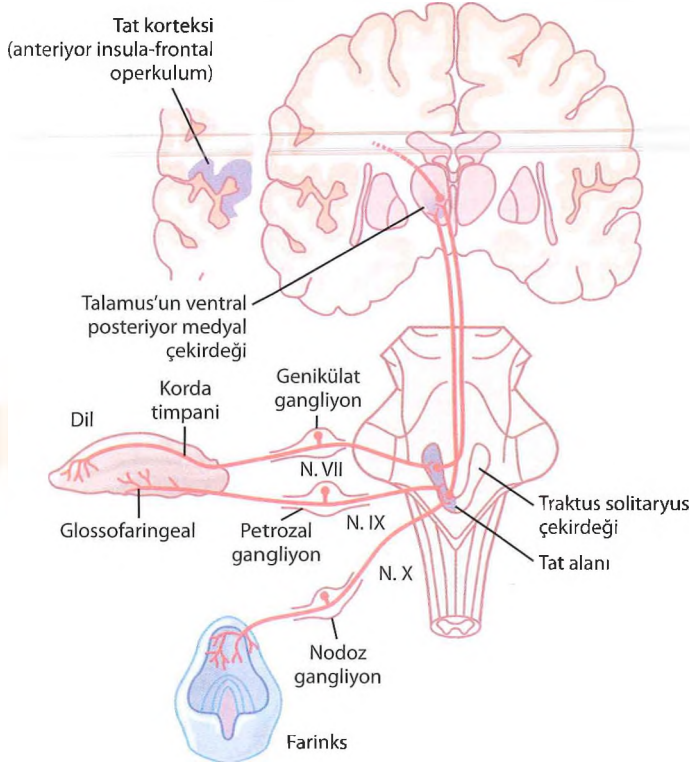
Her tat villusundaki reseptör proteininin tipi, algılayacağı tadın tipini belirler. Tuzlu ve ekşi tatları uyandıran, sırasıyla sodyum ve hidrojen iyonları için olan reseptör proteinleri, tat hücrelerinin apikal zarlarında bulunan özgül iyon kanallarını açar ve böylece reseptörleri etkin hale getirir. Öte yandan tatlı ve acı tat duyuları için, reseptör proteinini molekülünün apikal zarlardan dışarı taşan bölümleri tat hücreleri içindeki *ikinci haberci transmitter maddeleri* etkinleştirmekte ve bu ikinci haberciler, tat sinyallerini uyandıracak olan hücre içi kimyasal değişikliklere neden olmaktadır.

Sinir Uyarılarının Tat Tomurcuğu Tarafından Oluşturulması. Tat uyarısı ilk kez uygulandığı zaman, tat tomurcuklarından çıkan sinir liflerindeki boşalma hızı, saniyenin çok küçük bir bölümünde, bir doruk noktaya tırmanır; fakat sonra izleyen birkaç saniye içinde adaptasyon gelişerek, bu boşalma tat uyarısı devam ettiği sürece devam eden, daha düşük ve kararlı bir düzeye geri döner. Yani, tat siniri tarafından önce hızla güçlü bir sinyal iletilmekte, daha sonra tat tomurcuğunun tat uyarısına maruz kaldığı süre boyunca devam eden, daha zayıf ve kesintisiz bir sinyal gönderilmektedir.

Tat Sinyallerinin Merkezi Sinir Sistemine İletilmesi

Şekil 53-2’de dil ve yutak bölgesinden kalkan tat sinyallerinin merkezi sinir sistemine iletiminde kullanılan nöron yolları gösterilmiştir. Dilin ön üçte ikisinden kalkan tat uyarıları önce *lingual sinire*, buradan da *korda timpani* üzerinden *fasiyal sinire*, ve son olarak beyin sapındaki *traktus solitarius’a* aktarılmaktadır. Dil sırtında yer alan sirkumvallat papillalardan ve ağız ve boğazın diğer posteriyör bölgelerinden kalkan tat duyuları *glossofaringeal sinir* ile iletilmekte ve bunlar da *traktus solitarius’a* ve fakat biraz daha arka bölgeye girmektedir. Son olarak, az sayıda tat sinyali dilin tabanı ve faringeal bölgenin diğer kısımlarından *vagus siniri* yoluyla *traktus solitarius’a* aktarılmaktadır.

Tat liflerinin tümü arka beyin sapındaki *traktus solitarius çekirdekleri* ile sinaps yapar. Bu çekirdekler, ikinci sıra nöronlarının aksonlarını, dorsal kolon-medyal lemniskus sisteminin fasiyal bölgelerinin talamik sonlanmalarının hafifçe medyaline yerleşmiş olan *talamusun ventral*



Şekil 53-2 Tat sinyallerinin merkezi sinir sistemine aktarılması.

posteriyor medyal çekirdeğindeki küçük bir alana gönderir. Talamustan kalkan üçüncü sıra nöronları, uyarıyı *pariyetal serebral kortekste postsentral girusun alt ucuna*, bunun silvian yarığının içine kıvrıldığı yere ve bitişiğindeki operküler insüler alana aktarır. Bu alan serebral somatik alan I'deki dilin dokunma sinyallerine ait alanın hafifçe lateral, ventral ve rostralinde yer almaktadır. Tat yollarına ait bu tanımlamadan kolayca görüleceği gibi bu alanlar dilden gelen somatoduyusal yollara çok sıkı bir paralellik göstermektedir.

Tat Refleksleri Beyin Sapında Bütünleştirilir. Traktus solitariyustan kalkan birçok tat sinyali beyin sapı içinde *superiyor ve inferiyor salivator* çekirdeklere doğrudan iletilir ve bu alanlar sinyalleri, besinin yenilmesi ve sindirilmesi sırasında tükürük salgılanmasının denetlenmesine yardım etmek için, submandibüler, sublingual ve parotis bezlerine aktarılır.

Tada Karşı Uyum Gelişmesi. Herkes tat duyusunun çok hızlı bir uyum gösterdiğini ve çoğu kez bu olayın, uyarının devam etmesi halinde bir dakika içinde tamamlandığını bilmektedir. Yine de, tat sinir lifleri ile yapılan elektrofizyolojik araştırmaların açıkça ortaya koyduğu bir husus, tat tomurcuklarında görülen adaptasyonun, bu olayın genelde ancak yarısından sorumlu olduğudur. Şu halde, tat duyusunda sonuçta görülen ileri derecede adaptasyon hemen hemen tümüyle bizzat merkezi sinir sistemi içinde gerçekleşir; ancak, bunun görüldüğü yer ve kullanılan mekanizma bilinmemektedir. Bu mekanizma, hangi oranda olursa olsun, adaptasyonun hemen tümüyle reseptörlerde görüldüğü diğer duysal sistemlerin çoğunda görülen olaydan farklıdır.

Tat Tercihi ve Diyetin Denetimi

Tat tercihinin en basit anlamı, bir hayvanın bazı tip besinleri diğerlerine yeğleyerek seçmesidir; hayvan, bu olayı, yiyeceği yemeğin tipini denetlemede otomatik olarak kullanır. Üstelik, hayvanın bu lezzet tercihi çoğu kez vücudunun belli özgül maddelere olan gereksinimine göre değişikliğe uğrar.

Aşağıda anlatılan deneyler hayvanların bu yeteneklerini vücutlarının gereksinimlerine göre nasıl kullandıklarını göstermektedir. Önce, böbreküstü bezleri çıkartılmış olan, *tuzdan-yoksun* hayvanlar otomatik olarak saf su yerine yüksek derişimde sodyum klorür içeren suyu içmeyi yeğlerler ve bu eylemleri çoğu kez vücudun gereksinimlerini karşılamaya yeterli olur ve hayvanın tuz azalması nedeniyle ölmesini önler. İkinci olarak, aşırı miktarda insülin injeksiyonu yapılan bir hayvanda kan şekerinde düşme meydana gelir ve bu hayvan otomatik olarak birçok örnek arasından en tatlı olan besini seçer. Üçüncü olarak, kalsiyumu azalmış, paratiroidektomize hayvanlar otomatik olarak yüksek derişimde kalsiyum klorür içeren suyu içmeyi yeğlerler.

Aynı olay günlük yaşamda da gözlenir. Örneğin, çöllerde "yalanan tuzların" birçok hayvanı çok uzaklardan kendisine çektiği bilinmektedir. İnsanlar da, hoş olmayan duygusal his uyandıran herhangi bir besini reddederler. Bu, birçok durumda bedenlerimizi istenmeyen maddelerden korur.

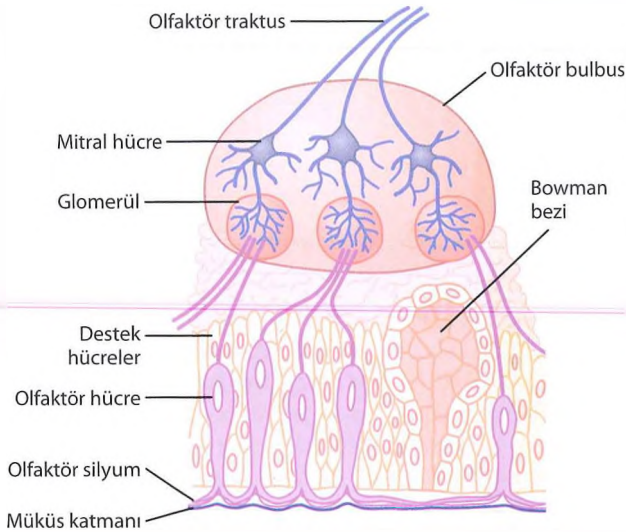
Reseptörler çoğu kez gereksinim duyulan besin maddesine duyarlıdır; ama tat tercihinin nedeni merkezi sinir sistemine yerleşik bazı mekanizmalardır; bizzat tat reseptörlerine bağlı bir mekanizma söz konusu değildir. Tat tercihinin temelde merkezi sinir sistemine ait bir olay olduğuna inanılmasının önemli bir nedeni, bir kişinin lezzet tercihinde lezzetli veya lezzetsiz tatlar hakkındaki daha önceye ait deneyimlerinin baskın rol oynamasıdır. Örneğin, bir kişi belli tipte bir besini aldıktan hemen sonra hastalanmışsa, bu kişide genellikle daha sonra o belli gıdaya karşı negatif bir tat tercihi veya *tattan kaçınma* gelişir; aynı etki alt sınıf hayvanlarda deneysel olarak gösterilebilmektedir.

Koku Duyusu

Koku, duyularımız arasında en az anlaşılmış olanıdır. Bu durum kısmen koku duyusunun öznel bir olay olması ve alt sınıf hayvanlarda kolaylıkla incelenememesidir. Durumu daha da karmaşık hale sokan bir diğer sorun, birçok alt sınıf hayvandaki koku duyusuna oranla insanda koku duyusunun pek az gelişmiş olmasıdır.

Olfaktör (Koku) Zarı

Histolojisi Şekil 53-3'de verilmiş olan olfaktör zarı her burun deliğinin üst bölümünde yer alır. Medyalde olfaktör zarı superiyor septumun yüzeyi üzerinde aşağı doğru kıvrılır; lateralde superiyor türbinat üzerine kıvrılır ve orta türbinatın üst yüzeyinin küçük bir bölümünün üzerini de kaplar. Her burun deliğinde, olfaktör zarın yüzey alanı yaklaşık 2,4 santimetre karedir.

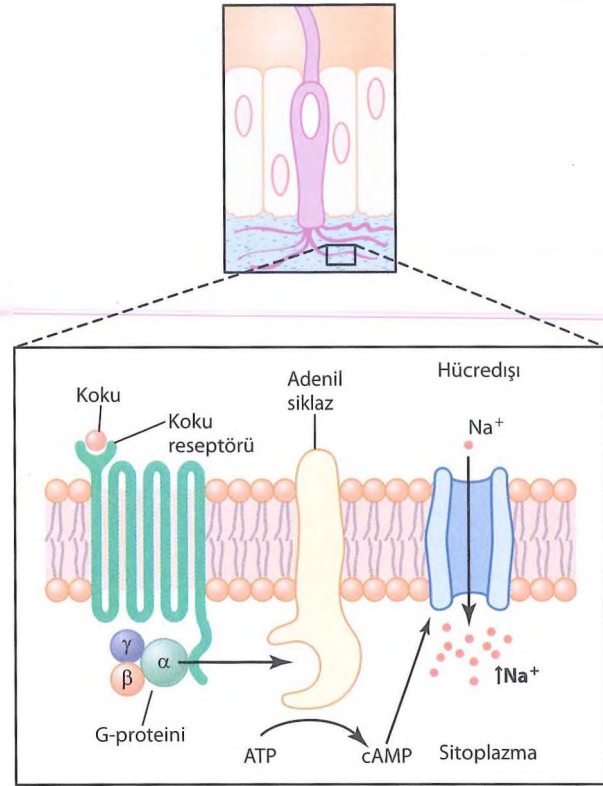


Şekil 53-3 Olfaktör zarın ve olfaktör bulbusun yapısı ve olfaktör yolağı olan bağlantılar.

Koku Hücreleri. Koku duyusuna ait reseptör hücreleri, aslında merkezi sinir sisteminden köken almış bipolar sinir hücreleri olan *olfaktör hücreler*'dir (Bkz. Şekil 53-3). Şekil 53-3'de gösterildiği gibi, koku epitelinde *destek hücreleri* arasında dağılmış bu hücrelerin sayıları yaklaşık 100 milyondur. Olfaktör hücrenin mukozal ucu bir ayak oluşturur ve buradan çıkan çapları 0,3 mikrometre, boyları 200 mikrometreye kadar olan 4-25 *olfaktör tüy* (bunlara *olfaktör silyumlar* da denir) burun boşluğunun iç yüzünü kaplayan müküs içine uzanır. Dışarıya uzanan olfaktör silyumlar müküs içinde yoğun bir örtü yapar ve işte bu silyumlar havadaki kokulara yanıt verir ve daha sonra aşağıda anlatıldığı şekilde olfaktör hücreleri uyarır. Olfaktör zarı içinde olfaktör hücreler arasında çok sayıda küçük *Bowman bezleri* yerleşmiştir; bu bezler olfaktör zarın yüzeyine müküs salgılarlar.

Koku Hücrelerinin Uyarılması

Koku Hücrelerinde Uyarılma Mekanizması. Her koku hücresinin koku veren kimyasal uyarana yanıt veren bölümü *olfaktör silyumları*'dır. Koku maddesi olfaktör zarın yüzeyi ile temas ettiği zaman önce silyayı örten müküs içine yayılır. Daha sonra her silyumun zarında bulunan *reseptör proteinlerine* bağlanır (Şekil 53-4). Her reseptör proteini aslında uzun bir molekül olup içe ve dışa katlanarak zarı yaklaşık yedi kez geçer. Koku maddesi reseptör proteininin dışarı katlanan kısmına bağlanır. Öte yandan katlanan bu proteinin içerdeki kısmı, kendisi de üç altbirimden oluşmuş bir *G-proteini* ile eşleşir. Reseptör proteini uyarıldığında G-proteinden bir *alfa* altbirimi koparak ayrılır ve reseptör hücre gövdesi yakınında silyer zarın iç yüzüne bağlanmış *adenil siklazı* etkinleştirir. Etkinleşen siklaz çok sayıda hücre içi *ade-*



Şekil 53-4 Koku sinyal iletiminin özeti. Koku verici maddenin G proteinine eşlenik reseptöre bağlanması, adenozin trifosfatı (ATP) siklik adenozin monofosfata (cAMP) dönüştüren adenilat siklazın etkinleşmesine neden olur.

nozin trifosfat molekülünü *siklik adenozin monofosfat* (cAMP) haline çevirir. Son olarak bu cAMP, bir diğer zar proteini olan *kapılı bir sodyum iyon kanalını* etkinleştirir, bunun "kapısını" açar ve çok büyük sayıda sodyum iyonu zarı aşarak reseptör hücresinin sitoplazmasına akar. Bu sodyum iyonları, hücre zarı içindeki elektriksel potansiyeli artı yönde değiştirir; böylece koku nöronunu uyarır ve aksiyon potansiyellerini *olfaktör sinir* yoluyla merkezi sinir sistemine aktarır.

Olfaktör sinirlerin etkinleştirilmesinde kullanılan bu mekanizmanın önemi, uyarıcı etkiyi en güçsüz koku maddesi için bile büyük çapta arttırmasıdır. Özetle: (1) Reseptör proteininin koku maddesi tarafından etkinleştirilmesi G-protein kompleksini etkinleştirir. (2) Bu hücre zarında yer alan çok sayıda adenil siklaz molekülünü etkinleştirir. (3) Bu kat kat fazla sayıda cAMP molekülü oluşmasına neden olur. (4) Son olarak, cAMP yine çok daha fazla sayıda sodyum iyon kanalını açar. Dolayısı ile, özgül bir koku maddesinin en küçük konsantrasyonları bile, son derece büyük sayıda sodyum kanalını açacak bir zincir etkisi başlatır. Bu olay, koku maddesinin en küçük miktarına bile koku nöronlarının gösterdiği olağanüstü duyarlılıktan sorumludur.

Koku hücrelerinin uyarılması için kullanılan temel kimyasal mekanizmaya ek olarak, birçok fizyolojik etmen

uyarılmanın derecesini etkilemektedir. Öncelikle sadece burun deliklerine alınabilen uçucu maddeler koklanabilirler. İkinci olarak, uyarıcı maddenin suda en azından hafifçe çözünüyor olması zorunludur; bir madde ancak bu niteliği ile müküs katmanını aşır koku silyumlarına ulaşabilir. Üçüncü olarak, maddenin en azından hafifçe yağda çözünür olması gerekir; bunun olası nedeni, silyumun lipid yapıtaşlarının lipid içinde çözünmeyen koku maddelerine karşı zayıf bir engel oluşturmalarıdır.

Koku Hücrelerinde Zar Potansiyelleri ve Aksiyon Potansiyelleri. Uyarılmamış olfaktör hücrelerin mikroelektrotlarla ölçülen zar potansiyelleri ortalama olarak hücre içinde -55 milivolttur. Bu potansiyel düzeyinde, hücrelerin çoğu, her 20 saniyede bir, saniyede 2-3 tane olacak şekilde değişen çok yavaş hızda sürekli aksiyon potansiyelleri üretir.

Koku maddelerinin çoğu olfaktör hücre zarında *depolarizasyona* neden olur ve hücre içindeki -55 milivoltluk normal eksi potansiyeli -30 milivolt veya altına indirir -yani, voltaj artı yönde değişmektedir. Bunun yanı sıra, aksiyon potansiyellerinin sayısı da saniyede 20-30'a yükselir, ince bir olfaktör sinir lifi için bu sayı çok yüksek bir hızdır.

Geniş bir aralık içinde, olfaktör sinir impulslarının hızı yaklaşık olarak uyarı şiddetinin logaritması ile orantılı bir değişikliğe uğrar, bu da koku reseptörlerinin, diğer duysal reseptörlere benzer şekilde aynı iletilme ilkelerine uyduğunu gösterir.

Koku Duyularının Hızlı Uyumu (Adaptasyonu). Koku reseptörleri, uyarılmalarını izleyen ilk saniye içinde yaklaşık %50 oranında uyum kazanırlar. Daha sonra uyum çok az ve çok yavaştır. Yine de kendi deneyimlerimizden bildiğimiz gibi, koku duyusu, çok güçlü kokular bulunan bir atmosfere girildiğinde, ilk bir dakika içinde hemen tümüyle uyum sağlamaktadır. Bu psikolojik uyum, reseptörlerin yaptığı uyumdan kat kat fazla olduğundan, bu ek uyumun büyük kısmının merkezi sinir sisteminde gerçekleştiği hemen hemen kesindir. Bu durum tat duyuları için de geçerli gibi gözükmektedir.

Uyum için ileri sürülen nöron mekanizmalarından biri şudur: Büyük sayıda sentrifügal sinir lifi beyin koku bölgelerinden kalkıp koku yolağı boyunca geriye doğru inmekte ve olfaktör soğanda yer alan özgül baskılayıcı hücreler olan *granül hücreleri* üzerinde sonlanmaktadır. Merkezi sinir sisteminin, bir koku uyarısının başlamasından sonra, olfaktör soğan içinde koku sinyallerinin iletilmesini baskılamak üzere hızla bir geribildirim geliştirdiği ileri sürülmüştür.

Temel Koku Duyularının Araştırılması

Geçmiş yıllarda, fizyologların çoğu, görme ve tadın birkaç temel duyuya indirgenebilmesi gibi çok sayıda koku duyusunun da birkaç tane fakat birbirlerinden kesinlikle farklı temel duyuya ayrılabilmesini düşünmüştür. Yapılan psikolojik araştırmalara dayanarak, bu duyuları sınıflandırmak için yapılan bir girişim aşağıda sunulmaktadır:

1. Kafur
2. Misk
3. Çiçek
4. Nane
5. Eter
6. Keskin acı
7. Kokuşmuş

Bu listenin gerçek temel kokuları temsil etmediği kesindir. Yakın tarihlerde, reseptör proteinlerini kodlayan genler hakkında yapılmış özgül araştırmaları da kapsayan çok sayıda ipucu, kokunun en az 100 temel biçiminin bulunduğunu düşündürmektedir. Bu durum, göz tarafından sadece üç temel rengin ve dil tarafından sadece dört veya beş temel tat duyusunun algılanması ile belirgin bir zıtlık gösterir. Bazı çalışmalar, koku reseptörlerinin 1000 kadar farklı tipinin olabileceğini göstermektedir. Koku için çok sayıda temel duyunun bulunduğu görüşünü destekleyen bir diğer kanıt, tek bir maddeye karşı koku körlüğü gösteren kişilerin saptanmış olmasıdır ve bu tür yalın *koku körlüğü* 50'den fazla birbirinden farklı madde için belirlenmiştir. Bu maddelerin her birine karşı görülen koku körlüğünün, o madde için koku hücrelerinde uygun reseptör proteininin bulunmamasına bağlı olduğu sanılmaktadır.

"Kokunun Duygusal Doğası" Koku, tat duyusundan bile daha fazla *hoşa gitme* ve *hoşa gitmeme* gibi duygusal niteliklere sahiptir. Bu nedenle, besin seçiminde, koku olasılıkla tat duyusundan çok daha fazla önem taşımaktadır. Gerçekten de, daha önce hoşlanmadığı bir yiyecek yemiş bir kişi, aynı gıdalla ikinci kez karşılaştığında, bunun kokusunu almakla midesinin bulandığını ifade eder. Bunun aksine, doğru nitelikte seçilmiş bir parfüm, insan duygularının güçlü bir uyarıcı olabilir. Ek olarak, bazı alt sınıf hayvanlarda, kokular cinsel yönelimin ana uyarıcısıdır.

Koku Eşiği. Kokunun başlıca niteliklerinden bir tanesi, havada çok küçük nicelikte bulunan uyarıcı bir ajanın bir koku duygusu uyandırabilmesidir. Örneğin, bir mililitre havada 1 gramın sadece 25 trilyonda biri düzeyinde bulunan *metilmerkaptan* adlı maddenin varlığı, koku yolu ile anlaşılabilir. Bu son derece küçük eşik nedeni ile, bu madde taşıyıcı borulardan çok küçük düzeyde bir gaz kaçağının bile gaz kokusuyla fark edilebilmesi için doğal gaza eklenmektedir.

Koku Şiddetlerinin Derecelendirilmesi. Maddelerin koku duyusu uyandıran eşik konsantrasyonlarının son derece düşük olmasına karşın, birçok (eğer hepsi değilse) koku maddesi, eşiğin sadece 10-50 katı daha yüksek derişimde bulunduğu, kokunun en yüksek şiddette algılanmasını sağlar. Bu durum, yoğunluk ayrımının çok ince biçimde yapılabildiği vücuttaki diğer duysal sistemlerin çoğu ile zıtlık göstermektedir. Örneğin gözde 500.000'de 1, kulakta 1 trilyonda 1'lik fark ayırt edilebilmektedir. Bu farklılık, koku duyusunun kokunun nicel saptanmasından çok, aslında kokunun varlığı veya yokluğu ile ilgileniyor olması ile açıklanabilir.

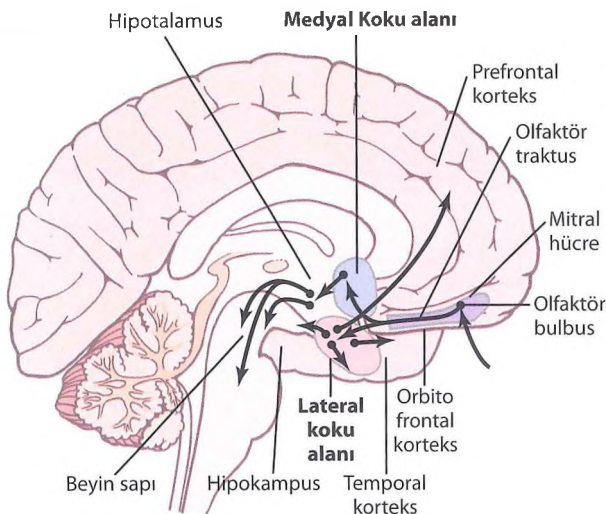
Koku Sinyallerinin Merkezi Sinir Sistemine Aktarılması

Beynin koku bölümleri ilkel hayvanlarda gelişmiş olan ilk beyin yapıları arasında yer alır ve beynin geri kalan kısmının büyük bölümü koku ile ilgili bu başlangıç bölümünün çevresinde gelişmiştir. Gerçekten de, başlangıçta koku almaya hizmet veren beynin bu bölümü daha sonra evrim sonucu duygular ve insan davranışının diğer yönlerini denetleyen bazal beyin yapılarına dönüşmüştür; bu sistem *limbik sistem* adını alır ve Bölüm 58'de ele alınmıştır.

Koku Sinyallerinin Olfaktör Bulbusa Aktarılması.

Şekil 53-5'de *olfaktör bulbus* gösterilmiştir. Bulbustan geriye doğru yönelen koku siniri liflerine *1.kafa siniri* veya *koku yolağı* adı verilir. Öte yandan, aslında hem yolak hem de bulbus beyin dokusunun beyin tabanından ileri doğru gelişmesinden ibarettir; bunun ucunda yer alan soğanımsı genişleme olan *olfaktör bulbus*, beyin boşluğunu burun boşluğunun tavanından ayıran *kribriform kemiğin* hemen üzerine yerleşmiştir. Kribriform kemik üzerinde çok sayıda küçük delikler bulunur; burun boşluğundaki olfaktör zar-dan kalkıp yukarıya doğru yönelen aynı sayıda küçük sinirler bu deliklerden geçip kafatası boşluğundaki olfaktör bulbusa girerler. Şekil 53-3'de olfaktör zardaki *olfaktör hücreleri* ile olfaktör bulbus arasındaki sıkı ilişki gösterilmiş olup, koku hücrelerinden çıkan kısa aksonlar olfaktör bulbus içinde, *glomerüller* adı verilen çok sayıda globüler yapıda sonlanır. Her bulbusta, bu glomerüllerden binlerce bulunur; bunların her biri olfaktör hücrelerden gelen yaklaşık 25.000 aksonun sonlanma noktasıdır. Her glomerülde, 25 kadar iri *mitral hücre* ile 60 kadar *tüy demeti hücre-sinin* dendritleri de sonlanır; bu hücrelerin gövdeleri olfaktör bulbus içinde glomerüllerin üstünde yer almaktadır. Bu dendritler, olfaktör hücre nöronları ile bağlantı kurmakta ve mitral ve tüy demeti hücreleri aksonlarını olfaktör yolağı içinden geçirerek olfaktör sinyallerini merkezi sinir sisteminin daha üst düzeylerine aktarmaktadır.

Yapılan bazı araştırmalar, farklı glomerüllerin farklı kokulara yanıt verdiğini düşündürmektedir. Dolayısı ile merkezi sinir sistemine iletilen farklı koku işaretlerinin



Şekil 53-5 Olfaktör sistemin nöral bağlantıları.

çözümlemesi için özgül glomerüllerin gerçek anahtar rolü yüklenmesi olasıdır.

Merkezi Sinir Sistemine Giden Çok Eski, Eski ve Yeni Koku Yolları

Koku yolağı beyne mezensefalon ve serebrum arasındaki ön kavşaktan girer; yolak burada Şekil 53-5'de gösterildiği gibi iki yola ayrılır; bunlardan bir tanesi medyal olarak beyin sapının *medyal koku alanı*'na, diğeri lateral olarak *lateral koku alanı*'na gider. Medyal koku alanı çok eski koku sistemini temsil ederken, lateral koku alanı (1) daha az eski koku sistemine ve (2) yeni bir sisteme girdi sağlar.

Çok Eski Koku Sistemi — Medyal Koku Alanı. Medyal koku alanı hipotalamusun hemen önünde beynin ortabazal bölümlerine yerleşmiş bir grup çekirdekten oluşmaktadır. Buradaki en belirgin yapılar *septal çekirdeklerdir* ve orta hat üzerinde yer alan bu çekirdekler hipotalamusu ve limbik sistemin diğer ilkel bölümlerini besler. Bu bölgeler çoğunlukla temel davranışlarla ilişkilidir (bölüm 58'de tanımlanmıştır).

Deney hayvanlarında beynin her iki tarafındaki lateral koku alanlarının çıkartılması ve sadece medyal sistemin yerinde bırakılması ile ne olduğu incelenerek, medyal koku alanının önemi en iyi şekilde anlaşılabilir. Yapılan bu işlem, yiyeceğin kokusu veya kokuya eşlik eden ilkel duygusal dürtülerin neden olduğu dudakları yalamak, tükürük salgılanması ve diğer beslenme yanıtları gibi kokuya verilen daha ilkel yanıtların pek az etkilendiğini göstermiştir. Bunun aksine, lateral alanların çıkartılması çok daha karmaşık olfaktör koşullu refleksleri ortadan kaldırmaktadır.

Eski koku Sistemi - Lateral Koku Alanı. Lateral koku alanı temel olarak *prepiriform* ve *piriform korteks ile amigdaloide çekirdeklerin* kortikal bölümünden meydana gelmiştir. Bu alanlardan kalkan sinyal yolları, özellikle bireyin daha önceki deneyimlerine dayanarak bazı besinleri sevmeyi veya kaçınmayı öğrenmesinde en büyük önemi taşıyan yapılar olan hipokampus gibi daha az ilkel bölümleri başta olmak üzere, limbik sistemin hemen tüm bölümlerine gider. Örneğin, bu lateral koku alanı ve bunun limbik davranış sistemi ile olan çok sayıda bağlantısının, bir kişinin daha önce bulantı ve kusmaya neden olmuş gıdalara karşı mutlak bir kaçınma geliştirmesine neden olduğuna inanılmaktadır.

Lateral koku alanının önemli bir niteliği, bu alandan çıkan çok sayıda sinyal yolunun *temporal lobun antero-medyal bölümünde* yer alan ve *paleokorteks* adı verilen *serebral korteksin daha eski bir bölümünü* de doğrudan besliyor olmasıdır. Bu bölge, duysal sinyallerin önce talamusa uğramaksızın doğrudan kortekse ulaştığı, tüm serebral kortekste tek alandır.

Yeni Yol. Günümüzde, talamusu boylu boyunca aşır dorsotalamik çekirdekten geçerek orbitofrontal korteksin lateroposterior çeyreğine ulaşan yeni bir koku yolu bulunmuştur. Maymunlarda yapılan deneyler esas alındığında, bu yeni sistem olasılıkla kokunun bilinçli analizine yardım etmektedir.

Özet. Sonuç olarak, sanki, *çok eski* koku sistemi temel koku reflekslerine hizmet etmekte, *eski sistem* gıda alımı ile zehirli ve sağlıksız gıdalardan kaçınmanın otomatik fakat kısmen öğrenilebilen denetimini sağlamakta, *yeni* sistem ise diğer kortikal duyu sistemlerinin çoğu ile uygunluk göstermekte ve kokunun bilinçli algılanması ve analizi için kullanılmaktadır.

Olfaktör Bulbusta Etkinliğin Merkezi Sinir Sistemi Tarafından Sentrifügal Denetimi. Beynin koku bölümlerinden kaynaklanan sinir liflerinin birçoğu beyinden başlayarak olfaktör yolak içinde olfaktör bulbusa doğru dışarı yönde gider (yani, beyinden periferik "sentrifügal" olarak). Bu lifler olfaktör bulbustaki mitral ve tüy demeti hücreleri arasına yerleşmiş büyük sayıda küçük granül hücresi üzerinde sonlanır. *Granül hücreleri* mitral ve tüy demeti hücrelerine baskılayıcı sinyaller gönderir. İşte bu baskılayıcı geribildirim, kişinin bir kokuyu diğerinden ayırmak için sahip olduğu özgül yeteneği keskinleştirmekte kullanılabileceğine inanılmaktadır.

Kaynaklar

- Bermudez-Rattoni F: Molecular mechanisms of taste-recognition memory, *Nat Rev Neurosci* 5:209, 2004.
- Chandrasekar J, Hoon MA, Ryba NJ, et al: The receptors and cells for mammalian taste, *Nature* 444:288, 2006.
- Frank ME, Lundy RF Jr, Contreras RJ: Cracking taste codes by tapping into sensory neuron impulse traffic, *Prog Neurobiol* 86:245, 2008.

- Gaillard D, Passilly-Degrace P, Besnard P: Molecular mechanisms of fat preference and overeating, *Ann N Y Acad Sci* 1141:163, 2008.
- Housley GD, Bringmann A, Reichenbach A: Purinergic signaling in special senses, *Trends Neurosci* 32:128, 2009.
- Keller A, Vosshall LB: Better smelling through genetics: mammalian odor perception, *Curr Opin Neurobiol* 18:364, 2008.
- Lowe G: Electrical signaling in the olfactory bulb, *Curr Opin Neurobiol* 13:476, 2003.
- Mandairon N, Linster C: Odor perception and olfactory bulb plasticity in adult mammals, *J Neurophysiol* 101:2204, 2009.
- Margolske RF: Molecular mechanisms of bitter and sweet taste transduction, *J Biol Chem* 277:1, 2002.
- Matthews HR, Reiser J: Calcium, the two-faced messenger of olfactory transduction and adaptation, *Curr Opin Neurobiol* 13:469, 2003.
- Menini A, Lagostena L, Boccaccio A: Olfaction: from odorant molecules to the olfactory cortex, *News Physiol Sci* 19:101, 2004.
- Mombaerts P: Genes and ligands for odorant, vomeronasal and taste receptors, *Nat Rev Neurosci* 5:263, 2004.
- Montmayeur JP, Matsunami H: Receptors for bitter and sweet taste, *Curr Opin Neurobiol* 12:366, 2002.
- Mori K, Takahashi YK, Igarashi KM, et al: Maps of odorant molecular features in the mammalian olfactory bulb, *Physiol Rev* 86:409, 2006.
- Nei M, Niimura Y, Nozawa M: The evolution of animal chemosensory receptor gene repertoires: roles of chance and necessity, *Nat Rev Genet* 9:951, 2008.
- Roper SD: Signal transduction and information processing in mammalian taste buds, *Pflugers Arch* 454:759, 2007.
- Simon SA, de Araujo IE, Gutierrez R, et al: The neural mechanisms of gustation: a distributed processing code, *Nat Rev Neurosci* 7:890, 2006.
- Smith DV, Margolske RF: Making sense of taste, *Sci Am* 284:32, 2001.

XI

ÜNİTE

Sinir Sistemi: C. Motor ve Bütünleştirici Nörofizyoloji

54. Omuriliğin Motor İşlevleri; Omurilik Refleksleri
55. Motor İşlevin Korteks ve Beyin Sapı Tarafından Kontrolü
56. Serebellum ve Bazal Gangliyonların Genel Motor Kontrole Katkıları
57. Beyin Korteksi, Beynin Zihinsel İşlevleri, Öğrenme ve Bellek
58. Beynin Davranış ve Motivasyonla İlgili Mekanizmaları-Limbik Sistem ve Hipotalamus
59. Beyin Etkinlik Durumları-Uyku, Beyin Dalgaları, Epilepsi, Psikozlar
60. Otonom Sinir Sistemi ve Adrenal Medulla
61. Beyin Kan Akımı, Beyin-Omurilik Sıvısı ve Beyin Metabolizması

Omuriliğin Motor İşlevleri; Omurilik Refleksleri



Duysal bilgi, sinir sisteminin tüm seviyelerinde bütünleştirilmekte ve omurilikte nispeten basit kas refleksleriyle başlayan, beyin sapında daha karmaşık cevaplara erişen ve nihayet beyinde

kontrol edilebilir en karmaşık kas becerilerine dönüşen uygun motor yanıtlara neden olmaktadır.

Bu bölümde, kas işlevlerinin omurilik tarafından kontrolünü tartışacağız. Omuriliğin özel nöron devreleri olmaksızın, beyindeki en kompleks motor kontrol sistemleri bile herhangi bir amaca yönelik kas hareketini başlatamaz. Örneğin, beyin herhangi bir yerinde, yürümek için gereken bacağın öne ve arkaya özel hareketlerini doğuracak nöronal devre yoktur. Oysa bu hareketlerin devreleri omuriliktedir ve beyin yürüme sürecini başlatmak üzere omuriliğe sadece *emir* sinyallerini gönderir.

Bu arada beyin rolünü de küçümsemeyelim. Çünkü beyin, gerektiğinde dönme hareketlerini sağlama, hızlanma süresince vücudu öne eğme, ihtiyaç olduğunda hareketleri yürüme durumundan sıçramaya dönüştürme, dengeyi sürekli izleme ve koruma sürecinde rol alan ardışık omurilik aktivitelerini kontrol etmek için emirler verir. Bunların hepsi beyinde üretilen “analitik” ve “emir” sinyalleri sayesinde yapılır. Fakat bu, omuriliğin bizzat emirlere hedef olan çok sayıda nöron devresini de gerektirir. Bu devreler, küçük bir kısmı hariç tüm kasların doğrudan kontrolünü sağlarlar.

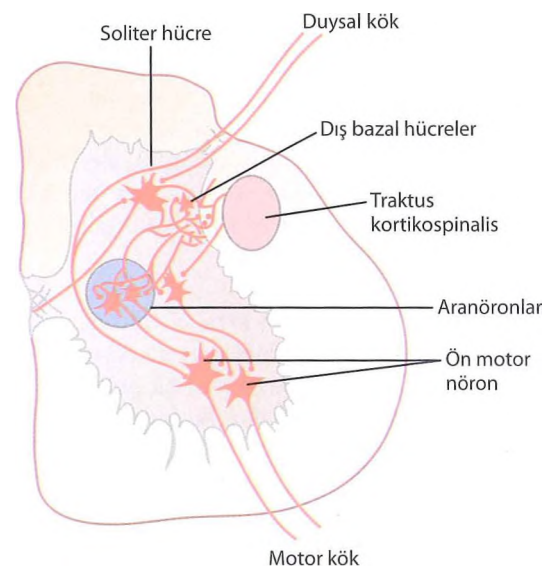
Motor İşlevler İçin Omuriliğin Organizasyonu

Omuriliğin gri maddesi omurilik refleksleri için bütünleştirme alanıdır. Şekil 54-1, tek bir omurilik segmentindeki gri maddenin tipik organizasyonunu göstermektedir. Duysal sinyaller omuriliğe neredeyse tamamen duysal (posteriyör) köklerle girer. Omuriliğe girdikten sonra, her duysal sinyal iki ayrı yönde yol alır: (1) Duysal sinirin bir dalı omuriliğin gri maddesine girer-girmez hemen sonlanır ve bölgesel segmentlerdeki omurilik reflekslerini ve diğer bölgesel etki-

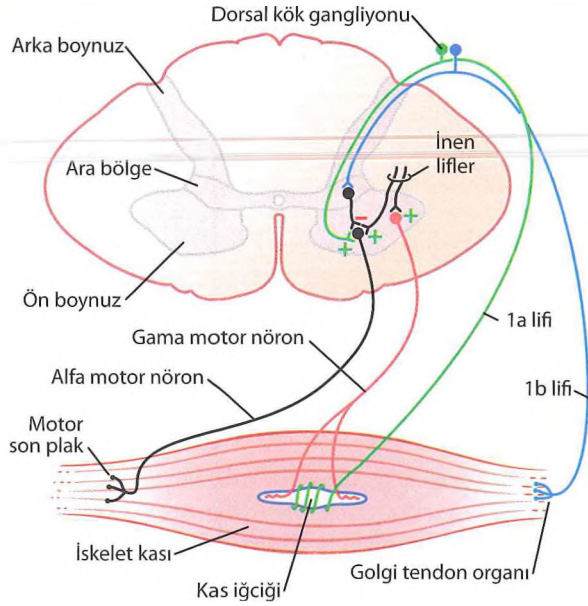
leri meydana getirir. (2) Diğer bir dalı, sinyalleri sinir sisteminin daha yüksek seviyelerine (daha önceki bölümlerde belirtildiği gibi omuriliğin kendisinde daha yüksek düzeylere, beyin sapına ve hatta serebral kortekse) gönderir.

Omuriliğin her segmenti (her bir spinal sinir seviyesi), gri madde içerisinde bulunan birkaç milyon nörona sahiptir. Bölüm 47 ve 48’de tartışılan duysal ileti nöronları dışındaki diğer nöronlar iki tiptir: (1) *ön motor nöronlar* ve (2) *aranöronlar*.

Ön Motor Nöronlar. Omurilik gri maddesi ön boy-nuzunun her bir segmentinde binlerce nöron yer almaktadır. Öteki nöronların çoğundan yüzde 50 ile yüzde 100 oranında daha büyük olan bu nöronlar *ön motor nöronlar* olarak adlandırılır (Şekil 54-2). Bu nöronlardan başlayan sinir lifleri ön köklerle omurilikten ayrılarak doğrudan iskelet kas liflerini inerve eder. Bu nöronlar *alfa motor nöronlar* ve *gama motor nöronlar* olmak üzere iki tiptir.



Şekil 54-1 Periferdeki duysal lifler ve kortikospinal liflerin omuriliğin aranöron ve ön motor nöronlarıyla bağlantıları.

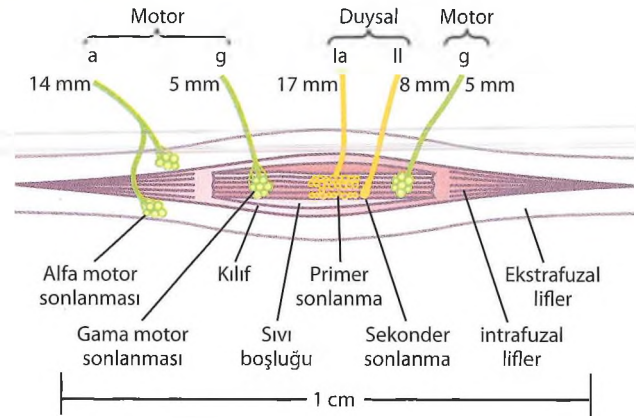


Şekil 54-2 Perifer duysal lifler ve iskelet kaslarını inerve eden ön motor nöronlar.

Alfa Motor Nöronlar. Alfa motor nöronlardan, çapları ortalama 14 mikrometre olan kalın tip A alfa ($A\alpha$) motor sinir lifleri çıkmaktadır. Bu lifler kasa girdikten sonra birçok kez dallanır ve büyük iskelet kas liflerini inerve ederler. Tek bir alfa sinir lifinin uyarısı ile üç gibi az sayıda liften yüzlerce life kadar değişen sayılarda iskelet kas lifleri uyarılmaktadır; bunlar topluca *motor ünite* olarak adlandırılır. Sinir impulslarının iskelet kaslarına iletilmesi ve bunların kasın motor ünitelerini uyarması Bölüm 6 ve 7'de tartışılmıştı.

Gama Motor Nöronlar. Omuriliğin ön boynuzlarında, iskelet kas liflerinin kasılmasını sağlayan alfa motor nöronlarla birlikte, onların yarısı kadar sayıda ve daha küçük yapıda *gama motor nöronlar* bulunmaktadır. Şekil 54-2 ve 54-3'de görüldüğü gibi, bu gama motor nöronlar impulsları ortalama 5 mikrometre çapında olan daha küçük tipteki A gama ($A\gamma$) motor sinir lifleri yoluyla *intrafuzal lifler* olarak adlandırılan küçük ve özel iskelet kas liflerine iletirler. İntrafuzal lifler, bu bölümün sonunda tartışılacak olan ve temel kas "tonusu"nun kontrolüne yardımcı olan *kas içiçiklerinin* orta bölümünü oluşturmaktadırlar.

Aranöronlar. Aranöronlar arka boynuzlar, ön boynuzlar ve Şekil 54-1'de görüldüğü gibi bu ikisinin arasındaki alanlar dahil olmak üzere omurilik gri maddesinin bütün alanlarında bulunmaktadır. Bu hücreler ön motor nöronların yaklaşık 30 katı kadar bir sayıdadır. Küçük olan ve çok kolay uyarılabilen bu hücreler, sıklıkla kendiliğinden aktif duruma geçerler ve saniyede 1500 gibi bir hızla deşarj yapabilirler. Birbirleriyle pek çok bağlantıları vardır ve ayrıca Şekil 54-1'de gösterildiği gibi çoğu doğrudan ön motor nöronlarla sinaps yaparlar. Aranöronlar ve ön motor nöronlar arasındaki ara bağlantılar, bu bölümün



Şekil 54-3 Kas içiçikinin büyük ektrafuzal iskelet kas lifleriyle ilişkisi gösterilmektedir. Kas içiçikinin hem motor hem de duysal inervasyonuna dikkat ediniz.

sonunda ele alınacak olan omuriliğin bütünleştirici işlevlerinin çoğundan sorumludur.

Aslında *diverjan*, *konverjan* ve *tekrarlayan-deşarj* ve diğer tip devreler de dahil, Bölüm 46'da tanımlanan nöron devrelerinin tüm farklı tipleri, omurilik aranöron hücre havuzunda bulunmaktadır. Bu bölümde, omurilikçe özel refleks etkinliklerinin gerçekleştirilmesinde bu farklı devrelerin birçok uygulamasını göreceğiz.

Spinal sinirlerden gelen duysal sinyallerin ya da beyinden gelen sinyallerin ancak çok azı doğrudan ön motor nöronlarda sonlanır. Neredeyse bu sinyallerin tamamı önce aranöronlara taşınarak uygun şekilde işlem görür. Böylece, Şekil 54-1'de gösterildiği gibi, beyinden kaynaklanan kortikospinal yol neredeyse tamamen spinal aranöronlar üzerinde sonlanır. Ancak, bu yoldaki sinyaller, aranöron havuzunda öteki spinal yollardan ya da spinal sinirlerden gelen sinyallerle entegre edildikten sonra, nihayet kas fonksiyonunun kontrolü için ön motor nöronlarda sonlanır.

Renshaw Hücreleri Çevredeki Motor Nöronlara İnhibitör Sinyaller Taşır.

Omuriliğin yine ön boynuzunda bulunan ve motor nöronlarla yakın ilişkide olan, çok sayıda küçük aranöron *Renshaw hücreleri* olarak adlandırılır. Ön motor nöron aksonu, nöronun gövdesinden ayrıldıktan neredeyse hemen sonra, aksondan ayrılan kollateral dallar komşu Renshaw hücrelerine uzanır. Bunlar *baskılayıcı hücrelerdir* ve çevredeki motor nöronlara baskılayıcı impulslar gönderirler. Böylece, her motor nöronun uyarılması, *lateral inhibisyon* olarak adlandırılan bir etki ile komşu motor nöronları baskılama eğilimi gösterir. Bu etki şu temel nedenden dolayı önemlidir: Motor sistem, duysal sistemin kullandığı ilkeye uygun olarak, sinyallerini odaklaştırmak ya da keskinleştirmek için bu lateral inhibisyonu kullanmaktadır. Yani sinyallerin lateral olarak yayılma eğilimi önlenerek, primer sinyal iletilsinin azalmadan yerine ulaşması sağlanmaktadır.

Bir Omurilik Düzeyinden Diğer Düzeylere Çok Segmentli Bağlantılar - Propriyospinal Lifler

Omurilikte yukarı çıkan ve aşağı inen bütün liflerin yarısından fazlası *propriyospinal liflerdir*. Bu lifler omuriliğin bir segmentinden diğerine giderler. Ayrıca, duysal lifler arka kök-

lerden omuriliğe girdiklerinde omuriliğin yukarı ve aşağısına giden çatallara ve dallara ayrılır. Bu dallardan bazıları sinyalleri her iki yönde sadece bir ya da iki segmente iletirken, ötekileri birçok segmente taşır. Omuriliğin bu çıkan ve inen propriospinal lifleri, bu bölümde daha sonra anlatılan multisegmenter refleks yollarını yapar. Ön ve arka ekstremitelerin eşzamanlı hareketlerini düzenleyen refleksler de bunlara dahildir.

Kas Duysal Reseptörleri - Kas İğcikleri ve Golgi Tendon Organları-ve Kas Kontrolündeki Roller

Kas işlevinin uygun şekilde kontrolü, sadece omuriliğin ön motor nöronlarıyla kasın uyarılmasını değil, aynı zamanda her bir kasın her andaki işlevsel durumunu sürekli olarak omuriliğe bildiren duysal geribildirim bilgilerini de gerektirir. Yani, kasın boyu ne kadardır, o andaki gerim derecesi nedir ve boyu ya da gerimi hangi hızda değişmektedir? Bu bilgiyi sağlamak için, kaslar ve kasların tendonları, oldukça bol bulunan iki özel tip duysal reseptörle donatılmıştır: (1) *Kas iğcikleri* (bak Şekil 54-2), bunlar kasın orta bölümleri boyunca yer alır ve sinir sistemine kasın boyu veya boyundaki değişim hızıyla ilgili bilgileri gönderir ve (2) *Golgi tendon organları* (bak Şekil 54-2 ve 54-8), kasın tendonunda yer alırlar ve tendonun gerimi veya gerimin değişim hızı ile ilgili bilgileri iletirler.

Bu iki reseptörden gelen sinyaller, tamamen ya da neredeyse tümüyle kasın kendi kendisini kontrol etmesine hizmet ederler. Bu reseptörler neredeyse tamamen bilinçaltı düzeyde çalışırlar. Buna rağmen, çok miktardaki bilgiyi yalnız omuriliğe değil aynı zamanda serebelluma ve hatta serebral kortekse göndererek, sinir sisteminin bütün bu bölümlerinin, kas kasılmasının kontrolü işlevlerine yardımcı olurlar.

Kas İğciklerinin Reseptör Fonksiyonu

Kas İğciğinin Yapısı ve Motor İnervasyonu. Kas iğciklerinin organizasyonu Şekil 54-3'de gösterilmektedir. Her iğcik, 3-10 milimetre uzunluğundadır. Her iğcik, uçlarında sivrileşen ve etrafındaki büyük *ekstrafuzal* iskelet kas liflerinin glikokaliksine tutunan 3-12 kadar çok küçük *intrafuzal kas lifinden* meydana gelmektedir.

Her intrafuzal lif, çok küçük bir iskelet kas lifidir. Bununla beraber, bu liflerin her birinin orta bölümünde, -yani iki uç arasındaki orta bölgede- aktin ve miyozin filamentleri yoktur veya çok azdır. Bu nedenle, uçlar kasıldığı zaman bu merkezi bölge kasılmaz. Bunun yerine burası daha sonra açıklayacağımız gibi, bir duysal reseptör olarak görev yapar. İğciğin kasılan uç kısımları, daha önce tanımlandığı gibi omuriliğin ön boynuzundaki küçük tip A gama motor nöronlardan kaynaklanan *küçük gama motor sinir lifleriyle* uyarılır. Bu gama motor sinir liflerine aynı zamanda, ekstrafuzal iskelet kaslarını inerve eden büyük *alfa eferent liflerin* (tip A alfa sinir lifleri) aksine, *gama eferent lifler* de denir.

Kas İğciklerinin Duysal İnervasyonu. Kas iğciğinin reseptör bölümü onun merkezi kısmıdır. İntrafuzal kas lifleri bu alanda aktin ve miyozin kasılabilir elemanlarına sahip değildir. Şekil 54-3'de ve daha ayrıntılı olarak Şekil 54-4'de gösterildiği gibi, duysal lifler bu bölgeden başlar ve bunlar iğciğin orta bölgesinin gerilmesiyle uyarılır. Kolayca anlaşıldığı gibi, kas iğciği reseptörü iki yoldan uyarılabilir:

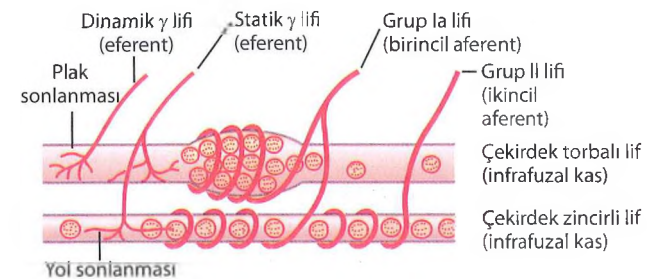
1. Kasın tümüyle uzaması, iğciğin orta bölümünü gererek reseptörü uyarır.
2. Kasın boyu tümüyle değişme bile, iğcikteki intrafuzal liflerin uç bölümlerinin kasılması da liflerin orta kısmını gerer ve sonuçta reseptörü uyarır.

Kas iğciğinin merkezi reseptör alanında iki tip duysal sonlanma bulunmaktadır. Bunlar *birincil* ve *ikincil sonlanmalardır*.

Birincil Sonlanma. Reseptörün ortasında büyük bir duysal lif, her intrafuzal lifin merkezi bölgesinin etrafını spiral şeklinde sararak, *birincil sonlanma* veya *anülospiral sonlanma* denen yapıyı oluşturur. Bu sinir lifi ortalama çapı 17 mikrometre kadar olan Ia lifi tipindedir ve duysal sinyalleri omuriliğe iletme hızı tüm vücuttaki herhangi bir duysal sinirinki kadar hızlı olup, 70-120 m/sn kadardır.

İkincil Sonlanma. Tip II lifleri, Şekil 54-3 ve 54-4'de gösterildiği gibi, ortalama çapları 8 mikrometre olan ve genelde bir fakat bazen iki olan daha küçük duysal lifleri olup birincil sonlanmanın bir veya her iki tarafından reseptör bölgesini inerve eder. Bu duysal sonlanmaya *ikincil sonlanma* adı verilir; genelde ikincil sonlanma Ia liflerinin intrafuzal lifleri sardığı şekilde sarar; fakat sıklıkla bir çalının dalları gibi yayılır.

İntrafuzal Liflerin Çekirdek Torbalı ve Çekirdek Zincirli Liflere Ayrılması - Kas İğciklerinin Dinamik ve Statik Yanıtı. Kas iğciğindeki intrafuzal liflerin de iki tipi vardır: (1) *çekirdek torbalı kas lifleri* (her bir iğcikte bir



Şekil 54-4 Çekirdek torbalı ve çekirdek zincirli kas iğciği liflerinin üzerindeki sinirsel bağlantıların detayları. (Stein RB'den değiştirilerek: Peripheral control of movement. Physiol Rev 54: 225, 1974.)

ila üç kadar): Şekil 54-4'te üstteki lifte görüldüğü gibi, birkaç tane kas lifi çekirdeği, reseptör alanının orta kısmında genişlemiş bir "kese" içinde toplanmıştır ve (2) *çekirdek zincirli lifler* (üç ila dokuz kadar): çekirdek torbalı liflerin yarısı kalınlığında ve uzunluğundadır. Şeklin alt kısmındaki lifte görüldüğü gibi, reseptör alanı boyunca bir zincir gibi sıralanmış çekirdekler bulunmaktadır. Primer duysal sinir sonlanması (17 mikrometrelik duysal lif), hem çekirdek torbalı intrafuzal lifler hem de çekirdek zincirli lifler tarafından uyarılır. Öte yandan, ikincil sonlanma (8 mikrometrelik duysal lif), ise genelde yalnız çekirdek zincirli lifler tarafından uyarılır. Bu ilişkiler Şekil 54-4'de gösterilmiştir.

Birincil ve İkincil Sonlanmaların Her İkisinin Reseptör Uzunluğuna Yanıtı - "Statik" Yanıt. Kas içiğinin reseptör bölümü *yavaşça* gerildiği zaman, birincil ve ikincil sonlanmaların her ikisinden iletilen impulsların sayısı, hemen hemen gerilme derecesiyle doğru orantılı olarak artar ve sinir sonlanmaları bu impulsları birkaç dakika iletmeye devam ederler. Bu etki, içcik reseptörünün *statik yanıtı* olarak adlandırılır. Bunun anlamı basitçe, primer ve sekonder sonlanmaların her ikisinin de kas içiğinin kendisi gerilmiş durumda kaldığı sürece sinyallerini en azından birkaç dakika için sürekli olarak iletmeleridir.

Birincil Sonlanmanın (İkincil Sonlanma Değil) Reseptör Boyunun Değişme Hızına Yanıtı- "Dinamik" Yanıt. İçcik reseptörünün boyu ani olarak arttığında, özellikle birincil sonlanma (ikincil sonlanma değil) kuvvetli bir şekilde uyarılır. Birincil sonlanmanın bu aşırı uyarımına *dinamik yanıt* adı verilir; yani birincil sonlanma içcik boyundaki hızlı bir *değişim oranına* son derece aktif yanıt verir. Hatta bir içcik reseptörünün boyu, saniyenin kesri içinde sadece mikrometrenin bir bölümü kadar artarsa, birincil reseptörlerden daha büyük 17-mikrometrelik duysal sinir lifine, *sadece boy gerçekten artarken* çok büyük sayıda fazladan impuls iletilir. Boydaki artma durduğu anda bu fazladan impuls deşarj oranı sinyalin halen var olduğu çok daha küçük statik yanıt düzeyine geri döner.

Tersine, içcik reseptörü kısaldığı zaman, aksi yönde duysal sinyaller oluşur. Böylece, primer sonlanmalar, içcik reseptörünün boyundaki herhangi bir değişmeyi bildirmek için omuriliğe her birisi negatif veya pozitif son derece güçlü sinyaller gönderir.

Statik ve Dinamik Yanıt Şiddetinin Gama Motor Sinirlerle Kontrolü. Kas içciklerine giden gama motor sinirler iki tipe ayrılır: *Gama-dinamik (gama-d)* ve *gama statik (gama-s)*. Bunlardan ilki, esas olarak çekirdek torbalı intrafuzal lifleri ve ikincisi de başlıca çekirdek zincirli intrafuzal lifleri uyarır. Gama-d lifleri çekirdek torbalı lifleri uyardığı zaman, kas içiğinin dinamik cevabı aşırı

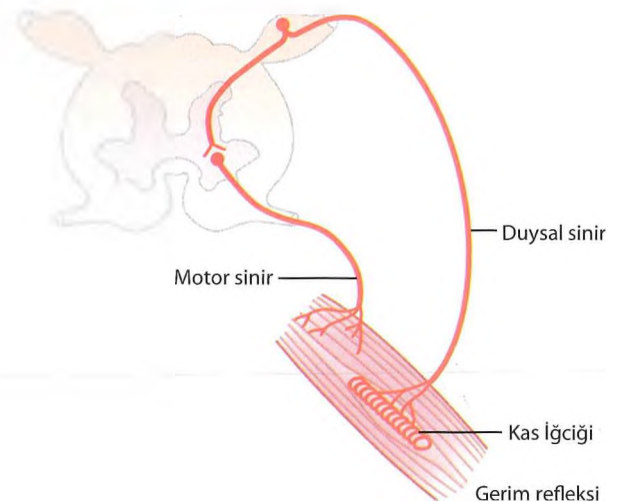
derecede artar; oysa statik cevap pek az etkilenir. Diğer taraftan, zincir çekirdekli lifleri uyaran gama-s liflerinin stimülasyonu statik cevabı artırırken dinamik cevap üzerinde daha az etkiye neden olur. İlerideki paragraflarda kas içiğinin bu iki tip cevabının kas kontrolünün farklı tiplerinde önemli olduğu anlatılmaktadır.

Normal Koşullarda Kas İçciklerinin Sürekli Deşarjı. Normalde, özellikle gama lifi bir miktar uyarıldığında, kas içcikleri sürekli olarak duysal sinir impulsları oluştururlar. Kas içciklerinin gerilmesi deşarj oranını artırırken, içiğin kısalması deşarj hızını azaltır. Böylece içcikler omuriliğe ya *pozitif sinyaller* gönderir, -yani, impuls sayısının artması bir kasın gerildiğini bildirir -ya da *negatif sinyaller* gönderir ve impuls sayısının normal düzeyin altına düşmesi kasın gerilmediğini gösterir.

Kas Gerim Refleksi

Kas içiği işlevinin en basit görünümü, *kas gerim refleksi*dir. Bir kas ne zaman hızlıca gerilirse, içciklerin uyarılması aynı kas ve ayrıca yakın işbirliği yapan sinerjistik kaslardaki büyük iskelet kas liflerinin refleks kasılmalarına neden olur.

Gerim Refleksinin Nöron Devresi. Şekil 54-5, kas içiği gerim refleksinin temel devresini göstermektedir. Görüldüğü gibi, Ia tipi bir propriyoseptör sinir lifi, bir kas içiğinden kaynaklanmakta ve omuriliğin bir dorsal köküne girmektedir. Bu liflerin bir dalı doğrudan omuriliğin gri maddesinin ön boynuzuna giderek ön motor nöronlarla sinaps yaptıktan sonra, motor sinir lifleri geriye, kas içiği liflerinin başladığı aynı kasa geri dönerler. Bu yol, içiğin uyarılmasından sonra refleks sinyalinin mümkün olan en kısa gecikme ile geriye yani kasa dönmesini sağlayan bir *monosinaptik yoldur*. Kas içiğinden kay-



Şekil 54-5 Gerim refleksinin nöron devresi.

naklanan tip II liflerinin çoğu omurilik gri maddesindeki çok sayıda arandörön üzerinde sonlanır; sonra bunlar ön motor nöronlara daha gecikmeli sinyalleri iletir veya diğer görevleri yaparlar.

Dinamik Gerim Refleksi ve Statik Gerim Refleksleri. Gerim refleksi, dinamik gerim refleksi ve statik gerim refleksi olmak üzere iki bileşene ayrılabilir. *Dinamik gerim refleksi*, hızlı gerilme veya gerilmemeye bağlı olarak kas içciklerinin birincil duysal sonlanmalarından iletilen güçlü dinamik sinyallerle uyarılır.

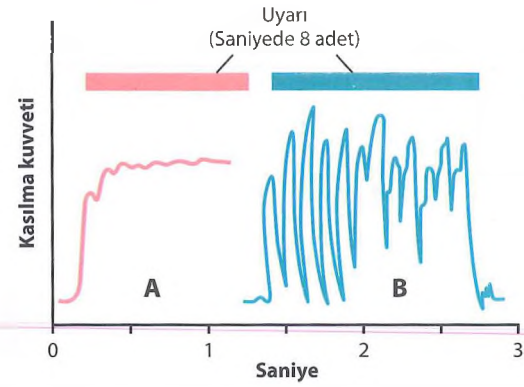
Yani, kas ani olarak gerildiği veya gerilmediği zaman, omuriliğe güçlü bir sinyal iletilir ve bu, sinyalin doğduğu kasta anında güçlü bir refleks tarzında kasılmaya (veya kasılmada azalmaya) neden olur. Böylece, *bu refleks kasın boyundaki ani değişimlere karşı koymak üzere işlev görür.*

Dinamik gerim refleksi, kas yeni uzunluğuna ulaşınca kadar gerildikten (veya gerilmedikten) sonra bir saniyenin kesri kadar bir süre içerisinde ortadan kalkar; ancak daha zayıf olan *statik gerim refleksi*, bundan sonra da uzun bir süre devam eder. Bu refleks hem birincil hem de ikincil sonlanmalarla iletilen sürekli statik reseptör sinyallerince oluşturulur. Statik gerim refleksinin önemi, kişinin sinir sisteminin özellikle başka türlü arzulanması haricinde, kasın kasılma derecesinin belli bir süre değişmeden sabit kalabilmesini mümkün kılmasıdır.

Dinamik ve Statik Gerim Reflekslerinin “Söndürme” Fonksiyonu

Gerim refleksinin özellikle önemli bir fonksiyonu, dalgalanmaları ya da sıçrayıcı tipte bazı vücut hareketlerini önleme yeteneğidir. Bu *söndürücü* ya da *düzenleştirici* işlev aşağıdaki paragrafta açıklanmaktadır.

Düzenleştirilmiş Kas Kasılmasında Söndürme Mekanizması. Omurilikten bir kasa iletilen sinyaller sıklıkla düzensiz biçimdedir; şiddetleri önce birkaç milisaniye artar sonra azalır; daha sonra başka bir şiddet düzeyine dönüşür ve böylece devam eder. Kas içiği aygıtı yeterli görev yapmadığı zaman, böyle bir sinyalin oluşumu süresince kas kasılması sıçrayıcı karakterde gerçekleşir. Bu etki Şekil 54-6’da gösterilmektedir. A eğrisinde, uyarılan kasın kas içiği refleksi sağlamdır. Motor sinirin saniyede 8 gibi düşük bir frekansla uyarıldığı zaman bile kasılmanın nispeten düzgün olduğuna dikkat ediniz. B eğrisi, üç ay önce kas içiğinin duysal siniri kesilen hayvanda aynı deneyi göstermektedir. Kas kasılmasının burada düzensiz olduğuna dikkat ediniz. Böylece, A eğrisi, kasın motor sistemine gelen giriş sinyallerinin sıçrayıcı karakterde olması durumunda bile, kas içiğinin pürüzsüz kasılmayı sağlamak üzere söndürücü mekanizma yeteneğini çizimle göstermektedir. Bu etki, kas içiği refleksinin bir *sinyalin ortalamasını alma* fonksiyonu olarak da adlandırılabilir.



Şekil 54-6 İki durumda omurilikten gelen bir sinyalin neden olduğu kas kasılması: A eğrisi, normal kasta ve B eğrisi, 82 gün önce omuriliğin arka köklerinin kesilmesiyle kas içikleri denerve olmuş bir kasta. A eğrisinde kas içiği refleksinin düzeltirici etkisine dikkat ediniz (Creed RS ve ark.'dan değiştirilerek: Reflex Activity of the Spinal Cord. New York: Oxford University Press, 1932.)

İstemli Motor Aktivitede Kas İçiğinin Rolü

Gama eferent sistemin önemini kavramak için, kasa giden tüm motor sinirlerin yüzde 31'inin, kalın A alfa tipi motor liflerden çok, ince A gama tipi eferent lifler olduğunu bilmek yeterlidir. Motor korteks ya da beynin diğer alanlarından doğan sinyaller alfa motor nöronlara geldiğinde genel olarak, alfa ve gama motor nöronların *koaktivasyonu* olarak adlandırılan bir etkiyle gama motor nöronlar da eşzamanlı bir şekilde uyarılırlar. Bu, ekstrasfuzal iskelet kas lifleri ve kas içiği intrafuzal liflerinin her ikisinin de aynı zamanda kasılmasına yol açar.

Kas içiği intrafuzal liflerinin, kalın iskelet kas lifleriyle aynı zamanda kasılması iki amaca hizmet eder: İlk olarak kasın tamamının kasılma süreci boyunca, kas içiğinin reseptör bölümünün uzunluğunu değişmeden korur. Böylece koaktivasyon kas içiği refleksinin kas kasılmasına zıt bir etki yapmasını önler. İkinci olarak, kasın boyundaki değişmeye bağlı olmaksızın kas içiğinin uygun söndürme işlevini devam ettirir. Örneğin, eğer kas içiği, kalın kas lifleriyle birlikte kasılıp gevşemeseydi, içiğin reseptör bölümü bazen gevşek kalacak, bazen de aşırı gergin duruma gelecekti. Her iki durumda da, kas içiği uygun koşullarda çalışmamış olacaktı.

Gama Motor Sistemini Kontrol Eden Beyin Alanları

Gama eferent sistem, beyin sapının *bulboretiküler kolaylaştırıcı* bölgesinden gelen sinyallerle ve ikincil olarak da (1) *serebellumdan*, (2) *bazal gangliyonlardan* ve (3) *serebral korteksten* bulboretiküler bölgeye iletilen impulslarla özgül olarak uyarılır.

Gama eferent sisteminin ince kontrol mekanizmaları hakkında bilgimiz çok azdır. Bununla birlikte, bulboretiküler kolaylaştırıcı alan özellikle yer çekimi karşıtı kasılmalarla ilgili olduğundan ve yer çekimi karşıtı kaslarda kas içcikleri özellikle çok yoğun olarak bulunduğundan, yürüme ve koşma sırasında vücudun değişik kısımlarındaki hareketlerin söndürülmesinde gama eferent mekanizmanın önemli rol oynadığı vurgulanmaktadır.

Kas İçciği Sistemi Germe Eylemi Süresince Vücudun Pozisyonunu Sabitleştirir

Kas içciği sisteminin en önemli işlevlerinden birisi gerin motor hareket sırasında vücut pozisyonunu sabit hale getirmektir. Bunu yapmak için, bulboretiküler kolaylaştırıcı bölge ile beyin sapının ilgili alanları gama sinir lifleri yoluyla uyarıcı sinyalleri, kas içciklerinin intrafuzal kas liflerine iletir. Sinyaller içciklerin uçlarını kısaltıp, ortadaki reseptör bölgeleri gererek, içcik reseptöründen sinyal çıkışını artırır. Bununla birlikte, her eklem her iki tarafındaki içcikler aynı anda uyarılırsa, eklem her iki tarafındaki iskelet kaslarının refleksi yoldan uyarılması da artar ve eklemde birbirine zıt yönde etki gösteren sert, sıkı kaslar oluşur. Net etki olarak, eklem pozisyonu kuvvetli bir şekilde sabitleşir ve oldukça duyarlı hale gelen gerim refleksi, eklem mevcut durumunu değiştirmeye yönelik herhangi bir kuvvete karşı koyar.

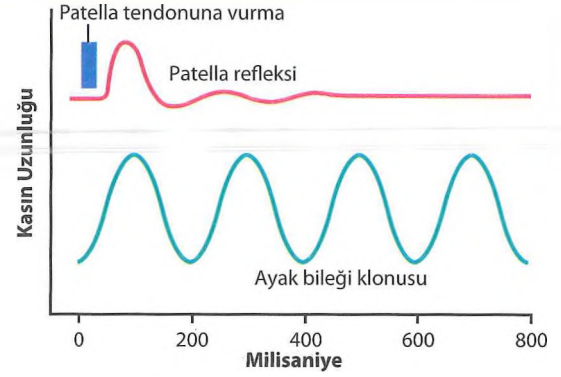
Bir kişi yüksek derecede hassas ve kesin pozisyon ayarı gerektiren bir kas işlevi gerçekleştirmek zorunda kaldığında, beyin sapının bulboretiküler kolaylaştırıcı bölgesinden gelen sinyaller yoluyla uygun kas içciklerinin uyarılması ana eklemlerin pozisyonunu sabitleştirir. Bu sabitleştirme, karmaşık motor işlemleri gerektiren ayrıntılı ve istemli ilave hareketleri (parmak veya diğer vücut kısımlarının hareketi) yapmada çok fazla yardımcı olur.

Gerim Refleksinin Klinik Uygulamaları

Bir klinisyen bir hastanın fizik muayenesini gerçekleştirirken hemen her seferinde hastanın birçok gerim refleksini kontrol eder. Burada amaç, beyin omuriliğe gönderdiği arka plan uyarısının ne miktarda olduğunu veya "tonus"u belirlemektir. Bu refleks aşağıdaki gibi değerlendirilir.

Gerim Refleksinin Duyarlılığını Değerlendirmek için Patella Refleksi ve Diğer Kas Refleksleri Kullanılabilir. Patella ve diğer kas reflekslerinin değerlendirilmesi, klinik olarak gerim reflekslerinin duyarlılığını belirlemek için kullanılan bir yöntemdir. Patella refleksi, bir refleks çekici ile basitçe patella tendonuna vurularak uyarılabilir; bu işlem hemen kuadriseps kasını gerer ve alt bacağın ileri doğru "ani hareketine" neden olan *dinamik gerim refleksini* uyarır. Şekil 54-7'nin üst bölümü, patella refleksi sırasında kuadriseps kasından kaydedilmiş bir miyogramı göstermektedir.

Benzer refleksler hemen hemen vücuttaki tüm kaslardan, ya kasın tendonuna veya kasın orta bölgesine vurularak alınabilir. Diğer bir deyişle, dinamik bir gerim refleksini elde etmek için, tek gerekli olan kas içciklerinin ani olarak gerilmesidir.



Şekil 54-7 Patella refleksi sırasında kuadriseps kasından (üstte) ve ayak bileği klonusu sırasında gastroknemius kasından (altta) kaydedilen miyogramlar.

Kas gerim refleksleri, nörologlar tarafından, omurilik merkezlerinin fasilitasyon derecelerini değerlendirmek için kullanılır. Merkezi sinir sisteminin üst bölümlerinden omuriliğe çok sayıda kolaylaştırıcı impuls iletildiği zaman, kas refleksleri büyük ölçüde şiddetlenir. Aksine, kolaylaştırıcı impuls baskılanır ya da ortadan kaldırılırsa, kas refleksleri çok zayıflar ya da kaybolur. Bu refleksler beyin motor alanlarındaki lezyonların veya beyin sapının bulboretiküler kolaylaştırıcı alanını uyarıcı hastalıkların neden olduğu kas spastisitesinin bulunup bulunmadığının belirlenmesinde oldukça sık kullanılır. Genellikle, *serebral korteksin motor alanlarındaki geniş lezyonlar* (fakat alt motor kontrol alanlarını kapsamayan ve özellikle inme ve beyin tümörlerinden kaynaklanan lezyonlar), vücudun karşı tarafındaki kaslarda çok abartılı kas reflekslerine neden olurlar.

Klonus-Kas Gerilmesinin Osilasyonu. Bazı koşullar altında kas refleksleri osilasyon gösterebilir; bu olaya *klonus* denir (Şekil 54-7'de alt bölümdeki miyograma bakınız). Osilasyon, özellikle ayak bileği klonusu ile ilgili olarak aşağıdaki gibi iyi bir şekilde açıklanabilir.

Ayak parmakları üzerinde duran bir şahıs, gastroknemius kaslarını gerek şekilde vücudunu aniden aşağıya doğru bırakırsa, kas içciklerinden doğan gerim refleksi impulsları omuriliğe iletilir. Bu impulslar gerilmiş olan kası refleksi yoldan uyarır ve vücut tekrar yukarıya doğru kalkar. Saniyenin bir kesrinde, kasın refleks kasılması söner ve vücut tekrar düşer; böylece içcikler ikinci kez gerilir. Yeniden bir dinamik gerim refleksi vücudu kaldırır; fakat bu da saniyenin bir kesri içinde söner ve vücut bir kere daha düşerek yeni bir döngüyü başlatır. Bu şekilde, gastroknemius kasının gerim refleksi genellikle uzun bir süre boyunca dalgalanmaya devam eder; bu klonustur.

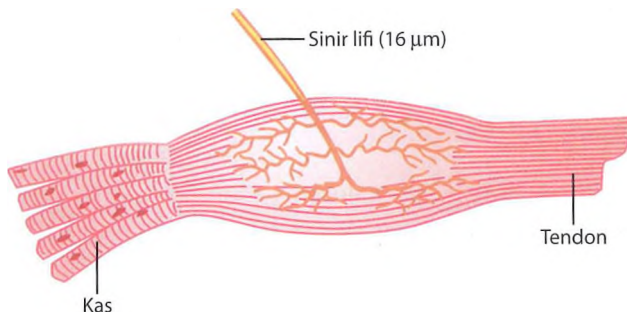
Klonus genellikle sadece gerim refleksi beyinden gelen kolaylaştırıcı impulslarla fazla duyarlı hale geldiğinde ortaya çıkar. Örneğin, deserebre hayvanda gerim refleksleri fazlaca kolaylaştırmaya uğradığı için klonus kolaylıkla ortaya çıkar. Bu nedenle, omuriliğin fasilitasyon derecesini belirlemek amacıyla nörologlar kası ani olarak gererek ve sabit bir gerim kuvveti uygulayarak hastalarda klonusu test ederler. Eğer klonus ortaya çıkarsa fasilitasyon derecesinin yüksek olduğu anlaşılır.

Golgi Tendon Refleksi

Golgi Tendon Organı Kas Geriminin Kontrolüne Yardım Eder. Golgi tendon organı, Şekil 54-8'de gösterildiği gibi, içinden kas tendon liflerinin geçtiği kapsüllü bir duysal reseptördür. Genellikle her Golgi tendon organına 10-15 kadar kas lifi seri olarak bağlanır ve organ, kasın kasılması veya gerimiyle kas liflerinin bu küçük demeti "gerildiğinde" uyarılır. Kas içiği ile Golgi tendon organının uyarılmaları arasındaki temel fark, *iğcik kasın uzunluğu ve kas uzunluğundaki değişimleri saptarken, kendi içindeki gerimin yansımaları olarak tendon organı kasın gerimini algılar.*

Tendon organı, kas içiğinin birincil reseptörü gibi, hem *dinamik yanıt* hem de *statik yanıt* meydana getirir. Kasın gerimi ani olarak arttığı zaman yoğun şekilde yanıt oluşturur (dinamik yanıt); fakat saniyenin kesri içerisinde daha aşağı düzeyde, kas gerginliği ile hemen hemen doğru orantılı sabit bir deşarj değerine ayarlanır (statik yanıt). Böylece, Golgi tendon organları, her kasın en küçük segmentindeki gerim derecesi hakkındaki bilgiyi anında merkezi sinir sistemine iletir.

İmpulsların Tendon Organından Merkezi Sinir Sistemine İletisi. Tendon organından kaynaklanan sinyaller, ortalama çapları 16 mikrometre, kas içiğinin primer sonlanmalarından biraz daha küçük olan kalın ve hızlı ileten Ib tipi sinir lifleriyle taşınır. Primer sonlanmalar gibi bu lifler de sinyalleri omurilikteki bölgesel alanlara, ve omurilik arka boynuzunda sinaps yaptıktan sonra spinoserebellar yollar gibi uzun liflerin oluşturduğu yollar ile serebelluma ve diğer yollarla da serebral kortekse taşırlar. Bölgesel omurilik sinyali tek bir *inhibitör* arandronu uyarır; o da, ön motor nöronunu baskılar. Bu bölgesel devre, komşu kasları etkilemeden, doğrudan ilgili kası inhibe etmektedir. Beyne giden sinyaller arasındaki ilişki ve kas kontrolünde serebellum ve diğer beyin bölümlerinin işlevleri Bölüm 56'da tartışılacaktır.



Şekil 54-8 Golgi tendon organı.

Tendon Refleksinin İnhibitör Doğası ve Bunun Önemi

Bağlantılı kastaki gerim artışıyla bir kas tendonunun Golgi tendon organı uyarıldığında sinyaller o kasta refleks etkiler oluşturmak için omuriliğe taşınır. Bu refleks tamamen *inhibitördür*. Böylece, bu refleks kasta çok fazla gerim oluşumunu önleyen bir *negatif geri bildirim* mekanizması sağlamaktadır.

Kasta ve buna bağlı olarak tendondaki gerim aşırı bir hal aldığı zaman, tendon organından gelen baskılayıcı etki omurilikte ani bir reaksiyona ve bütün kasın ansızın gevşemesine sebep olacak kadar büyük olabilir. Bu etkiye *uzama reaksiyonu* adı verilir. Bu olasılıkla kasın yırtılmasını veya tendonun bağlandığı kemikten kopmasını önleyen bir koruyucu mekanizmadır. Örneğin, laboratuvarında kasların elektriklerle doğrudan uyarılması, bu negatif refleks ile engellenemeyeceğinden, bazen böyle tahrip edici etkilere neden olabilir.

Kas Lifleri Arasında Kasılma Kuvvetinin Dengelenmesinde Tendon Refleksinin Olası Rolü. Golgi tendon refleksinin bir başka olası fonksiyonu ayrı kas liflerinin oluşturduğu kasılma kuvvetlerini eşitlemektir. Fazla uyarılan kas liflerinde gerim refleks yolla azaltılır; az gerilmiş liflerse refleksin olmaması nedeniyle daha fazla uyarılır. Bu durum kas yükünü bütün kas liflerine dağıtır ve özellikle aşırı yüklenme olasılığı olan az sayıda kas lifinin bulunabileceği izole kas alanlarında hasarı önler.

Kas İğcikleri ve Golgi Tendon Organlarının Motor Kontrolde Beynin Yüksek Seviyeleri ile Birlikte İşlevleri

Kas içikçikleri ve Golgi tendon organlarının motor fonksiyonun omurilikten kontrolündeki işlevlerini vurguladık. Aynı zamanda bu iki duysal organ yüksek motor kontrol merkezlerine kaslarda meydana gelen ani değişiklikleri de bildirir. Örneğin, dorsal spinoserebellar yollar hem kas içikçiklerinden hem de Golgi tendon organlarından aldıkları anlık bilgiyi, beyin veya omuriliğin herhangi bir yerindeki iletiden çok daha hızlı bir şekilde, 120 m/saniyeye yaklaşan bir ileti hızıyla doğrudan serebelluma iletirler. Diğer yollar benzer bilgileri beyin sapının retiküler bölgeğine, daha az ölçüde serebral korteksin motor alanlarına taşırlar. Bölüm 55 ve 56'da, bu reseptörlerden gelen bilgilerin, tüm bu alanlardan kaynaklanan motor sinyallerin geribildirim kontrolü için çok önemli olduğundan bahsedilecektir.

Fleksör Refleks ve Geri Çekme Refleksleri

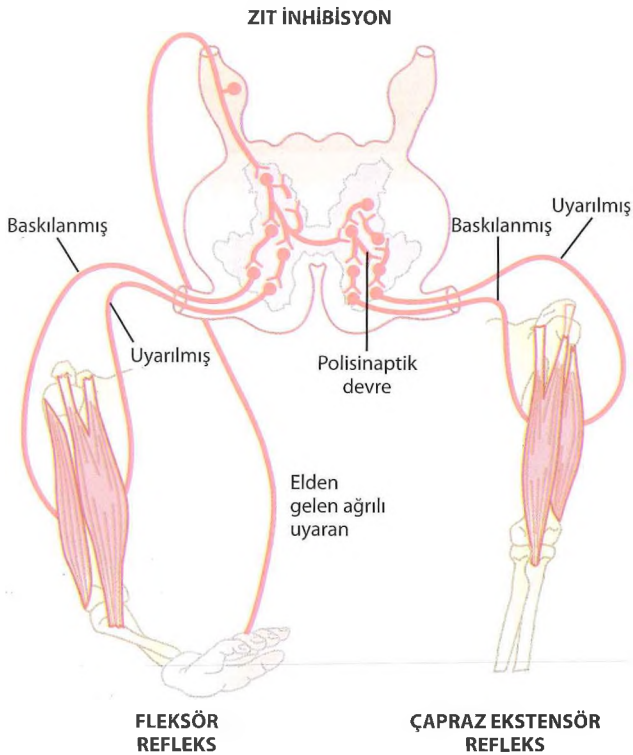
Spinal ya da deserebre hayvanda bir ekstremiteden herhangi bir tipte deri ile ilgili duysal uyarın verildiğinde, ekstremitenin fleksör kaslarının kasılmasına ve böylece ekstremitenin uyarıyı oluşturan nesneden uzaklaştırılmasına yol açar. Buna *fleksör refleks* denir.

Klasik şekliyle, fleksör refleksi iğne batması, ısı veya yaralanma gibi ağrı uçlarının güçlü bir şekilde uyarılmasıyla oluştuğu için, *nosiseptif refleksi* veya basitçe bir *ağrı refleksi* olarak da adlandırılır. Dokunma reseptörlerinin uyarılması da daha hafif ve daha kısa süren bir fleksör refleksi doğurabilir.

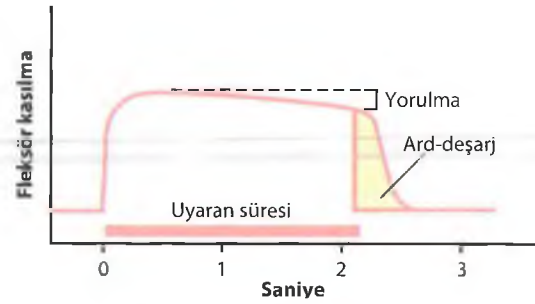
Ekstremitelerin dışında, vücudun diğer bazı bölümleri de ağırlı bir şekilde uyarıldığında benzer şekilde o bölgelerde *uyarandan geri çekilecek* fakat temelde aynı tip refleksi olduğu halde, bu refleksi, fleksör kaslarla sınırlı kalmayacaktır. Bu yüzden, vücudun farklı bölgelerinde görülen bu reflekslerin farklı şekilleri *geri-çekme refleksleri* olarak adlandırılır.

Fleksör Refleksin Nöron Mekanizması. Şekil 54-9'un sol tarafında fleksör refleksin nöron yolları gösterilmektedir. Bu örnekte, ele ağırlı bir uyarı verilmekte, sonuçta üst kolun fleksör kasları kasılmakta ve böylece el ağırlı uyarandan çekilmektedir.

Fleksör refleksi oluşturan yollar, doğrudan ön motor nöronlara geçmez, bunun yerine önce aranöron havuzuna uğrar; ancak ikinci aşamada motor nöronlara geçer. Mümkün olan en kısa devre üç ya da dört nöronlu yoldur; bununla birlikte refleksi sinyallerinin çoğu, bundan daha fazla nörondan geçer. Başlıca devre tipleri şöyle sıralanabilir: (1) geri, çekme için gerekli kaslara refleksi yaymak üzere dağılan devreler; (2) *zıt inhibisyon devreleri* olarak



Şekil 54-9 Fleksör refleks, çapraz ekstensör refleksi ve zıt inhibisyon.



Şekil 54-10 Fleksör refleksin miyogramında refleksin hızlı başlangıcı, yorgunluk dönemi ve uyarı bittikten sonra da ard-deşarj görülmektedir.

adlandırılan, antagonist kasları baskılayan devreler; ve (3) uyarı sonrası saniyenin küçük bir kesri kadar sürdükten sonra sonlanan *ard-deşarjlara* neden olan devreler.

Şekil 54-10, bir fleksör refleks sırasında fleksör kastan kaydedilen tipik bir miyogramı göstermektedir. Bir ağrı siniri uyarıldıktan sonra birkaç milisaniye içinde fleksör yanıt ortaya çıkmaktadır. Daha sonraki birkaç saniyede de refleks *yorulmaya* başlar. Bu durum, aslında, omuriliğin tüm kompleks bütünleştirici reflekslerinin bir özelliğidir. Nihayet, uyarı bittikten sonra, kas kasılması bazal düzeye doğru geri döner; fakat ard-deşarj nedeniyle bunun olabilmesi için milisaniyelerce zaman gereklidir. Ard-deşarjların süresi, refleksi başlatan duysal uyarının şiddetine bağlıdır. Zayıf bir dokunma uyarını hemen hiç ard-deşarj oluşturmaz; fakat güçlü bir ağrı uyarısı sonrası ard-deşarj bir veya daha fazla saniye sürebilir.

Fleksör refleksinde görülen ard-deşarj neredeyse kesin olarak Bölüm 46'da tartışılan her iki tip tekrarlayan deşarj devrelerinden kaynaklanmaktadır. Elektrofizyolojik çalışmalar 6-8 milisaniye süren kısa süreli ard-deşarjların, kendiliğinden uyarılan aranöronların tekrarlayan ateşlemelerinden kaynaklandığını göstermektedir. Ayrıca güçlü bir ağırlı uyarandan sonra görülen uzun süreli ard-deşarja neredeyse kesin olarak yansımali aranöron devrelerinde osilasyonları başlatan yineleyen devrelerin yolları sebep olur. Bu devreler bazen, gelen duysal sinyaller kesildikten saniyeler sonra bile ön motor nöronlara impuls taşır.

Böylece, fleksör refleksi, ağrıyan ya da başka bir şekilde iritasyona uğrayan vücut bölümünü, bir uyarandan uzaklaştırmak üzere uygun şekilde organize edilmiştir. Ayrıca, bu refleks ard-deşarjların yardımıyla, iritasyon kesildikten sonra da 0,1-3 saniye süreyle, vücudun o bölümünü uyarandan uzak tutar. Bu süre içinde, öteki refleksler ile merkez sinir sisteminin faaliyeti, bütün vücudu ağırlı uyarandan uzaklaştırabilir.

Geri Çekmenin Kalıbı. Fleksör refleksi ile ortaya çıkan geri çekme kalıbı, hangi duysal sinirin uyarıldığına bağlıdır. Nitekim, kolun iç kısmına uygulanan bir ağırlı uyarı, sadece kolun fleksör kasının kasılmasıyla kalmaz; aynı zamanda kolu dışa doğru çekecek abdüktör kaslarda da kasılmaya neden olur. Başka bir deyişle, omuri-

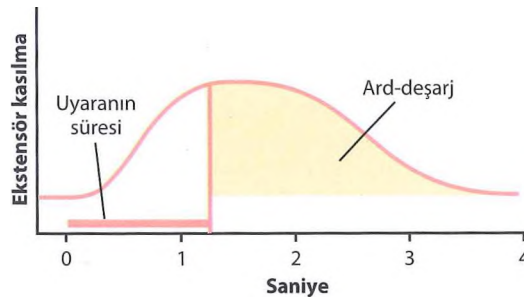
liğin bütünleştirici merkezleri, vücudun ağırlı bölümünü ağrıya sebep olan nesneden en etkin şekilde uzaklaştıracı kasların kasılmasını sağlar. "Lokal işaret" ilkesi olarak adlandırılan bu ilke, vücudun bütün bölümlerine, ama özellikle fleksör refleksi çok iyi gelişmiş ekstremitelere uygulanabilir.

Çapraz Ekstensör Refleks

Bir uyarın, bir ekstremitede fleksör refleks oluşturduktan yaklaşık 0,2-0,5 saniye sonra karşı ekstremitede ekstensiyon başlar. Bu durum *çapraz ekstensör refleks* olarak adlandırılmaktadır. Zıt ekstremitenin gerilmesi, bütün vücudu, geri çekilen ekstremitede ağrıya yol açan nesneden uzaklaştırabilir.

Çapraz Ekstensör Refleksin Nöron Mekanizması. Şekil 54-9'un sağ tarafında, çapraz ekstensör refleksden sorumlu nöron devresi görülmektedir. Burada, duysal sinirlerden gelen sinyaller omurilikte karşı tarafa geçerek ekstensör kasları uyarırlar. Çapraz ekstensör refleks, genellikle ilk ağırlı uyarının başlangıcından 200-500 milisaniye sonrasına kadar başlamadığı için, gelen duysal nöronlarla çapraz ekstansiyondan sorumlu omuriliğin karşı tarafındaki motor nöronlar arasındaki devrede birçok aranöronun olduğu bir gerçektir. Ağırlı uyarın uzaklaştırıldıktan sonra, çapraz ekstensör refleks, fleksör refleksden daha uzun bir süre ard-deşarjlara devam eder. Bu nedenle, bu uzamış ard-deşarjların aranöronlar arasındaki yansıyan devrelerden kaynaklandığı söylenebilir.

Şekil 54-11, çapraz ekstensör refleks katılan bir kastan alınmış tipik miyogramı göstermektedir. Bu şekil, refleks başlamadan önce nispeten uzun olan latent dönemi ve uyarın kesildikten sonra da uzun süre devam eden ard-deşarj dönemini göstermektedir. Uzamış ard-deşarj, diğer sinirsel reaksiyonlar bütün vücudu uzaklaştıracı kadar ağrıya neden olan nesneden vücudun ağrıyan bölgesini uzak tutmada faydalıdır.



Şekil 54-11 Bir çapraz ekstensör refleks miyogramı. Yavaş başlayan fakat uzayan bir ard-deşarj görülmektedir.

Zıt İnhibisyon ve Zıt İnervasyon

Önceki paragraflarda, birçok kez, bir grup kasın uyarılmasının, genellikle başka bir grup kasın baskılanmasıyla birlikte olduğuna işaret etmiştik. Örneğin, bir gerim refleksi bir kası uyardığında çoğunlukla antagonist kasları da eşzamanlı olarak baskılar. Bu *zıt inhibisyon* olayıdır ve bu zıt bağlantıya neden olan nöron devresi *zıt inervasyon* olarak adlandırılır. Benzer şekildeki zıt ilişkiler, daha önce tanımlanan fleksör ve ekstensör kas refleksi örneklerinde olduğu gibi, vücudun iki yanındaki kaslar arasında da çoğunlukla bulunmaktadır.

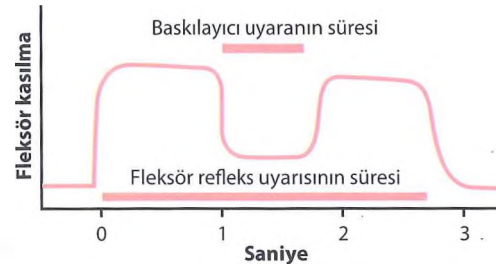
Şekil 54-12, zıt inhibisyonun tipik bir örneğini göstermektedir. Bu örnekte, vücudun bir ekstremitesinde orta şiddette fakat uzamış bir fleksör refleks uyarılmakta; bu refleks sürerken, vücudun karşı taraf ekstremitesinde daha güçlü bir fleksör refleks başlatılmaktadır. Bu daha güçlü refleks zıt inhibitör sinyalleri ilk uyarılan ekstremiteye gönderir ve onun fleksiyon derecesini azaltır. Nihayet, güçlü refleksin kaldırılması, orijinal refleksin daha önceki şiddetine dönmesini sağlar.

Duruş (Postür) ve Hareket Refleksleri

Omuriliğin Postüre ve Harekete İlişkin Refleksleri

Pozitif Destekleyici Reaksiyon. Deserebre hayvanın tabanındaki basınç, ayağa uygulanmakta olan basınca karşı ekstremitenin gerilmesine yol açar. Gerçekten, bu refleks o kadar güçlüdür ki, aylarca önce omuriliği kesilmiş olan bir hayvan -yani refleksi şiddetlendikten sonra- ayakları üstünde durabilir ve bu refleks, ekstremiteleri vücudun ağırlığını taşıyacak kadar sertleştirir. Bu refleks *pozitif destekleyici reaksiyon* olarak adlandırılır.

Pozitif destekleyici reaksiyon, fleksör ve çapraz ekstensör reflekslerden sorumlu devrelere benzeyen karmaşık bir aranöron devresini gerektirir. Ayak tabanında basıncın uygulandığı yer ekstremitenin gerileceği yönü belirler; ayağın bir yanına yapılan basınç, o yönde bir ekstensiyona yol açar. Bu etkiye *mıknatıs reaksiyonu* denir. Bu, hayvanın o tarafa düşmesini engellemeye yardım eder.



Şekil 54-12 Bir fleksör refleks miyogramı. Vücudun karşı tarafındaki daha kuvvetli bir fleksör refleksden kaynaklanan bir baskılayıcı uyarının oluşturduğu zıt inhibisyon gösterilmektedir.

Omuriliğin “Doğrulma” Refleksleri. Spinal bir hayvan bir tarafına yatırıldığında, ayağa kalkmaya yönelik düzensiz hareketler yapar. Buna, *omuriliğin doğrulma refleksi* denir. Böyle bir refleks, duruşla ilgili nispeten karmaşık bazı reflekslerin omurilikte bütünleştirildiğini göstermektedir. Gerçekten, omuriliği ön bacaklar ile arka bacakların inervasyon düzeyleri arasındaki toraks seviyesinden kesilmiş ve iyileşmiş bir hayvan, yatar durumdan doğrulabilir ve hatta ön bacaklara ilaveten arka bacaklarını kullanarak yürüebilir. Omuriliği toraks bölgesinden benzer şekilde kesilmiş bir oposumda arka bacakların yürüme hareketi, normal oposumunkinden güçlükle ayırt edilir - ancak arka bacakların yürüme hareketleri ön bacakların hareketiyle eşzamanlı değildir.

Adım Atma ve Yürüme Hareketleri

Tek Bir Ekstremitenin Ritmik Adım Atma Hareketleri. Spinal hayvanın ekstremitelerinde sıklıkla ritmik adım atma hareketleri görülür. Gerçekten, omuriliğin lomber bölümü, diğer omurilik kısımlarından ayrıldığında ve iki ekstremita ile omuriliğin iki tarafı arasındaki nöron bağlantılarını engellemek için omuriliğin merkezine kadar inen uzunlamasına bir kesi yapıldığında bile her bir arka ekstremita hala adım atma görevini yerine getirebilir. Bacağın öne fleksiyonunu bir saniye kadar sonra arkaya ekstansiyonu izler. Sonra yeniden fleksiyon olur ve döngü ardarda tekrarlanır.

Fleksör ve ekstensör kaslar arasındaki bu öne ve arkaya osilasyonlar, duysal sinirler kesildikten sonra bile devam edebilir. Agonist ve antagonist kasları kontrol eden nöronlar arasındaki osilasyonun, omuriliğin kendi matriksindeki karşılıklı zıt inhibisyon devrelerinin sonucu olduğu sanılmaktadır.

Ayak tabanlarından ve eklemlerin etrafındaki durum reseptörlerinden gelen duysal sinyaller ayak basıncını ve bir yüzey üzerinde yürüme sırasında adımların hızını kontrol etmede önemli rol oynarlar. Gerçekte, adım atmayı kontrol eden omurilik mekanizması daha da karmaşık olabilir. Örneğin, ayak öne doğru itildiği sırada, ayakucu bir engelle karşılaşır, öne doğru hamle geçici olarak durur; fakat sonra, hızlı ayak daha yükseğe kaldırılarak öne doğru uzatılıp engelin üzerinden aşılır. Bu duruma *tökezleme refleksi* denir. Böylece, omurilik zeki bir yürüme denetleyicisi gibi çalışmaktadır.

Karşıt Ekstremitelerin Zıt Adım Atma Hareketi. Eğer lomber omurilik bölgesi merkezinden aşağıya doğru ayrılmamışsa, bir bacak öne doğru adım atma hareketi yaparken, karşı bacakta genellikle geriye doğru adım atma hareketi görülür. Bu hareket iki bacak arasındaki zıt inervasyonla sağlanmaktadır.

Dört Ekstremitenin Tamamının Çapraz Adım Atma Hareketi - “Yerinde Sayma” Refleksi. İyileşmiş spinal bir hayvan (omuriliği ön ayak bölgesinin üstündeki bir boyun düzeyinden spinal kesili), eğer yerden yukarı

kaldırılır ve bacakları aşağıya sarkıtılırsa, ekstremitelerin gerilmesi bazen dört bacağın tamamını da katıldığı adım atma reflekslerini doğurur. Genel olarak, adım atma hareketi, ön ve arka bacaklar arasında çapraz olarak ortaya çıkar. Bu çapraz cevap, bu kez ön ayaklar ile arka ayaklar arasındaki tüm omurilik boyunca aşağı ve yukarı doğru meydana gelen zıt baskılamanın başka bir görünümüdür. Böyle bir yürüme şekline, *yerinde sayma refleksi* adı verilmektedir.

Dörtnala Koşma Refleksi. Spinal hayvanda bazen ortaya çıkan diğer bir refleks tipi de dörtnala koşma refleksidir. Burada her iki ön ekstremita birlikte arkaya doğru hareket ederken, her iki arka ekstremita de öne doğru gider. Dörtnala koşma refleksi, vücudun iki tarafındaki ekstremitelere aynı anda ve tamamen eşit şiddette gerim veya basınç uyarını verildiğinde çok sık meydana gelir; eşit olmayan uyarı çapraz yürüme refleksini ortaya çıkarır. Bu, yürüme ve dörtnala koşmanın normal biçimlerine uygundur; çünkü yürümeye her seferinde sadece bir ön ekstremita ile bir arka ekstremita uyarılır ve bu sürekli yürümeyi sağlar. Tam tersine, hayvan dörtnala giderken yere çarptığında her iki taraftaki ön ve arka ekstremiteler yaklaşık eşit olarak uyarılırlar; bu dörtnala koşmaya yatkınlığı daha da artırır ve böylece bu hareket şekli devam eder.

Kaşınma Refleksi

Bazı hayvanlardaki özellikle önemli bir omurilik refleksi de, *kaşınma veya gıdıklanma duyusuyla* başlayan kaşınma refleksidir. Bu refleks iki işlev içermektedir: (1) Pençenin, vücut yüzeyindeki tahriş noktasını tam olarak bulmasını sağlayan bir *pozisyon duyusu* ve bir (2) *ileri-geri kaşınma hareketi*.

Kaşınma refleksini *pozisyon duyusu* çok gelişmiş bir işlevidir. Öyle ki, spinal hayvan, omuzuna doğru yürüyen bir pirenin yerini arka pençesiyle bulabilir. Üstelik pençeyi yürüyen pirenin tam üzerine getirmek için, ekstremitadaki 19 farklı kasın hassas bir biçimde, eşzamanlı olarak kasılması gerekir. Refleksi daha da kompleks duruma getiren bir olay da pire orta çizgiden karşıya geçtiği zaman, ilk pençenin kaşınma hareketinin durması ve karşı taraftaki pençenin ileri geri hareketlere başlayarak, sonunda pireyi bulmasıdır.

İlerlerken gerçekleştirilen adım atma hareketine benzer şekilde, *ileri-geri hareket* de osilasyonu sağlayacak zıt inervasyon devrelerini gerektirir.

Kas Spazmına Neden Olan Omurilik Refleksleri

İnsanda bölgesel kas spazmları sık görülür. Tümünde olmasa bile bölgesel spazmların çoğunda neden bölgesel ağrıdır.

Kırılan Bir Kemikten Kaynaklanan Kas Spazmı. Kırılan kemiklerin çevresindeki kaslarda görülen spazm, klinik bakımdan önemli bir spazm tipidir. Bunun nedeni, kırılan kemiğin kenarlarından başlayan ağrı impulslarının, kırık alanını çevreleyen kaslarda yarattığı güçlü ve tonik kasılma-

lardır. Kemiğin kırık uçlarına lokal bir anestetik enjeksiyonu ağrıyı ortadan kaldırır ve spazmı çözer; eter anestezisi gibi vücudun tamamına uygulanan derin bir genel anestezi de spazmı önlemektedir. Kemiğin iki ucunu eski uygun durumuna getirirken, kas spazmını yeteri kadar giderebilmek için çoğu kez bu anestezi işlemlerinden birini uygulamak gerekir.

Peritonitte Karın Kaslarının Spazmı. Omurilik reflekslerinin neden olduğu diğer bir tip bölgesel spazm da, peritonitte, pariyetal peritonun iritasyonundan doğan abdominal spazmdır. Burada da, peritonitin neden olduğu ağrının giderilmesi, spastik kasın gevşemesini sağlar. Hemen hemen aynı tip spazm sıklıkla cerrahi girişimler sırasında da görülür; örneğin pariyetal peritondan doğan ağrı impulsları, abdominal kasların aşırı kasılmasına neden olur ve bazen, bağırsakların insizyon yerinden dışarı çıkmasına yol açar. Bu nedenle karın içi ameliyatlarında genellikle derin anestezi gerekir.

Kas Krampları. Bölgesel spazmın bir başka çeşidi de tipik kas krampidir. Elektromiyografik çalışmalar en azından bazı kas kramplarının şu şekilde ortaya çıktığını göstermiştir: Şiddetli soğuk, kan akımının kesilmesi veya aşırı egzersiz gibi lokal irite edici herhangi bir faktör veya kastaki metabolik bir anomali, kastan omuriliğe taşınan ve sonrasında geribildirim kas kasılması şeklinde reflekse neden olan ağrı ya da başka tipte duysal impulsları doğurabilir. Kasılmanın aynı duysal reseptörleri daha fazla uyardığına inanılır. Bu da omuriliğin, kasılma şiddetini artırmasına yol açar. Böylece bir pozitif geribildirim gelişerek, başlangıçtaki hafif iritasyon gitikçe daha fazla kasılmaya neden olur ve nihayet tam bir kas krampi görülür.

Omurilikteki Otonom Refleksler

Omurilikte, çoğu diğer bölümlerde tartışılmış olan çok çeşitli segmenter otonom refleksler bütünleştirilmiştir. Bunlar kısaca, (1) deride bölgesel ısı değişikliklerinden dolayı damar tonusundaki değişimler (Bk. Bölüm 73); (2) vücut yüzeyinin bölgesel olarak ısınmasına bağlı terleme (Bk. Bölüm 73); (3) bağırsağın bazı motor fonksiyonlarını kontrol eden intestinointestinal refleksler (Bk. Bölüm 62); (4) peritonun iritasyonuna yanıt olarak gastrointestinal hareketleri inhibe eden peritoneointestinal refleksler (Bk. Bölüm 66); ve (5) dolu mesanenin (Bk. Bölüm 31) veya kolonun (Bk. Bölüm 63) boşalmasını sağlayan reflekslerdir. Ayrıca, tüm segmenter refleksler, birazdan tanımlanacak olan *kütle refleksi* şeklinde bazen eşzamanlı olarak ortaya çıkabilir.

Kütle Refleksi. Spinal bir hayvan veya insanda, omurilik bazen ansızın aşırı şekilde aktif duruma gelir ve omuriliğin büyük bölümünde şiddetli deşarjlar oluşur. Genelde bunu doğuran uyarıcı, deriye uygulanan kuvvetli bir ağrı uyarıcı veya mesane ya da bağırsak gibi içi boş bir organın aşırı dolmasıdır. Uyarıcının çeşidine bağlı olmaksızın, ortaya çıkan refleks *kütle refleksi* olarak adlandırılmakta ve bu yanıtın oluşumuna omuriliğin büyük bir bölümü ve hatta bütün omurilik katılmaktadır. Etkileri şöyle sıralanabilir: (1) vücudun iskelet kaslarının büyük bir bölümü kuvvetli bir fleksör spazma uğrar; (2) kolon ve mesane çoğunlukla boşalır; (3) arter basıncı çoğu kez en yüksek değerlere yükselir; bazen

sistol basıncı 200 mmHg'nin üzerine çıkar; ve (4) vücudun büyük bir bölümünde yoğun bir terleme görülür.

Bu refleks dakikalarca sürdüğü için olasılıkla, omurilikte geniş alanları uyaran çok sayıda yansıyan devrenin aynı anda aktivasyonu sonucu olmaktadır. Bu mekanizma, yine yansımali devrelerin yer aldığı fakat omurilik yerine beyinde meydana gelen epileptik nöbetlerin mekanizmasına benzemektedir.

Omurilik Kesisi ve Spinal Şok

Omurilik aniden üst boyun seviyesinden kesildiğinde, ilk olarak refleksler dahil tüm omurilik fonksiyonları tamamen tam bir sessizlik düzeyinde baskılanır; bu tepkiye *spinal şok* denir. Bunun sebebi, omurilik nöronlarındaki normal aktivitenin büyük ölçüde yüksek merkezlerden, özellikle retikülospinal, vestibulospinal ve kortikospinal yollardan omuriliğe giren sinir liflerinin deşarjlarıyla oluşan sürekli tonik eksitasyona bağlı olmasıdır.

Spinal şoktan sonra, birkaç saat ile birkaç hafta içerisinde spinal nöronlar uyarılabilirliklerini yavaş yavaş yeniden kazanırlar. Bu, sinir sisteminin her yerindeki nöronların doğal bir özelliği gibi görünmektedir. Başka bir deyişle, kolaylaştırıcı uyarıcı kaynaklarını kaybeden nöronlar kendi doğal uyarılabilirlik derecelerini arttırarak kaybettiklerini en azından kısmen karşılamaya çalışırlar. Primat olmayan hayvanların çoğunda omurilik merkezlerinin duyarlılığı genelde birkaç saat ya da bir günlük bir süre içinde normale döner; fakat insanda bu dönüş sıklıkla birkaç hafta gecikir ve bazen asla tam olmaz. Diğer taraftan bazen iyileşme aşırı olup, omurilik fonksiyonlarının bir kısmı ya da tamamında aşırı uyarılabilirlik meydana gelir.

Spinal şok sırasında ya da sonrasında, özellikle etkilenen bazı spinal işlevler şöyle sıralanabilir:

1. Spinal şokun başlangıcında, arteriyel kan basıncı hemen ve aşırı miktarda düşer - bazen 40 mmHg'ya kadar iner - bu sempatik aktivitenin neredeyse ortadan kalkma derecesinde engellendiğini gösterir. Basıncı, genellikle insanda bile birkaç gün içinde normale geri döner.
2. Omurilikte bütünleştirilen tüm iskelet kas refleksleri, şokun başlangıç dönemlerinde bloklanır. Aşağı sınıf hayvanlarda, bu reflekslerin normale geri dönmesi için birkaç saatten birkaç güne kadar bir süreye ihtiyaç olabilir. İnsanda ise bu süre genelde 2 hafta ile birkaç ay kadardır. Bazen, hem hayvanlarda hem de insanlarda, bazı refleksler giderek aşırı duyarlı hale gelir; özellikle, beyin ile omurilik arasında birkaç uyarıcı yol sağlam bırakılıp omuriliğin kalanı kesildiği zaman bu durum ortaya çıkar. İlk olarak gerim refleksleri geri döner; sonra bunları kademeli olarak daha kompleks şu refleksler izler: fleksör refleksler, postürel antigravite refleksleri ve adım atma reflekslerinin kalıntıları.
3. Mesane ve kolonun boşalmasını kontrol eden sakral refleksler, insanda omurilik kesildikten sonra ilk birkaç hafta için baskılanır, fakat daha sonra bu refleksler de geri döner. Bu etkiler Bölüm 31 ve 66'da tartışılmaktadır.

Kaynaklar

- Alvarez FJ, Fyffe RE: The continuing case for the Renshaw cell, *J Physiol* 584:31, 2007.
- Buffelli M, Busetto G, Bidoia C, et al: Activity-dependent synaptic competition at mammalian neuromuscular junctions, *News Physiol Sci* 19:85, 2004.
- Dietz V, Sinkjaer T: Spastic movement disorder: impaired reflex function and altered muscle mechanics, *Lancet Neurol* 6:725, 2007.
- Dietz V: Proprioception and locomotor disorders, *Nat Rev Neurosci* 3:781, 2002.
- Duysens J, Clarac F, Cruse H: Load-regulating mechanisms in gait and posture: comparative aspects, *Physiol Rev* 80:83, 2000.
- Frigon A: Reconfiguration of the spinal interneuronal network during locomotion in vertebrates, *J Neurophysiol* 101:2201, 2009.
- Glover JC: Development of specific connectivity between premotor neurons and motoneurons in the brain stem and spinal cord, *Physiol Rev* 80:615, 2000.
- Goulding M: Circuits controlling vertebrate locomotion: moving in a new direction, *Nat Rev Neurosci* 10:507, 2009.
- Grillner S: The motor infrastructure: from ion channels to neuronal networks, *Nat Rev Neurosci* 4:573, 2003.
- Grillner S: Muscle twitches during sleep shape the precise muscles of the withdrawal reflex, *Trends Neurosci* 27:169, 2004.
- Heckman CJ, Hyngstrom AS, Johnson MD: Active properties of motoneurone dendrites: diffuse descending neuromodulation, focused local inhibition, *J Physiol* 586:1225, 2008.
- Ivanenko YP, Poppele RE, Lacquaniti F: Distributed neural networks for controlling human locomotion: lessons from normal and SCI subjects, *Brain Res Bull* 78:13, 2009.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of Neural Science*, ed 4, New York, 2000, McGraw-Hill.
- Kiehn O: Locomotor circuits in the mammalian spinal cord, *Annu Rev Neurosci* 29:279, 2006.
- Marchand-Pauvert V, Iglesias C: Properties of human spinal interneurons: normal and dystonic control, *J Physiol* 586:1247, 2008.
- Marder E, Goaillard JM: Variability, compensation and homeostasis in neuron and network function, *Nat Rev Neurosci* 7:563, 2006.
- Pearson KG: Generating the walking gait: role of sensory feedback, *Prog Brain Res* 143:123, 2004.
- Rekling JC, Funk GD, Bayliss DA, et al: Synaptic control of motoneuronal excitability, *Physiol Rev* 80:767, 2000.
- Rossignol S, Barrière G, Alluin O, et al: Re-expression of locomotor function after partial spinal cord injury, *Physiology (Bethesda)* 24:127, 2009.
- Rossignol S, Barrière G, Frigon A, et al: Plasticity of locomotor sensorimotor interactions after peripheral and/or spinal lesions, *Brain Res Rev* 57:228, 2008.

Motor İşlevin Korteks ve Beyin Sapı Tarafından Kontrolü



Beyin korteksi tarafından başlatılan istemli hareketlerin çoğu omurilik, beyin sapı, bazal gangliyonlar ve beyincik gibi daha alt beyin alanlarında bulunan işlev kalıplarını korteks uyardığı

zaman gerçekleşir.

Ancak az sayıda hareket tipi için korteks, yolu üzerindeki bazı motor merkezleri atlayıp omuriliğin ön motor nöronlarına doğrudan ulaşan bir yola da sahiptir. Bu, özellikle ellerin ve parmakların ince ve ustalıkla hareketleri için geçerlidir. İstemli motor işlevin bu genel sentezini sağlayan omurilik ve beyin farklı motor alanları arasındaki karşılıklı etkileşim, bu bölüm ve 56. Bölüm'de açıklanmaktadır.

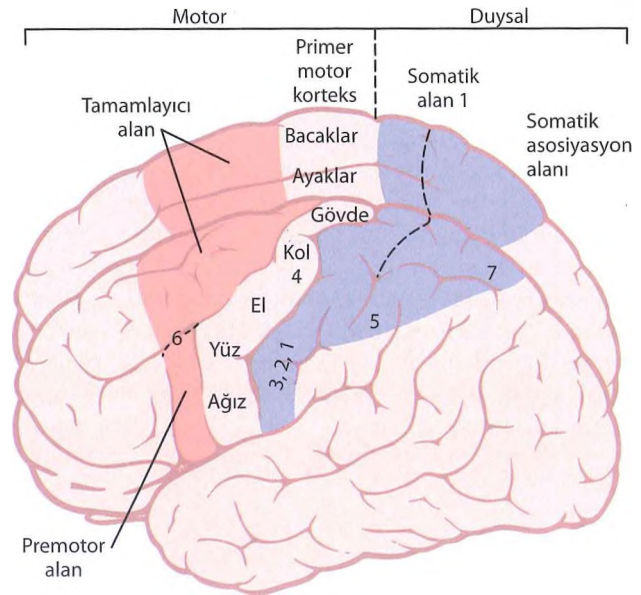
Motor Korteks ve Kortikospinal Yol

Şekil 55-1 beyin korteksinin işlevsel alanlarını göstermektedir. Santral sulkusun önünde, frontal lobların yaklaşık olarak arka üçte birini kaplayan alan *motor korteks*dir. Santral sulkusun arkasındaki alan, motor aktivitelerin kontrolü için birçok sinyali motor kortekse ileten ve önceki bölümlerde ayrıntılı bir şekilde tartışılan *somatik duysal korteks*dir.

Motor korteks, kendi içinde herbiri vücudun özgül motor işlevleri ve kas gruplarının topografik temsilini içeren 3 alt alana ayrılır: (1) *Primer motor korteks*, (2) *Premotor alan* ve (3) *Tamamlayıcı motor alan*.

Primer Motor Korteks

Primer motor korteks, Şekil 55-1'de görüldüğü gibi, santral sulkusun önünde frontal lobun ilk kıvrımında uzanmaktadır. Lateral olarak sylvian yarıkta başlar; yukarıda beyin en üst kısımlarına yayılır ve sonra longitudinal yarık içindeki derinliğe dalar. (Bu alan, Şekil 47-5'de gösterildiği gibi beyin korteksi alanlarının Brodmann sınıflandırmasındaki alan 4'ün karşılığıdır).



Şekil 55-1 Beyin korteksinin motor ve somatik duysal alanları. 4, 5, 6 ve 7 sayıları Bölüm 47'de açıklandığı gibi Brodmann'ın korteks alanlarıdır.

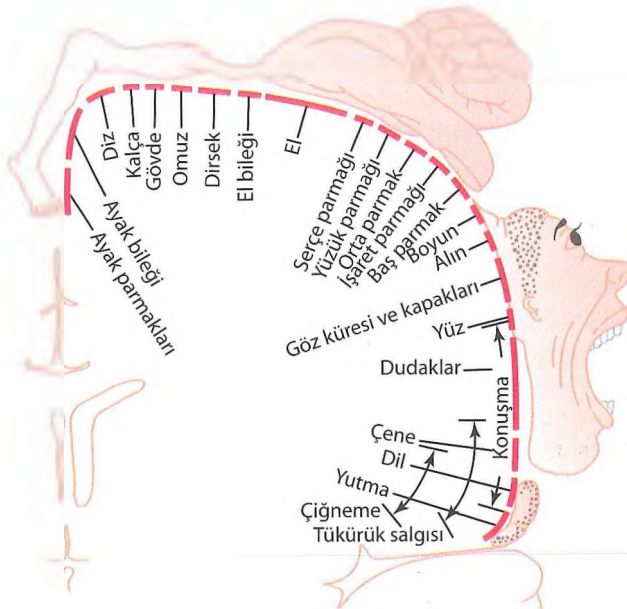
Şekil 55-1, primer motor kortekste bedenin farklı kas alanlarının yaklaşık topografik temsili göstermektedir; silviyan yarığa yakın bölgede ağız ve dudaklar bulunur; primer motor korteksin orta bölümünde kol ve ellerin alanları vardır; longitudinal fissüre yakın bölgede bulunan bacak ve ayakların alanları, gövde, beyin apeksine yakındır. Bu topografik organizasyon çok daha şematik olarak Penfield ve Rasmussen tarafından haritalandırılarak Şekil 55-2'de gösterildiği gibi farklı kas alanlarının temsil edilme derecelerini göstermektedir. Bu harita, beyin cerrahisi ameliyatı geçiren insanlarda motor korteksin farklı alanlarının elektriksel olarak uyarılmasıyla elde edilmiştir. Tüm primer motor korteksin yarısından fazlasının el ve konuşma kaslarının kontrolü ile ilgili olduğuna dikkat ediniz. Bu el ve konuşma motor alanlarına verilen nokta uyarılar nadiren tek bir kasın kasılmasına sebep olur. Fakat uyarılma sıklıkla bir kas grubunu kapsar. Bunu başka bir şekilde ifade etmek gerekirse, tek bir motor korteks nöronunun uyarılması tek bir özel kası uyarmak yerine sıklıkla özel bir hareketi uyarır. Bunu yapmak için,

uyaran farklı kasları bir “kalıp” doğrultusunda uyarır; bu kasların herbiri kendi hareket yönü ve kas gücü ile hareket kalıbına katkıda bulunur.

Premotor Alan

Şekil 55-1’de de görüldüğü gibi premotor alan primer motor korteksin hemen önünde yer alır. Öne 1-3 cm, aşağıya sylvian yarığın içine ve yukarıya longitudinal yarığa uzanır; işlevleri premotor alana benzeyen tamamlayıcı motor alana dayanır. Premotor korteksin topografik organizasyonu kabaca primer motor kortekste ki gibidir. Yanda ağız ve yüz alanları, sonra yukarıya doğru el, kol, gövde ve bacak alanları bulunur.

Premotor alandan doğan sinir sinyalleri primer motor kortekste oluşturulan ayrı kalıplardan çok hareketin daha karmaşık “kalıpları”na neden olur. Örneğin yapılacak iş, omuz ve kollara biçim verdirerek ellerin özgül bir görevi yapacak şekilde yönlendirilmesi olabilir. Premotor alanın en ön bölümü bu sonuçları elde etmek için önce yapılacak tüm kas hareketinin “motor bir şablonunu” oluşturur. Sonra arka premotor korteks bu düşünülen şablonu gerçekleştirmek için gereken kas aktivitesinin her ardışık kalıbını uyarır. Premotor korteksin bu arka kısmı sinyallerini özgül kasları uyarmak için ya doğrudan primer motor kortekse ya da, sıklıkla, bazal gangliyonlar ve talamus yoluyla geriye primer motor kortekse gönderir.



Şekil 55-2 Vücuttaki farklı kasların motor kortekste temsil dereceleri (Penfield ve Rasmussen’den: *The Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function*. New York. Hafner, 1968.)

“Ayna nöronları” denen özel bir nöron sınıfı, kişi özel bir motor işi yaparken veya başkaları tarafından yapılan aynı işi gözlerken aktif hale gelir. Yani, gözlemci özel motor işi yapıyormuş gibi düşündüğünden bu nöronların aktivitesi diğer kişinin davranışının “aynasıdır”. Premotor korteks ve parietal korteksin alt kısmına (belki de beynin diğer bölgelerinde) yerleşmiş olan ayna nöronlar ilk defa maymunlarda keşfedilmiştir. Bununla birlikte beyin görüntüleme çalışmaları bu nöronların insanlarda da bulunduğunu ve maymunlarda gözlenen işlevlerin aynı-sını-görülen ya da işitilen hareketlerin duysal temsili, bu hareketlerin motor temsiline dönüştürme-yapabileceğini göstermektedir. Birçok nörofizyolog ayna nöronlarının diğer insanların hareketlerini anlamada ve taklit yoluyla yeni becerileri öğrenmede önemli olabileceğine inanmaktadır. Böylece premotor korteks, bazal gangliyonlar, talamus ve primer motor korteks, vücutta eşgüdümle kas aktivitesini düzenleyen karmaşık bir genel sistem oluştururlar.

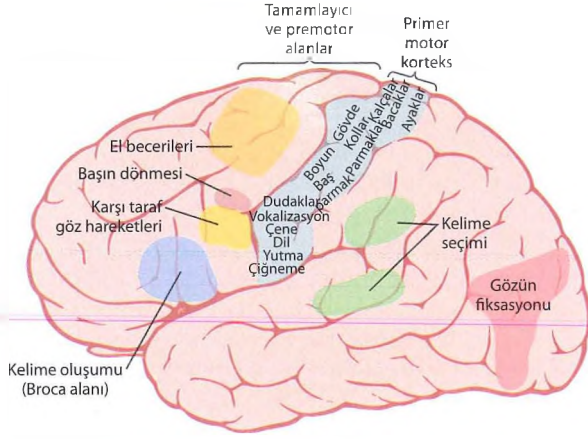
Tamamlayıcı Motor Alan

Tamamlayıcı motor alan, motor işlevin kontrolünde ayrı bir topografik organizasyona sahiptir. Premotor alanın hemen üzerinde ve esas olarak longitudinal fissürde yer alır; fakat üst frontal korteksin üzerine birkaç santimetre uzanır. Bu alanın uyarılması ile elde edilen kasılmalar sıklıkla tek taraflı değil çift taraflıdır. Örneğin, uyarılma sıklıkla her iki elin eşzamanlı olarak kavrama hareketine yol açar; bu hareketler belki de tırmanma için gerekli olan el işlevlerinin kalıntılarıdır. Genel olarak bu alan premotor alan ile uyum içinde işlev görerek tüm vücuttaki davranışsal hareketleri sağlamak için, vücudun farklı bölgelerinin sabitleme hareketleri, baş ve gözlerin pozisyona bağlı hareketleri gibi hareketleri sağlar; el ve kolların primer motor korteks ve premotor alanla sağlanan hassas motor kontrolü için uygun zemini sağlar.

İnsan Motor Korteksinde Motor Kontrolün Bazı Özelleşmiş Alanları

Şekil 55-3’te görüldüğü gibi, insan beyin korteksinde bulunan yüksek derecede özelleşmiş birkaç motor bölge, özgül motor işlevleri kontrol etmektedir. Bu bölgeler, ya elektiriksel uyarma ile veya özgül korteks alanlarında tahrip edici lezyonlar olduğu zaman ortaya çıkan motor işlev kaybı farkedilerek belirlenmiştir. Bunlardan çok önemli olan birkaç tanesi aşağıdadır:

Broca Alanı ve Konuşma. Şekil 55-3 sylvian fisürün hemen üstünde, primer motor korteksin önünde uzanan ve “kelime oluşumu” diye belirtilen bir premotor alanı göstermektedir. Bu bölgeye Broca alanı denir. Bu bölgenin hasara uğraması kişinin ses çıkarmasını önlemez; fakat uyumsuz sözler veya araya “evet”, “hayır” gibi kelimeler dışında kelimeleri tam olarak söylemesi imkansız hale gelir. Bununla yakın ilişkili bir kortikal alan, uygun solunum işlevi sağlayarak, konuşma sırasında ağız ve dil hareketleri ile ses tellerinin solunumla aktivasyonunun



Şekil 55-3 Vücuttaki farklı kasların motor kortekste temsili ve özgül motor hareketlerden sorumlu olan diğer korteks alanlarının bulunduğu yerler.

eşzamanlılığını sağlar. Bu yüzden konuşmayla ilgili premotor sinirsel aktiviteler oldukça karmaşıktır.

“İstemli” Göz Hareketi Alanı. Premotor bölgede, Broca alanının hemen üstü, göz hareketlerini kontrol eden bir bölgedir. Bu alandaki hasar kişinin gözlerini farklı cisimlere doğru *istemli* olarak çevirmesini önler. Bunun yerine, gözler Bölüm 51’de açıklandığı gibi oksipital görme korteksinden gelen sinyallerin etkisiyle özgül cisimlere kilitlenmeye eğilimlidir. Bu frontal alan göz kapaklarının göz kırpmaya gibi hareketlerini de kontrol eder.

Baş Çevirme Alanı. Motor asosiyasyon alanlarının biraz üstündedir ve elektriksel uyarılması başın çevrilmesine yol açar. Göz hareket alanıyla yakın ilişki içinde olan bu alanı başın farklı cisimlere doğru çevrilmesiyle ilgilidir.

El Becerileri Alanı. Primer motor korteksin el ve parmaklarla ilgili bölgesinin hemen önündeki premotor alanda, “el becerileri” ile ilgili önemli bir bölge bulunur. Tümörler ya da diğer lezyonlar bu alanda tahribata yol açınca, el hareketleri eşgüdümsüz ve amaçsız hale gelir. Bu duruma *motor apraksi* denir.

Sinyallerin Motor Korteksten Kaslara Taşınması

Motor sinyaller korteksten omuriliğe doğrudan *kortikospinal yolla*; dolaylı olarak ise *bazal gangliyonlar*, *serebellum* ve çeşitli *beyin sapı çekirdeklerinin* işe karıştığı birçok ikinci dereceden yol aracılığıyla taşınır. Genel olarak doğrudan yollar, özellikle kol ve bacakların uç bölümlerinin, bilhassa el ve parmakların ayrı ve ayrıntılı hareketleriyle ilgilidir.

Kortikospinal (Piramidal) Yol

Şekil 55-4’te görüldüğü gibi motor korteksten çıkan en önemli yol *piramidal yol* da denen *kortikospinal yoldur*. Kortikospinal yolun yüzde 30’u primer motor korteksten, yüzde 30’u premotor ve tamamlayıcı motor alanlardan ve yüzde 40’ı da santral sulkusun arkasındaki somatik duysal alanlardan köken almaktadır.

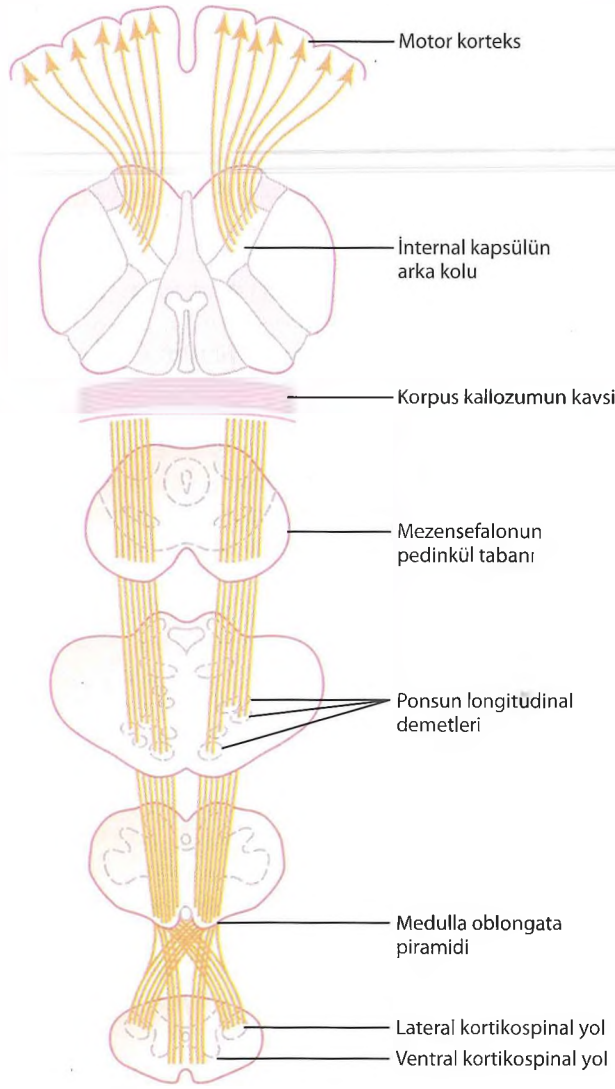
Kortikospinal yol korteksten ayrıldıktan sonra internal kapsülün arka kolundan (bazal gangliyonların putamen ile nukleus kaudatus çekirdekleri arasında) geçer ve sonra aşağıya inerek *medulla piramitlerini* oluşturur. Piramidal liflerin büyük çoğunluğu karşı tarafa geçer ve omuriliğin *yan kortikospinal yolları* içinde aşağı iner, son olarak başlıca omurilik gri maddesinin geçiş bölgelerindeki aronronları üzerinde sonlanır; az bir kısmı arka boynuzdaki duysal aradurak nöronlarında ve çok az bir kısmı da doğrudan kas kasılmasına neden olan ön motor nöronlar üzerinde sonlanır.

Liflerin az bir kısmı omurilikte karşı tarafa geçmeden aynı tarafta omuriliğin *ventral kortikospinal yollarıyla* aşağıya iner. Ancak bu liflerin birçoğu ya boyun ya da üst toraks bölgesinde omuriliğin karşı tarafına geçer. Bu lifler olasılıkla postürle ilgili iki taraflı hareketlerin tamamlayıcı motor alan tarafından kontrolüyle ilgilidir.

Piramidal yolda en çok göze çarpan lifler çap ortalaması 16 mikrometre olan kalın miyelinli lif grubudur. Bu lifler sadece primer motor kortekste bulunan ve *Betz hücreleri* de denen *dev piramidal hücrelerden* kaynaklanırlar. Betz hücreleri yaklaşık olarak 60 mikrometre çapındadır ve lifleri sinir impulslarını omuriliğe yaklaşık 70 m/sn’lik bir hızla taşırlar. Bu hız, beyinden omuriliğe iletilen herhangi bir sinyalin en hızlı ileti hızıdır. Her kortikospinal yolda yaklaşık 34.000 tane kalın Betz hücresi lifi vardır. Bir kortikospinal yoldaki liflerin toplamı 1 milyondan fazla olduğuna göre, Betz hücrelerinin lifleri bütün liflerin sadece %3’ünü temsil etmektedir. Geriye kalan %97’si ise başlıca 4 mikrometreden daha küçük çapa sahip olan liflerdir ve bunlar arka fonda bulunan tonik sinyalleri omuriliğin motor alanlarına iletirler.

Motor Korteksten Gelen Diğer Liflerin Yolları. Beynin derin alanlarına ve beyin sapına inen çok sayıda ancak genelde daha küçük olan ek lifler motor korteksten köken alır:

1. Dev Betz hücrelerinin aksonları geriye, korteksin kendisine kısa kollateraller gönderir. Betz hücreleri deşarj yaptığında bu kollaterallerin, temelde korteksin komşu bölgelerini baskıladığına, bu şekilde uyarıcı sinyalin sınırlarını “keskinleştirdiklerine” inanılmaktadır.
2. Büyük bir lif grubu motor korteksten başlayarak *nukleus kaudatus* ve *putamene* geçer. Bölüm 56’da tartışıldığı gibi, buradan esas olarak vücut duruşuna ait kas kasılmalarını kontrol etmek için çeşitli nöronlar aracılığıyla beyin sapına uzanan ek yollar çıkar.



Şekil 55-4 Kortikospinal (piramidal) yol. (Ranson ve Clark'tan değiştirilerek Anatomy of Nervous System. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1959.)

3. Orta sayıda motor lif, orta beyinde *kırmızı çekirdek*lere gelir. Bu çekirdeklerden ayrılan ek lifler *rubrospinal yolla* omuriliğe iner.
4. Orta sayıda motor lif beyin sapının *vestibüler çekirdeklerine* ve *retiküler maddesine* doğru yol değiştirir. Buradan kalkan sinyaller *vestibülospinal* ve *retikülospinal yollarla* omuriliğe, *vestibüloserebellar* ve *retiküloserebellar yollarla* da beyinciğe gider.
5. Pek çok sayıda motor lif pons çekirdeklerinde sinaps yapar. Buradan kaynaklanan *pontoserebellar* lifler, sinyalleri serebellum yarı kürelerine taşır.
6. Kollateraller *aşağı olivar çekirdeklerde* de sonlanır ve buradan çıkan sekonder *olivosebellar lifler* serebellumun birçok alanına sinyal taşır.

Böylece, bir motor aktivite oluşturmak üzere omuriliğe bir sinyal iletildiği zaman, bazal gangliyonlar, beyin sapı ve serebellum da kortikospinal sistemden güçlü motor sinyaller alır.

Motor Kortekse Gelen Duyu Lifi Yolları

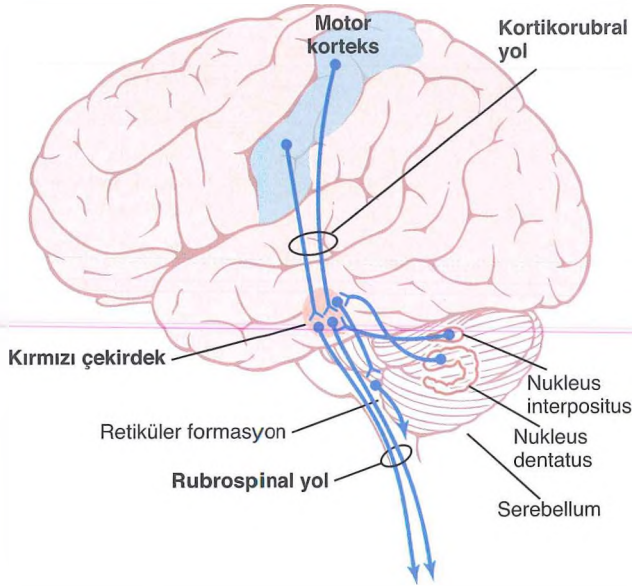
Motor korteksin işlevleri başlıca somatik duysal sistemler fakat daha az olarak da işitme ve görme gibi diğer duysal sistemleri tarafından kontrol edilir. Bu kaynaklardan duysal bilgi gelir gelmez motor korteks, motor faaliyetin uygun akışını başlatmak için serebellum ve bazal gangliyonlar ile işbirliği yapar. Motor kortekse gelen lif yollarının daha önemli olanları aşağıda sıralanmıştır:

1. Serebral korteksin komşu bölgelerinden, özellikle (a) parietal korteksin somatik duysal alanlarından, (b) motor korteksin önündeki frontal kortekse komşu alanlardan, (c) işitme ve görme kortekslerinden gelen subkortikal lifler.
2. Karşı beyin yarımküresinden korpus kallosum yoluyla gelen subkortikal lifler. Bu lifler, beyin iki tarafında birbirinin karşılığı olan korteks alanlarını bağlar.
3. Doğrudan talamusun ventrobazal kompleksinden kortekse ulaşan somatik duysal lifler. Bunlar, başlıca derinin dokunma sinyalleriyle, kas ve eklem sinyallerini vücudun periferinden taşır.
4. Serebellum ile bazal gangliyonlardan gelen sinyallerin de ulaştığı, talamusun ventrolateral ve ventroanterior çekirdeklerinden gelen yollar. Bu yollar motor korteks, bazal gangliyon ve serebellumun motor kontrol işlevleri arasındaki koordinasyonu sağlamak için gerekli olan sinyalleri taşırlar.
5. Talamusun intralaminar çekirdeklerinden gelen lifler. Bu lifler, beyin korteksinin diğer bölgelerinin çoğunda da olduğu gibi, motor korteksin genel uyarılabilirlik düzeyini kontrol ederler.

Kırmızı Çekirdek Kortikal Sinyalleri Omuriliğe İleten Alternatif Bir Yol Olarak Görev Yapar

Mezensefalonda bulunan *kırmızı çekirdek* kortikospinal yol ile yakın ilişki içinde görev yapar. Şekil 55-5'te görüldüğü gibi, bu çekirdek *kortikorubral yol* aracılığıyla primer motor korteksten çok sayıda doğrudan lif aldığı gibi, kortikospinal yolun mezensefalondan geçerken dallanan liflerini de alır. Bu lifler, kırmızı çekirdeğin alt kısmında bulunan ve motor kortekste Betz hücrelerine benzeyen büyük nöronları içeren *magnoselüler bölümde* sinaps yaparlar. Bu büyük nöronlar alt beyin sapında karşı tarafa geçer ve omuriliğin yan kolonlarında kortikospinal yola hemen komşu ve önünde bir rota izleyen *rubrospinal yolu* oluştururlar.

Rubrospinal liflerin çoğunluğu kortikospinal liflerle birlikte gri maddenin orta bölgelerindeki aranöronlar üzerinde sonlanırken, bir bölümü bazı kortikospinal liflerle birlikte doğrudan ön motor nöronlar üzerinde sonlanırlar. Kırmızı çekirdek, motor korteks ve serebellum arasındaki bağlantıya benzer şekilde serebellum ile yakın ilişkidir.



Şekil 55-5 Motor kontrolde kortikorubrospinal yol ve serebellumla ilişkisi.

Kortikorubrospinal Sistemin İşlevi. Kırmızı çekirdeğin magnoselüler kısmında motor kortekste olduğu gibi vücut kaslarının hepsi somatografik olarak temsil edilir. Bu yüzden kırmızı çekirdeğin bu bölümünde bir noktanın uyarılması ya tek bir kasın ya da küçük bir kas grubunun kasılmasına yol açar. Ancak farklı kasların temsilindeki hassaslık motor kortekste olduğundan çok daha az gelişmiştir. Bu durum özellikle nispeten daha küçük kırmızı çekirdeğe sahip olan insanlarda geçerlidir.

Kortikorubrospinal yol, nisbeten farklı sinyalleri motor korteksten omuriliğe ileten yardımcı bir yol olarak görev yapar. Kortikorubrospinal yola hasar vermeden kortikospinal lifler tahrip edildiğinde, el ve parmakların hassas kontrolü için gerekli hareketler hariç, farklı hareketler yine de yapılabilir. Kortikorubrospinal yol da kesildiğinde yapılamayan bilek hareketleri yapılabilir.

Bu nedenle, kırmızı çekirdekten omuriliğe giden yol kortikospinal sistemle ilişkilidir. Ayrıca rubrospinal yol kortikospinal yol boyunca omuriliğin yan kolonlarında uzanarak, ekstremitelerin daha uç kaslarını kontrol eden motor nöron ve aranöronlarda sonlanır. Bu nedenle kortikospinal ve rubrospinal yolun ikisine birlikte omuriliğin *yan motor sistemi* denir. Bunun aksine, vestibüloretikülospinal sistem omuriliğin temel olarak medyalinde bulunur ve bu bölümde daha sonra tartışıldığı gibi omuriliğin *medyal motor sistemi* olarak adlandırılır.

“Ekstrapiramidal” Sistem

Ekstrapiramidal motor sistem terimi, motor kontrole katkıda bulunan ve doğrudan kortikospinal-piramidal sistemin bir elemanı olmayan, beyin ve beyin sapının bütün bölümlerini

belirtmek için klinikte yaygın olarak kullanılan bir terimdir. Bu sistem bazal gangliyonlar, beyin sapının retiküler formasyonu, vestibüler çekirdekler ve sıklıkla kırmızı çekirdeklerden geçen yolları içerir. Bu gruba dahil edilmiş tüm motor kontrol alanlarının farklılıkları göz önünde tutulursa, bir bütün olarak ekstrapiramidal sistemin özgül nörofizyolojik işlevlerinden söz etmek güçtür. Doğrusu, piramidal ve ekstrapiramidal sistemler arasında hareketi kontrol etmek için karşılıklı etkileşim ve yoğun bağlantılar vardır. Bu sebeple, “ekstrapiramidal” terimi fizyolojik açıdan olduğu gibi klinik bakımından da giderek daha az kullanılmaktadır.

Omuriliğin Primer Motor Korteks ve Kırmızı Çekirdek Tarafından Uyarılması

Nöronların Motor Kortekste Dikey Kolonlar Şeklinde Düzenlenmesi. Bölüm 47 ve 51’de somatik duyu korteksi ve görme korteksindeki *hücrelerin dikey kolonlar* şeklinde organize olduğu açıklanmıştı. Aynı şekilde, motor korteks hücreleri de milimetrenin kesri çapındaki dikey kolonlar halinde, herbirinde binlerce nöron olacak şekilde, organize olmuştur.

Bir ünite gibi çalışan her hücre sütunu, bazen tek bir kası, genelde ise sinerjistik bir kas grubunu uyarır. Ayrıca, her kolon neredeyse bütün beyin korteksinde olduğu gibi altı ayrı hücre tabakası içerir. Kortikospinal liflerin çıktığı piramidal hücreler korteksin yüzeyinden itibaren beşinci tabakada bulunurken, hücre sütununa sinyal girişi 2. ile 4. tabakalar boyunca olur. Altıncı tabakadan, daha çok beyin korteksinin diğer bölgeleriyle haberleşen lifler çıkar.

Her Nöron Kolonunun İşlevi. Her kolonun nöronları, kolonun çıkış cevabını tespit etmek için çeşitli giriş kaynaklarından gelen bilgileri kullanan bir entegratif işlem sistemi gibi çalışır. Buna ek olarak, her kolon aynı kasa veya sinerjistik kaslara giden çok sayıda piramidal lifi eşzamanlı olarak uyararak bir amplifikatör gibi görev yapabilir. Bu olay önemlidir; çünkü tek bir piramidal hücrenin uyarılması bir kası nadiren uyarabilir. Kas kasılmasını sağlamak için genellikle 50-100 piramidal hücrenin eşzamanlı olarak veya hızla ardarda uyarılması gerekmektedir.

Piramidal Nöronlarla İletilen Dinamik ve Statik Sinyaller. Hızlı bir başlangıç kasılmasına neden olmak için bir kasa önce güçlü bir sinyal gönderilirse daha sonra çok zayıf bir sinyal bile kasılmayı uzun süre devam ettirebilir. Kas kasılmasına neden olacak uyarı genellikle bu şekilde sağlanmaktadır. Bunu yapmak için, her hücre sütunu iki ayrı piramidal hücre topluluğunu uyarır; bunlardan birine *dinamik nöronlar* diğereine *statik nöronlar* denir. Dinamik nöronların, kasılmanın başlangıcında kısa bir süre için aşırı şekilde yüksek hızda uyarılması başlangıçtaki hızlı *güç gelişimine* neden olur. Daha sonra statik nöronlar çok daha yavaş deşarj yapar; fakat kasılma devam ettikçe kasılma *gücünün korunması* için statik nöronlar sürekli olarak bu yavaş deşarj hızını sürdürürler.

Kırmızı çekirdeğin nöronları da benzer dinamik ve statik özellikler gösterirler; fakat kırmızı çekirdekte dinamik nöronlar, primer motor kortekste ise statik nöronlar daha çoktur. Bu dağılım belki de kırmızı çekirdeğin serebellumla sıkı işbirliği içinde bulunması ve Bölüm 56'da açıklandığı gibi, serebellumun kas kasılmasının hızlı bir şekilde başlatılmasında önemli bir rol oynamasıyla yakından ilgilidir.

Motor Kortekse Gelen Somatik Duysal Geribildirim, Kas Kasılmasının Hassaslığını Kontrol Etmeye Yardım Eder

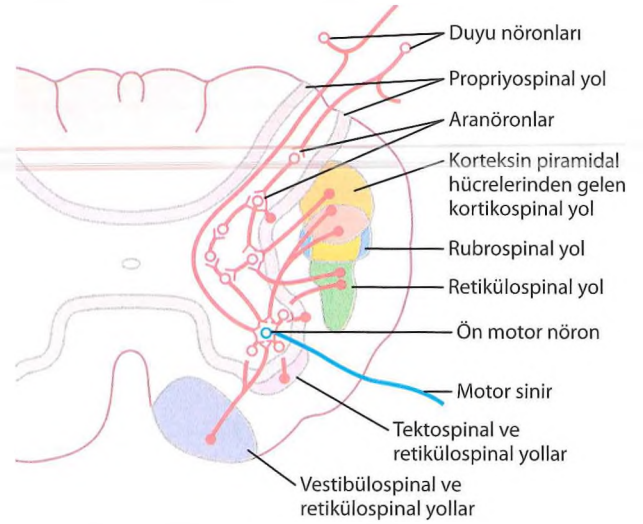
Motor korteksten gelen sinir sinyalleri bir kasta kasılmaya sebep olduğunda, vücudun uyarılan bölgesinden dönen somatik duysal sinyaller harekete neden olan motor korteks nöronlarına geri gelir. Bu somatik duysal sinyallerin çoğu (1) kas içciklerinden, (2) kas tendonlarının tendon organlarından veya (3) kasları örten derideki dokunma reseptörlerinden kaynaklanır. Somatik sinyaller sıklıkla bir pozitif geribildirimle şu şekillerde kas kasılmasının şiddetlenmesine yol açar: Kas içciklerinde, eğer içciğin fuzimotor kas lifleri büyük iskelet kası liflerinden daha fazla kasılırsa, içciklerin merkezi bölümleri gerilir ve böylece uyarılır. Bu içciklerden kalkan sinyaller motor korteksteki piramidal hücrelere büyük kas liflerinin yeterince kasılmadığını bildirir. Piramidal hücreler de kası daha fazla uyararak kasa içciklerinin kasılmasına yetişmesi için yardım ederler. Dokunma reseptörlerinde ise, elle tutulan bir cismin parmaklara baskı yapması gibi, eğer kas kasılması bir cismin deriye baskı yapmasına sebep oluyorsa, dokunma reseptörlerinden kalkan sinyaller, eğer gerekliyse kasın daha fazla uyarılmasına ve sonuçta, kas kasılmasını artırarak elin daha sıkı kavramasına sebep olur.

Spinal Motor Nöronların Uyarılması

Şekil 55-6 bir omurilik segmentinin enine kesitinde, (1) beyinden omuriliğe gelen çok sayıdaki motor ve duysal motor kontrol yolları ve (2) ön boynuz gri maddesinin ortasındaki örnek bir ön motor nöronu göstermektedir. Kortikospinal ve rubrospinal yollar lateral beyaz kolonların dorsal kısmında bulunur. Bu yollardaki lifler başlıca omurilik gri maddesinin orta bölgesindeki aranöronlar üzerinde sonlanır.

Bununla birlikte, ellerin ve parmakların temsil edildiği omuriliğin servikal bölgesindeki genişlemiş alanda hem kortikospinal hem de rubrospinal liflerin çoğu doğrudan ön motor nöronlarda sonlanır, böylece kas kasılmasını başlatmak için beyinden gelen doğrudan bir yolu oluştururlar. Bu durum el, parmak ve başparmak hareketlerinin hassas bir şekilde kontrol edilmesi için primer motor kortekste çok ileri derecede temsil edildiği gerçeğiyle uyum içindedir.

Omurilik Merkezlerinin Oluşturduğu Hareket Kalıpları. Bölüm 54'ten hatırlanacağı gibi, omurilik, duysal sinir uyarılmasına yanıt olarak özgül refleks hareket



Şekil 55-6 Farklı motor kontrol yollarının ön motor nöronlar üzerinde birleşmesi.

kalıplarına neden olabilir. Bu kalıpların çoğu, beyinden gelen sinyallerle omuriliğin ön motor nöronları uyarıldığı zaman da önemlidir. Örneğin, gerim refleksi her zaman işlevseldir ve beyinden başlatılan motor hareketlerin sönmesine yardımcı olur ve belki de en azından içciklerin intrafuzal liflerinin büyük iskelet kası liflerinden daha fazla kasıldığı durumlarda o kas kasılması için gerekli olan gücün hiç değilse bir kısmını sağlamaya yarar. Böylece kortikospinal lifler tarafından yapılan doğrudan uyarılmaya ilave olarak kasın refleks yoldan "servo-destek" mekanizmasını sağlar.

Ayrıca, bir beyin sinyali bir kası uyardığında eşzamanlı olarak antagonist kasa da gevşemesi için zıt bir sinyalin iletilmesi gerekmez; bu ileti antagonistik kas çiftlerinin işlevlerini eşgüdümlemek için omurilikte her zaman bulunan *zıt inervasyon* devresi ile sağlanır.

Son olarak, geri-çekme, adımlama ve yürüme, kaçınma ve duruş mekanizmaları gibi diğer omurilik refleks mekanizmaları beyinden gelen "emir" sinyalleriyle aktive edilebilirler. Böylece, beyinden gelen basit sinyaller normal motor aktivitelerimizin birçoğunu, özellikle yürüme ve vücudun farklı postür durumlarını oluşturabilmesi gibi işlevleri başlatabilir.

Motor Korteks veya Kortikospinal Yoldaki Lezyonların Etkisi- "İnme"

Motor kontrol sistemi "inme" denen ve sık görülen bir anomali nedeniyle hasara uğrayabilir. Buna ya kan damarının yırtılarak beyin içine kanaması ya da beyni besleyen büyük arterlerden birinin trombozu neden olur. Her iki durumda da korteks veya kortikospinal yolu besleyen kan akımı, nukleus kaudatus ile putamen arasındaki internal kapsülden geçtiği yerde kesilir. Hayvanlarda motor korteksin çeşitli kısımlarının ayrı ayrı çıkarılması ile ilgili deneyler de yapılmıştır.

Primer Motor Korteksin (Piramidal Alan) Çıkarılması. Dev Betz piramidal hücrelerini içeren primer motor korteksin bir bölümünün çıkarılması o bölgede temsil edi-

len kasların çeşitli derecelerde paralizine yol açar. Daha altta bulunan nukleus kaudatus ile komşu premotor ve tamamlayıcı motor alanlar zedelenmemişse, kaba duruş ve ekstremiteler "fiksasyon" hareketleri hala yapılabildiği halde, *ekstremitelerinin uç bölümlerinin, özellikle el ve parmakların ince hareketlerinin istemli kontrolü kaybolur*. Bu el ve parmak kaslarının kendilerinin artık kasılamadığı anlamına gelmez; fakat *ince hareketleri kontrol becerisinin kaybolduğunu* gösterir. Bu sonuçlardan, piramidal alanın, hassas kontrollü hareketlerin, özellikle el ve parmak hareketlerinin istemli olarak başlatılması için *mutlaka* gerekli olduğu anlaşılabilir.

Motor Kortekse Komşu Büyük Alanları Tahrir Eden Lezyonların Neden Olduğu Kas Spastisitesi. Primer motor korteks normalde omuriliğin motor nöronları üzerine devamlı tonik uyarıcı etki gösterir; bu etkinin kalkması *hipotoniye* sebep olur. Motor korteks lezyonlarının çoğunda, bilhassa *inmede*, sadece primer motor korteks değil, bazal gangliyonlar gibi serebrumun komşu kortikal alanları da etkilenir. Bu durumlarda, vücudun karşı tarafındaki (motor yollar çaprazlaşarak karşı tarafa geçtiği için) etkilenen kas alanlarında hemen her zaman *kas spazmı* meydana gelir. Bu spazm temelde motor korteksin piramidal olmayan kısımlarından gelen yardımcı yolların hasarıyla oluşur. Bu yollar normalde vestibüler ve retiküler beyin sapı motor çekirdeklerini baskılamaktadırlar. Bu çekirdekler baskılama durumlarını kaybettiklerinde (yani, "disinhibe" olduklarında) spontan olarak uyarılırlar ve bu bölümde daha sonra geniş olarak tartışılacağı gibi, vücudun ilgili kas bölgelerinde aşırı spastik tonusa neden olurlar. Bu normalde insandaki "inme"ye eşlik eden spastisitedir.

Motor İşlevin Kontrolünde Beyin Sapının Rolü

Beyin sapı *medulla*, *pons* ve *mezensefalondan* meydana gelmiştir. Beyin sapı bir bakıma omuriliğin kranyal boşluğa doğru uzantısıdır; çünkü bu bölgede bulunan motor ve duysal çekirdekler yüz ve baş bölgeleriyle ilgili duysal ve motor görevleri, tıpkı omuriliğin boynun altındaki bölgeler için yaptığı şekilde yerine getirirler. Fakat diğer bir yönden beyin sapı kendi kendinin yöneticisidir; çünkü aşağıda sıralanan birçok özel düzenleyici görevi yerine getirir:

1. Solunumun kontrolü
2. Kardiyovasküler sistemin kontrolü
3. Gastrointestinal işlevin kısmen kontrolü
4. Vücudun birçok stereotip (tekrarlayıcı) hareketlerinin kontrolü
5. Dengenin kontrolü
6. Göz hareketlerinin kontrolü

Son olarak, beyin sapı daha yüksek sinir merkezlerinden gelen "emir sinyalleri" için bir istasyon gibi görev yapar. Aşağıdaki bölümlerde, beyin sapının tüm-vücut hareketi ve dengenin kontrolündeki rolünü tartışacağız. Bu amaçlar için özellikle önemli olanlar, beyin sapının *retiküler ve vestibüler çekirdekleridir*.

Retiküler ve Vestibüler Çekirdeklerin Rolü-Yer Çekimine Karşı Vücudun Desteklenmesi

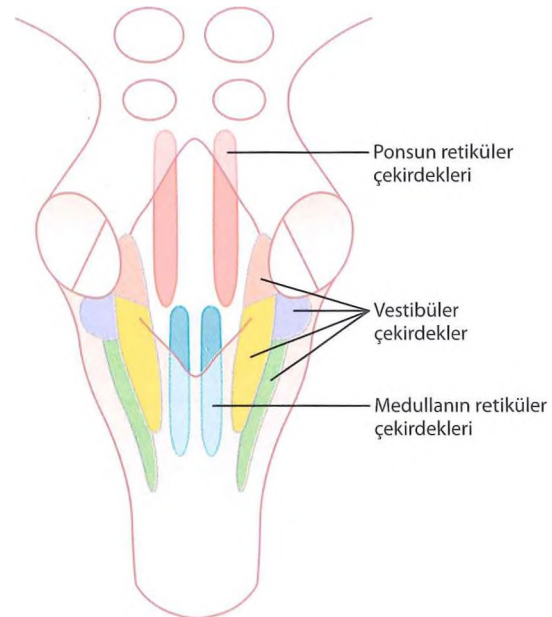
Şekil 55-7'de beyin sapındaki retiküler ve vestibüler çekirdeklerin yerleşimi görülmektedir.

Ponsun ve Medullanın Retiküler Çekirdekleri Arasındaki Eksitator-Inhibitör Antagonizma

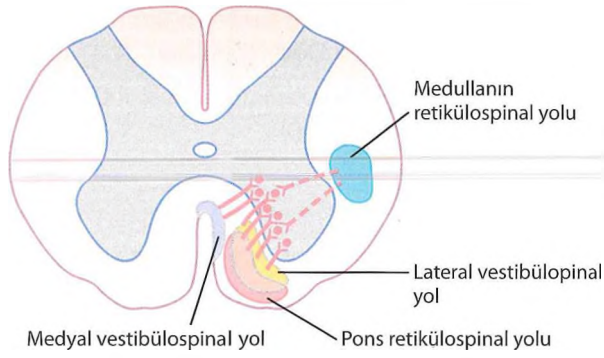
Retiküler çekirdekler iki büyük gruba ayrılır: (1) *Ponsun retiküler çekirdekleri*, ponsun hafifçe posteriyör ve lateralinde bulunup mezensefalondan içine uzanır; ve (2) *medullanın retiküler çekirdekleri*, orta hatta yakın ventral ve medyal olarak tüm medulla boyunca uzanırlar. Bu iki grup çekirdek esas olarak birbirine karşı antagonistik etki gösterir; ponsakiler antigravite kaslarını uyarır; medulladakiler ise aynı kasları gevşetir.

Ponsun Retiküler Sistemi. Şekil 55-8'de görüldüğü gibi, ponsun retiküler çekirdekleri uyarıcı sinyalleri, omuriliğin ön kolonunda bulunan *ponsun retikülospinal yoluyla* omuriliğe iletirler. Bu yolun lifleri, ekstremitelerin ekstensör kasları ile omurga kasları gibi vücudu yerçekimine karşı destekleyen vücudun aksiyal kaslarını uyararak orta ön motor nöronlarda sonlanırlar.

Ponsun retiküler çekirdekleri yüksek bir doğal uyarılabilirlik gösterir. Buna ek olarak, serebellumun derin çekirdeklerinden ve özellikle vestibüler çekirdeklerden de güçlü uyarıcı sinyaller alırlar. Bu yüzden, ponsun retiküler uyarıcı sistemi, medullanın retiküler sistemi tarafından engellenmediğinde vücudun bütün antigravite kaslarının güçlü bir şekilde uyarılmasına sebep olur. Öyle ki, dört



Şekil 55-7 Retiküler ve vestibüler çekirdeklerin beyin sapındaki yerleşimi.



Şekil 55-8 Vücudun aksiyal kaslarını kontrol eden anteriyör motor nöronları uyarmak (kesiksiz çizgiler) veya baskılamak (kesikli çizgiler) üzere omuriliğe inen vestibülospinal ve retikülospinal yollar.

ayaklı hayvanlar yüksek beyin merkezlerinden herhangi bir sinyal gelmeden yerçekimine karşı vücudu destekleyerek ayakta durma pozisyonunda kalabilirler.

Medullanın Retiküler Sistemi. Öte yandan Şekil 55-8'de görüldüğü gibi, *medullanın retikülospinal yolu* denen farklı bir yolla medullanın retiküler çekirdekleri, aynı yerçekimi karşıtı ön motor nöronlara *baskılayıcı* sinyaller iletirler. Medullanın retiküler çekirdekleri (1) kortikospinal yoldan, (2) rubrospinal yoldan ve (3) diğer motor yollardan gelen güçlü kollateraller alırlar. Bunlar normalde, ponsun retiküler sisteminden gelen uyarıcı sinyalleri dengelemek ve normal koşullarda vücuttaki kasların gevşemesini sağlamak amacıyla medullanın retiküler baskılayıcı sistemini uyarırlar.

Bununla beraber beyin, pons sistemini uyarak ayakta durmayı sağlamak istediğinde, beyin yüksek merkezlerinden gelen sinyaller medulla sisteminde "baskılamanın kalkmasına" sebep olabilir. Bazı başka durumlarda, medullanın retiküler sisteminin uyarılması, vücudun belli kısımlarındaki yer çekimi karşıtı kasları baskılayabilir ve bu kısımların özgül motor aktiviteleri yapmalarına izin verebilir. Uyarıcı ve baskılayıcı retiküler çekirdekler kontrol edilebilir bir sistemi oluştururlar. Korteks ve diğer odaklardan gelen sinyallerle düzenlenen bu sistem, yerçekimine karşı koyacak gerekli kas kasılmasını ve ayrıca diğer işlevlerin gereği gibi yapılabilmesi için uygun kas gruplarının baskılanmasını sağlar.

Antigravite Kaslarını Uyarda Vestibüler Çekirdeklerin Rolü

Şekil 55-7'de görülen *vestibüler çekirdeklerin* hepsi antigravite kaslarını uyarmak için ponsun retiküler çekirdekleriyle birlikte görev yapar. Şekil 55-8'de görüldüğü gibi vestibüler çekirdekler omuriliğin ön kolonlarındaki *lateral* ve *medyal vestibülospinal yollarla* antigravite kaslarına güçlü uyarıcı sinyalleri taşırlar. Ponsun retiküler sistemi vestibüler çekirdeklerin bu desteği olmadan aksiyal antigravite kaslarını uyarma yeteneğini büyük ölçüde kaybeder.

Bununla birlikte, vestibüler çekirdeklerin özgül rolü, dengeyi korumak için *vestibüler aygıttan gelen sinyallere yanıt* olarak farklı antigravite kaslarına giden uyarıcı

sinyalleri *seçici olarak* kontrol etmektir. Bunu bölümün sonunda geniş olarak tartışacağız.

Deserebre Hayvanda Spastik Rijidite Gelişir

Vestibüler sistemin yanı sıra ponsun ve medullanın retiküler sistemleri sağlam bırakılarak, beyin sapı, mezensefalonun orta seviyesinin altından kesildiğinde, hayvanda *beyinsizlik katılığı* (*deserebrasyon rijiditesi*) denen bir durum gelişir. Bu katılık vücudun bütün kaslarında meydana gelmez; yalnız antigravite kaslarında, yani boyun ve gövde kasları ile bacak ekstensörlerinde oluşur.

Beyinsizlik katılığının nedeni, normalde beyin korteksi, kırmızı çekirdek ve bazal gangliyonlardan medullanın retiküler çekirdeklerine gelen güçlü girdilerin kesilmesidir. Bunun sonucunda, medullanın retiküler baskılayıcı sistemi işlevini kaybeder; böylece ponsun uyarıcı sistemi aşırı aktiflenerek rijidite gelişir. Diğer rijidite çeşitlerinin başka nöromotor hastalıklarda, özellikle bazal gangliyonların lezyonlarında meydana geldiğini daha sonra göreceğiz.

Vestibüler Duyular ve Dengenin Korunması

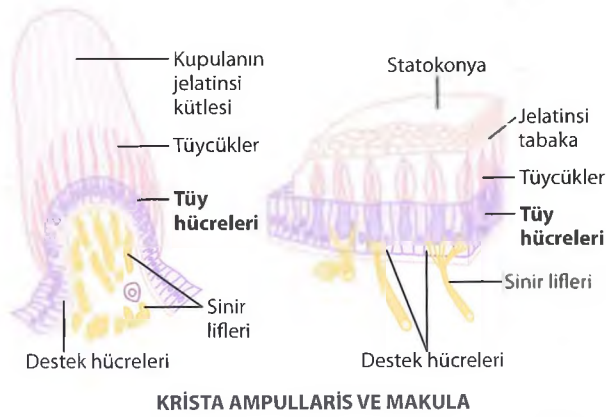
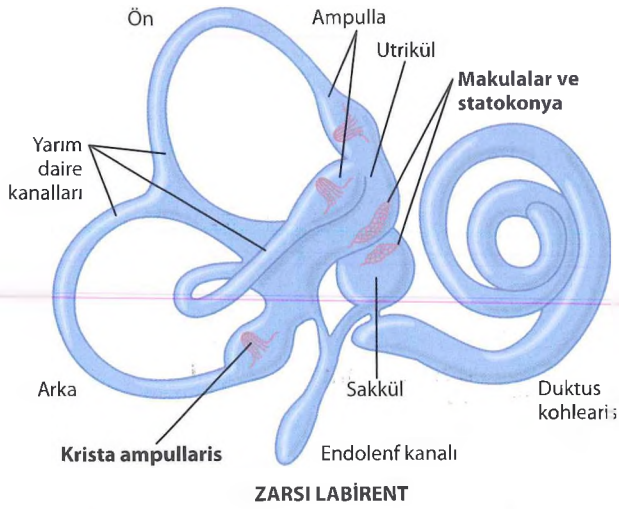
Vestibüler Aygıt

Şekil 55-9'da gösterildiği gibi, vestibüler aygıt denge ile ilgili duyuları algılayan organdır. Bu organ, temporal kemiğin pars petrozusunda kemiksi tüp ve odacıklar sisteminden ibaret *kemiksi labirent* ile, yine bu sistem içinde bulunan ve *zarsı labirent* denen zarsı tüp ve odacıklardan meydana gelmiştir. Zarsı labirent, aygıtın işlevsel bölümüdür.

Şekil 55-9'un üst kısmı zarsı labirenti göstermektedir. Bu labirent esas olarak *kohlea*, *üç yarım daire kanalı* ve *utrakül* ile *sakkül* olarak bilinen iki büyük odacıktan meydana gelmiştir. Bölüm 52'de tartışılan kohlea, işitmenin temel duysal organıdır ve denge ile ilgisi yoktur. Buna karşın, *yarım daire kanalları* ile *utrakül* ve *sakkül*, denge mekanizmasının birbirini tamamlayan parçalarıdır.

"Makulalar"-Utrikül ve Sakkülün Yer Çekimine Göre Başın Duruşunu Algılayan Duyu Organları. Şekil 55-9'un üst kısmında da görüldüğü gibi utrakül ve sakkülün iç yüzeyinde, çapı 2 mm'den biraz daha büyük *makula* adı verilen küçük bir duysal alan bulunur. *Utraküldeki makula*, temelde utrakülün alt yüzeyinde *yatay plandadır* ve birey dik durduğu zaman, yerçekiminin yönüne göre başın yönelimini belirlemede önemli bir rol oynar. Öte yandan, *sakküldeki makula dikey düzlemde* yerleşmiştir ve bu nedenle, insan yatar durumdayken denge organı olarak çalışır.

Her makula, içinde *statokonya* adı verilen birçok küçük kalsiyum karbonat kristalin gömülü bulunduğu jelatinimsi bir tabakayla örtülüdür. Makulada Şekil 55-10'da bir tanesi görülen binlerce *tüy hücreci* de vardır; bu hücrelerden jelatinimsi tabakanın içine kadar silyumlar uzanır.



Şekil 55-9 Zarsı labirent ve krista ampullaris ile makulanın organizasyonu.

Tüy hücrelerinin tabanı ve yanları *vestibüler sinirin* duysal sinir uçlarıyla sinaps yapar.

Kireçlenmiş statokonyanın *özellik ağırlığı* çevredeki sıvı ve dokularinkinin 2-3 katı kadardır. Bu nedenle, statokonyanın ağırlığı silyumları yerçekimi yönünde eğer.

Tüy Hücrelerinin Yön Duyarlılığı-Kinosilyum. Şekil 55-10'da gösterildiği gibi, her tüy hücresi *stereosilyumlar* denen 50-70 kadar küçük silyum ile büyük bir silyum olan *kinosilyuma* sahiptir. Kinosilyum daima bir uçta bulunur ve stereosilyumlar hücrenin diğer tarafına doğru git- tikçe küçülür. Elektron mikroskobuyla bile hemen hemen görülemeyen ince iplikçik benzeri bağlar, her stereosilyumun ucunu bir sonraki daha uzun stereosilyuma bağlar; sonuncusu da kinosilyuma bağlanır.

Bu bağlardan dolayı, stereosilyumlar ile kinosilyum birlikte kinosilyum yönünde eğildiği zaman iplik- çik şeklindeki bağlar stereosilyumları birbiri ardısıra hücre gövdesinden dışa doğru çeker. Bu olay stereosilyumların tabanının çevresindeki zarda pozitif iyonları



Şekil 55-10 Denge aygıtındaki zarsı labirentin bir tüy hücresi ve vestibüler sinirle yaptığı sinapslar.

geçirecek birkaç yüz sıvı kanalını açar. Böylece, hücreyi çevreleyen endolenften, hücre içine pozitif iyonlar akarak *reseptör zarının depolarizasyonuna* sebep olur. Bunun aksine, silyumlar kümesinin karşı yönde (kinosilyumdan uzaklaşarak) eğilmesi, bağlardaki gerimi azaltır ve bu da iyon kanallarını kapatarak reseptör *hiperpolarizasyonuna* sebep olur.

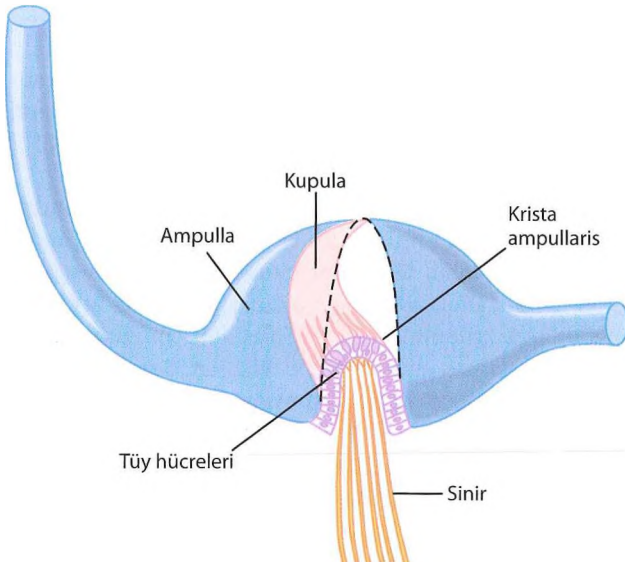
Normal dinlenme koşullarında, tüy hücrelerinden kaynaklanan sinir lifleri, saniyede yaklaşık 100 kadar iletiyi sürekli taşır. Silyumlar kinosilyuma doğru eğildiğinde ileti trafiği saniyede birkaç yüze kadar artabilir; silyumların zıt yönde eğilmesi ise ileti trafiğini azaltır, sıklıkla tamamen durdurur. Bu yüzden, başın uzaydaki duruşu değiştikçe ve statokonyanın ağırlığı silyumları eğdikçe, beyne dengeyi kontrol etmek üzere uygun sinyaller taşınır.

Her makuladaki farklı tüy hücrelerinin her biri, farklı bir doğrultuda uzanır. Bunun için bazıları baş öne, bazıları baş arkaya, diğerleri de baş yana doğru eğildiğinde uyarılırlar. Böylece yerçekimi alanı içinde başın her

durumu için, makuladan gelen sinir liflerinde farklı bir uyarılma kalıbı oluşur. İşte başın uzaydaki yöneliminden beyni haberdar eden bu "kalıp"tır.

Yarımdaire Kanalları. Her vestibül organında *ön, arka ve yan (yatay) yarımdaire kanalları* denen üç yarımdaire kanalı uzayın üç düzlemini temsil etmek üzere birbiriyle dik açı oluşturacak şekilde yerleşmişlerdir. Baş öne doğru 30 derece kadar eğildiğinde, yan yarımdaire kanalları yeryüzüne hemen hemen yatay duruma gelirler. Bu sırada, ön kanallar dikey planda *öne ve 45 derece dışa yönelik*, arka kanallar da dikey planda fakat *arkaya ve 45 derece dışa yönelik* bulunurlar.

Her yarımdaire kanalının bir ucunda *ampulla* denen bir genişleme vardır. Kanallar ve ampulla *endolenf* adı verilen visköz bir sıvıyla doludur. Kanalların birinden ampullaya akan bu sıvı ampullanın duyu organını şu şekilde uyarır: Şekil 55-11 her ampullada *krista ampullaris* denen küçük bir çıkıntıyı göstermektedir. Bu kristanın tepesinde *kupula* adı verilen jelatinimsi bir kütle vardır. Baş herhangi bir yöne dönmeye başladığında, bir veya daha çok yarımdaire kanalındaki sıvının eylemsizliği, yarımdaire kanalı başla birlikte dönerken sıvının hareketsiz kalmasına sebep olur. Bu, sıvının kanaldan ampullaya akmasına ve Şekil 55-11'de renkli olarak gösterildiği gibi, kupulanın bir tarafa eğilmesine yol açar. Başın aksi yöne dönmesi kupulanın zıt yöne eğilmesine neden olur.



Şekil 55-11 Dönmenin başlangıcında kupulanın ve içindeki tüy-cüklerin hareketi.

Kupulanın içinde krista ampullaris boyunca yerleşmiş tüy hücrelerinden çıkan yüzlerce silyum vardır. Bütün bu tüy hücrelerinin kinosilyumları kupulanın aynı tarafına doğru yönelmiştir ve kupulanın bu yöne eğilmesi tüy hücrelerini depolarize ederken karşı yöne eğilmesi hiperpolarize eder. Tüy hücrelerinden, *vestibüler sinir* yoluyla, uzayın üç düzleminde *başın dönüş hızı ve yönündeki değişimler* hakkında merkezi sinir sistemini haberdar eden sinyaller gönderilir.

Statik Dengenin Korunmasında Utrikül ve Sakkülün İşlevi

Utrikül ve sakkülün makulalarındaki farklı tüy hücrelerinin çeşitli yönlerde yönelmiş olması, başın değişik durumlarında farklı hücrelerin uyarılması açısından özellikle önemlidir. Farklı tüy hücrelerinin uyarılma "kalıplar"ı başın yerçekimine göre durumunu sinir sistemine bildirir. Bunun üzerine, beynin vestibüler, serebellar ve retiküler motor sinir sistemleri duruştan sorumlu uygun kasları uyarıp dengeyi korurlar.

Utrikül ve sakkül sisteminin dengeyi koruma işlevi, baş dikeye yakın pozisyonda iken son derece etkindir. Gerçekten de vücut tam dik durumundan hafifçe eğilirse, insan yarım derecelik bir denge bozukluğunu bile algılayabilir.

Doğrusal İvmenin Utrikülün ve Sakkülün Makulalarıyla Belirlenmesi. Vücut aniden ileriye doğru hamle yaptığından, yani vücut ileriye ivme kazandığında, çevresindeki sıvıdan daha büyük ataletle sahip olan statokonya arkaya doğru tüy hücrelerinin silyumlarının üzerine düşer ve sinir merkezlerine dengenin kaybolduğu bilgisi taşınır; şahıs arkaya doğru düşecekmiş hissine kapılır. Bu otomatik olarak kişinin öne eğilmesine yol açar ve bu ivme nedeniyle statokonyaların arkaya düşme eğilimi, öne eğilme ile dengeleninceye kadar sürer. Bu noktada, sinir sistemi tam denge durumunu algıladığından vücut öne doğru daha fazla eğilmez. Böylece makulalar doğrusal ivmelenme sırasında dengeyi, tamamen statik denge-deki gibi korur.

Makulalar doğrusal hızın tespitinde görev yapmazlar. Koşucular koşmaya başladığında *ivme* nedeniyle arkaya düşmemek için öne doğru çok fazla eğilmelidirler; fakat bir vakum içinde koşuyor olsalardı bir kere koşma hızına erişilince eğilmeye gerek kalmayacaktı. Havanın varlığında koşulduğunda, sadece havanın vücuda olan direnci nedeniyle dengeyi korumak için öne eğilmek gerekir; bu durumda eğilmeye sebep olan makulalar değil, uygun denge düzenlemelerini başlatarak düşmeyi önleyen derideki basınç reseptörlerine havanın yaptığı basıncıdır.

Yarımdaire Kanallarıyla Baş Dönüşünün Algılanması

Baş aniden herhangi bir yöne dönmeye başladığında (buna *açısız ivme* denir) yarımdaire kanallarındaki endolenf, eylemsizlik nedeniyle yarımdaire kanallarının hareketine göre geride kalmaya eğilimlidir. Bu, kanalların içinde başın dönüşüne zıt doğrultuda, görece bir sıvı akımına yol açar.

Şekil 55-12, bir deney hayvanı 40 saniye süreyle döndürüldüğünde krista ampullaristeki tek bir tüy hücresinde oluşan tipik deşarj sinyali göstermektedir. Bu örnekten (1) kupula dinlenme halindeyken bile tüy hücrelerinin saniyede 100 iletilik tonik deşarj yaptığı; (2) hayvan döndürüldüğünde tüylerin bir tarafa eğildiği ve deşarj frekansının çok fazla arttığı ve (3) dönme devam ederken tüy hücrelerindeki fazla deşarjın birkaç saniyede yavaş yavaş dinlenme düzeyine geri döndüğü görülmektedir.

Reseptörün adapte olmasının nedeni, dönmenin ilk birkaç saniyesi içinde yarımdaire kanalındaki sıvı akımının geri direnci ve eğilmiş kupulayı aşır endolenfin yarımdaire kanalının kendisi kadar hızlı dönmesine yol açmasıdır. Bunu izleyen 5-20 saniye içinde, kupula, esnekliği nedeniyle yavaşça ampulların ortasındaki dinlenme durumuna geri döner.

Dönme aniden durduğunda, tamamen zıt etkiler ortaya çıkar; yarımdaire kanalları durduğu halde endolenf dönmeye devam eder. Bu sırada kupula aksi yönde eğilerek tüy hücresi deşarjını tamamen durdurur. Birkaç saniye daha sonra da endolenfin hareketi durur ve kupula gidecek dinlenme durumuna geldiğinden, tüy hücresi deşarjı, Şekil 55-12'nin sağında görüldüğü gibi normal tonik seviyesine geri döner. Böylece yarımdaire kanalı, baş dönmeye başladığında bir polarite sinyali, dönme durduğu zaman da zıt bir polarite sinyali iletir.

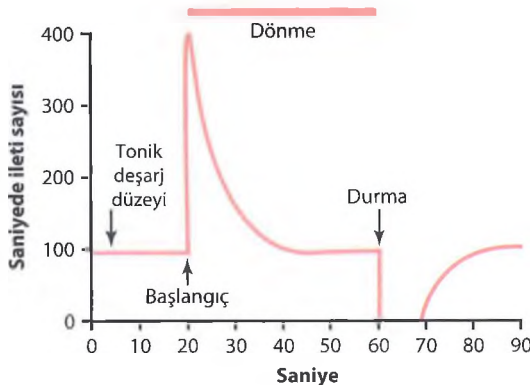
Dengenin Korunmasında Yarımdaire Kanalının "Önceden Tahmin" İşlevi. Yarımdaire kanalları vücudun ileri, yana veya arkaya doğru dengesini kaybetti-

ğini algılamadığına göre şu soru akla gelebilir: Dengenin korunmasında yarımdaire kanallarının görevi nedir? Bu kanalların tüm algıladığı, bireyin başının herhangi bir doğrultuda dönmeye başladığı veya durduğudur. Bu nedenle, yarımdaire kanallarının görevi durağan dengeyi veya doğrusal ivme ya da dönme hareketleri sırasındaki dengeyi korumak değildir. Yine de, yarımdaire kanalları görev yapmazsa birey hızlı değişen karmaşık vücut hareketlerini yapmaya kalkıştığında denge yetersizliği görülür.

Yarımdaire kanallarının işlevi en iyi aşağıdaki örnekle açıklanabilir: Birey hızla ileri doğru koşarken ani olarak bir tarafa dönmeye başlarsa, önceden uygun düzeltme yapılmadıkça *saniyenin bölümleri içinde dengesini kaybeder*. Fakat utrikül ve sakküldeki makulalar, denge bozukluğunu ancak ortaya çıktıktan sonra algılar. Öte yandan, yarımdaire kanalları şahsın dönmekte olduğunu algılamış olduklarından bu bilgi, *ön bir düzeltme yapılmazsa*, saniyenin kesri içinde bireyin dengesini yitirip düşeceği hakkında merkezi sinir sistemini kolaylıkla uyacaktır.

Başka bir deyimle, yarımdaire kanal mekanizması dengenin kaybolacağını, denge kaybolmadan önce *tahmin eder* ve böylece denge merkezlerinin uygun önleyici ön düzenlemeler yapmasını sağlar. Bu, bireyin durumu düzeltmeden önce dengeyi korumasına yardım eder.

Serebellumun flokulonodüler loblarının çıkarılması yarımdaire kanallarının normal işlevini önler fakat makula reseptörlerinin işlevini daha az etkiler. Serebellumun, dengede olduğu kadar vücudun diğer hızlı hareketlerinin çoğunda da "tahmin edici" bir organ olarak görev yapması özellikle ilginçtir. Serebellumun bu işlevleri Bölüm 56'da tartışılacaktır.



Şekil 55-12 Bir yarımdaire kanalı ilk önce dönmenin başlamasıyla sonra da durmasıyla uyarıldığında bir tüy hücresinin cevabı.

Gözleri Stabilize Eden Vestibül Mekanizması

Bir şahıs hareket yönünü ani olarak değiştirdiğinde veya başını yanlara, öne ya da arkaya doğru eğdiğinde bile, bakış yönünü sabit tutan bazı otomatik kontrol mekanizmaları olmasaydı, görüntüyü retinada sabit tutmak olanaksız olacaktı. Ayrıca, bakışlar net bir görüntü almaya yetecek bir süre cisme "sabit"lenmezse, görüntünün farkedilme olanağı azalacaktır. Başın aniden her çevrilişinde yarımdaire kanallarından gelen sinyaller, gözlerin başın dönüş yönüne ters yönde ve aynı miktarda dönmesini sağlar. Bunun sebebi Bölüm 51'de tanımlanan, *vestibüler çekirdekler* ile *medyal longitudinal fasikulus* üzerinden *okulomotor çekirdeklere* iletilen reflekslerdir.

Denge ile ilgili Diğer Etkenler

Boyun Propriyoseptörleri. Vestibüler aygıt *sadece başın* hareketlerini ve oryantasyonunu tespit eder. Bu yüzden, sinir merkezlerinin, başın vücuda göre duruşuyla ilgili bilgiyi de alması gerekir. Bu bilgi, beyin sapının vestibüler ve retiküler çekirdeklerine boyun ve vücuttaki propriyoseptörlerden doğrudan ve serebellum yoluyla dolaylı olarak iletilir.

Dengenin korunması için gereken en önemli propriyoseptif bilgiler *boyundaki eklem reseptörlerinden* taşınır. Boyun bükülüp baş bir tarafa eğilince, boyundaki propriyoseptörlerden gelen uyarılar, vestibüler organın insana denge bozukluğu hissettirmesini önler. Bunu, vestibüler aygıtın gelen sinyallere tamamen zıt sinyaller ileterek yaparlar. Bununla birlikte, *bütün vücut bir yana eğildiği zaman*, vestibüler aygıtın gelen sinyaller boyun propriyoseptörlerinden gelen sinyallerin *zıt etkisiyle karşılaşmaz* ve bu durumda şahıs tüm vücudun denge durumunda bir değişiklik olacağını algılar.

Vücudun Diğer Kısımlarından Gelen Propriyoseptif ve Eksteroseptif Bilgi. Boynun yanı sıra vücudun diğer kısımlarından gelen propriyoseptif bilgi de dengenin korunmasında önemlidir. Örneğin, ayak tabanlarından gelen basınç duyuları (1) ağırlığın iki ayağa eşit olarak dağılıp dağılmadığını ve (2) ayaklar üzerindeki ağırlığın daha önde veya daha arkada olup olmadığını bildirebilir.

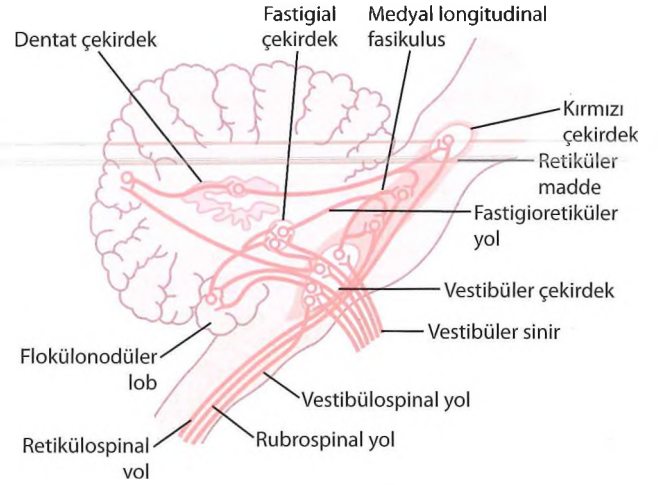
Vücut dışında algılanan eksteroseptif bilginin dengenin korunması için özellikle gerekli olduğu bir durum, şahıs koşarken ortaya çıkar. Vücudun ön yüzüne uygulanan hava basıncının sinyalleri, vücuda yerçekimininkinden farklı yönde bir kuvvetin uygulandığını bildirir; sonuç olarak şahıs buna karşı koymak için öne doğru eğilir.

Dengenin Korunmasında Görsel Bilginin Önemi. Vestibüler organın tahribinden ve vücuttan gelen propriyoseptif bilginin çoğunun kaybindan sonra bile, birey dengenin korunması için görsel mekanizmaları hala etkinlikle kullanabilir. Vücudun hafif doğrusal veya dönme şeklindeki hareketi bile retinadaki görüntüyü ani olarak kaydırır ve bu bilgi denge merkezlerine aktarılır. Vestibüler organı tahrip olmuş bazı insanların gözleri açık olduğu ve bütün hareketler yavaşça yapıldığı müddetçe dengeleri neredeyse normaldir. Fakat hareket hızlı yapılır veya gözler kapatılırsa denge hemen kaybolur.

Merkezi Sinir Sistemi ile Vestibüler Organın Sinirsel Bağlantıları

Şekil 55-13 vestibüler sinirin arka beyindeki bağlantılarını göstermektedir. Vestibüler sinir liflerinin çoğu, beyin sapında yaklaşık olarak medulla ile ponsun birleştiği yerde bulunan *vestibüler çekirdeklerde* sonlanır. Fakat bazı lifler sinaps yapmadan doğrudan beyin sapının retiküler çekirdekleri ile serebellumun fastigial, uvula ve flokulonodüler loblarının çekirdeklerine geçerler. Beyin sapı vestibüler çekirdeklerinde sonlanan lifler ikinci sıra nöronlarla sinaps yaptıktan sonra, serebelluma, vestibülospinal yollara, medyal longitudinal fasikulusa ve diğer beyin sapı alanlarına, özellikle retiküler çekirdeklere de lifler yollarlar.

Denge reflekslerinin primer yolu, vestibüler aygıt tarafından uyarılan vestibüler sinirlerle başlar ve sonra hem vestibüler çekirdeklere hem de serebelluma geçer. Bundan sonra sinyaller vestibülospinal ve retikülospinal yollarla omuriliğe gönderildiği gibi beyin sapı retiküler çekirdeklerine de gönderilir. Sonra omuriliğe gelen sinyaller, antigravite kaslarındaki kolaylaştırma ile baskılanmanın etkileşimini düzenleyerek dengenin otomatik olarak kontrolünü sağlarlar.



Şekil 55-13 Vestibüler sinirlerin vestibüler çekirdekler üzerinden (oval büyük beyaz alan) merkezi sinir sisteminin diğer alanları ile bağlantıları.

Serebellumun *flokulonodüler* lobları, özellikle yarım daire kanallarından gelen durağan denge sinyalleriyle ilgilidir. Gerçekten de bu lobların tahrip edilmesi, yarım daire kanallarının tahrip edilmesiyle ortaya çıkan klinik semptomların neredeyse tamamen aynısına sebep olur. Yani, bu yapılardan herhangi birinin şiddetli hasar görmesi, durağan koşullarda dengeli önemli ölçüde bozmaz; fakat *hareket doğrultusunun hızla değiştiği* anlarda dinamik dengenin kaybına yol açar. Serebellumun *uvulasının* statik dengenin korunmasında benzer önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır.

Hem vestibüler çekirdeklerden hem de serebellumdan kaynaklanıp *medyal longitudinal fasikulus* yoluyla beyin sapından yukarıya taşınan sinyaller, başın her dönüşünde gözlerin belli bir görsel cisimde sabitlenebilmesi için gözlerin düzeltici hareketlerine neden olur. Yukarıya, beyin korteksine giden sinyaller (ya aynı yolla veya retiküler yollarla), parietal lobda sylvian fissürünün derinliklerinde, superiyor temporal girusun işitme alanının bulunduğu fissürün karşı tarafında bulunan dengenin primer motor korteks alanında sonlanır. Bu sinyaller vücudun denge durumunun algılanmasına yarar.

Bilinçdışı, Tekrarlayıcı Hareketlerin Kontrolünde Beyin Sapı Çekirdeklerinin İşlevleri

Mezensefalonun üstündeki beyin yapıları bulunmayan, *anensefalik* denen çocuklar nadiren doğar. Bu çocuklardan bazıları aylarca yaşatılmıştır. Bunlar emme, hoşa gitmeyen besinleri ağızdan çıkarma ve parmakları emmek üzere ağza götürme gibi beslenmeyle ilgili bütün fonksiyonları yapabilirler. Ayrıca esneyip gerinebilirler. Ağlayabilir, baş ve göz hareketleriyle cisimleri izleyebilirler. Bacaklarının yukarı ön yüzüne basınç uygulandığında, bacaklarını kendilerine çekerek oturur duruma getirirler. O halde, insandaki tekrarlayıcı motor işlevlerin bir çoğunun beyin sapında entegre edildiği açıktır.

Kaynaklar

- Angelaki DE, Cullen KE: Vestibular system: the many facets of a multimodal sense, *Annu Rev Neurosci* 31:125, 2008.
- Baker SN: Oscillatory interactions between sensorimotor cortex and the periphery, *Curr Opin Neurobiol* 17:649, 2007.
- Briggs F, Usrey WM: Emerging views of corticothalamic function, *Curr Opin Neurobiol* 18:403, 2008.
- Cullen KE, Roy JE: Signal processing in the vestibular system during active versus passive head movements, *J Neurophysiol* 91:1919, 2004.
- Fabbri-Destro M, Rizzolatti G: Mirror neurons and mirror systems in monkeys and humans, *Physiology (Bethesda)* 23:171, 2008.
- Holtmaat A, Svoboda K: Experience-dependent structural synaptic plasticity in the mammalian brain, *Nat Rev Neurosci* 10:647, 2009.
- Horak FB: Postural compensation for vestibular loss, *Ann N Y Acad Sci* 1164:76, 2009.
- Klier EM, Angelaki DE: Spatial updating and the maintenance of visual constancy, *Neuroscience* 156:801, 2008.
- Lemon RN: Descending pathways in motor control, *Annu Rev Neurosci* 31:195, 2008.
- Müller U: Cadherins and mechanotransduction by hair cells, *Curr Opin Cell Biol* 5:557, 2008.
- Nachev P, Kennard C, Husain M: Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas, *Nat Rev Neurosci* 9:856, 2008.
- Nishitani N, Schürmann M, Amunts K, et al: Broca's region: from action to language, *Physiology (Bethesda)* 20:60, 2005.
- Nielsen JB, Cohen LG: The Olympic brain. Does corticospinal plasticity play a role in acquisition of skills required for high-performance sports? *J Physiol* 586:65, 2008.
- Pierrot-Deseilligny C: Effect of gravity on vertical eye position, *Ann N Y Acad Sci* 1164:155, 2009.
- Raineteau O: Plastic responses to spinal cord injury, *Behav Brain Res* 192:114, 2008.
- Robles L, Ruggero MA: Mechanics of the mammalian cochlea, *Physiol Rev* 81:1305, 2001.
- Schieber MH: Motor control: basic units of cortical output? *Curr Biol* 14:R353, 2004.
- Scott SH: Inconvenient truths about neural processing in primary motor cortex, *J Physiol* 586:1217, 2008.
- Scott SK, McGettigan C, Eisner F: A little more conversation, a little less action—candidate roles for the motor cortex in speech perception, *Nat Rev Neurosci* 10:295, 2009.
- Stepien AE, Arber S: Probing the locomotor conundrum: descending the 'V' interneuron ladder, *Neuron* 60:1, 2008.
- Umiltà MA: Frontal cortex: goal-relatedness and the cortical motor system, *Curr Biol* 14:R204, 2004.

Serebellum ve Bazal Gangliyonların Genel Motor Kontrole Katkıları



Kas aktivitesinin kontrolünde kas kasılmasını uyaran serebral korteks alanlarının yanı sıra, beynin iki başka yapısı da normal motor işlev için gereklidir.

Bu yapılar *serebellum* ve *bazal gangliyonlardır*. Bu yapılar tek başlarına kas aktivitesini sağlayamazlar. Ancak, *motor kontrole ilgili diğer sistemlerle ilişki kurarak bu görevi yerine getirirler*.

Serebellum bir hareketten diğerine hızlı ve düzgün geçişte ve motor aktivitelerin zamanlamasında önemli rol oynar. Ayrıca, agonist ve antagonist kas grupları arasında gerekli etkileşimin düzenlenmesinde ve kas yükü değiştiğinde kas kasılma şiddetinin kontrolünde yardımcı olur.

Bazal gangliyonlar, özel karmaşık motor amaçlara ulaşmak için, paralel ve çoklu ardışık hareketlerin ardarda gelmesini, hareketlerin doğrultusunu ve ardışık hareketlerin oransal şiddetinin düzenlenmesini kontrol ederek, karmaşık kas hareketlerinin planlanmasına ve kontrolüne yardım eder. Bu bölüm, motor aktivitenin karmaşık koordinasyonunu sağlayan tüm beyin mekanizmaları hakkında ne bildiğimizi tartışmakta ve serebellum ile bazal gangliyonlara ait görevlerin temel mekanizmalarını açıklamaktadır.

Serebellum ve Motor İşlevleri

Şekil 56-1 ve 56-2'de gösterilen serebellum, uzun süre beynin *sessiz alanı* olarak adlandırıldı. Çünkü serebellumun elektriksel uyarılması bilinçli bir duyu oluşturmadığı gibi nadiren bir motor harekete sebep oluyordu. Ancak, serebellumun çıkarılması vücut hareketlerinin önemli ölçüde anormal hale gelmesine sebep olmaktadır. Serebellum, özellikle koşma, daktilo ile yazı yazma, piyano çalma ve hatta konuşma gibi hızlı kas aktivitelerinde yaşamsal bir rol oynar. Beynin bu bölgesinin kaybı, kaslarda paralizisi oluşturmaya bile, hemen hemen bütün bu faaliyetlerin eşgüdümünü bozar.

Acaba, serebellum doğrudan kas kasılmalarına yol açmadığı halde nasıl bu kadar önemli olabilir? Bunun

yanıtı, serebellumun *motor aktivitelerin sırasını belirlemeye yardım etmesi* ve ayrıca, *beyin korteksi ile beynin diğer kısımlarından çıkan motor sinyallere uyum sağlamaları için motor aktivitelerde düzenleyici ayarlamalar yapması ve onları izlemesidir*.

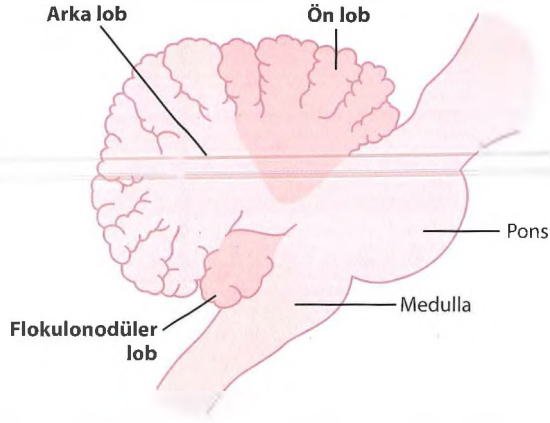
Serebellum beyindeki motor kontrol alanlarından sürekli olarak, kas kasılmalarının istenen sırası hakkında en son bilgileri alır. Ayrıca, sürekli olarak vücudun perifer kısımlarından vücudun her parçasının durumunu, hareket hızını, etkileneceği kuvvetleri v.s. bildiren duysal bilgiler de alır. Serebellum, perifer kaynaklı duysal geribildirimle saptadığı mevcut hareketler ile motor sistemlerde amaçlanan hareketleri karşılaştırır. Eğer her ikisi (yapılan ile yapılmak istenen hareket) birbirine uymazsa, belirli kasların aktivasyon düzeylerini azaltıcı ya da artırıcı uygun düzeltme sinyalleri geriye, motor sisteme gönderilir.

Buna ek olarak, serebellum mevcut hareket henüz devam ederken sonraki ardışık hareketin, saniyenin kesri kadar kısa bir sürede önceden planlanmasında beyin korteksine yardım eder. Böylece, kişinin bir hareketten diğerine yumuşak bir şekilde geçmesine yardımcı olur. Serebellum kendi yaptığı hatalardan da öğrenmektedir. Eğer bir hareket tam istendiği gibi gerçekleşmezse serebellum devreleri bir sonrakinde daha güçlü veya daha zayıf hareket yapmayı öğrenirler. Bunu yapabilmek için, *ilgili serebellum nöronlarının uyarılabilirliğinde değişiklik meydana gelir*. Böylece, sonraki kasılmaların amaçlanan hareketlere daha uygun olmaları sağlanır.

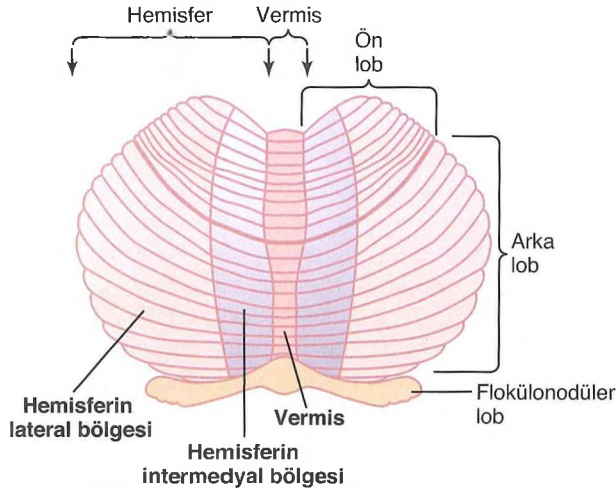
Serebellumun Anatomik İşlevsel Alanları

Anatomik olarak serebellum iki derin yarık ile Şekil 56-1 ve 56-2'de görüldüğü gibi üç loba ayrılır: (1) ön (*anteriyor*) lob, (2) arka (*posteriyor*) lob, (3) *flokülönodüler lob*. Flokülönodüler lob serebellumun en eski parçasıdır. Bölüm 55'de tartışıldığı gibi burası, vücut dengesini sağlayan vestibüler sistemle birlikte gelişir ve birlikte görev yapar.

Ön ve Arka Lobların Longitudinal İşlevsel Bölümleri. Bu loblar işlevsel bakımdan ön ve arka loblar şeklinde değil, Şekil 56-2'de görüldüğü gibi uzunlamasına eksen boyunca



Şekil 56-1 Serebellumun anatomik loblarının yandan görünüşü.



Şekil 56-2 Serebellumun işlevsel bölümlerinin arka aşağıdan görünüşü; yüzeyi düzleştirmek için en alt bölümü dışarı doğru kıvrılmıştır.

organize olmuştur. Şekil, insan serebellumunun, arka lobun alt ucunun normalde gizlenmiş durumunun aşağıya doğru açılmasından sonra arkadan görünüşünü vermektedir. Serebellumun merkezinde dar bir şeridin, geri kalan bölümlerden derin olmayan oluklarla ayrıldığına dikkat ediniz. Bu bölüme vermis adı verilir. Bu alanda *boyun, omuz, kalça ve aksiyal kas* hareketlerinin serebellum tarafından kontrolünün büyük bir bölümü yer alır.

Vermisin her iki yanında *serebellum hemisferleri* çıkıntı yapmaktadır. Bu hemisferlerin her biri de *intermedyal bölgeye* ve *lateral bölgeye* ayrılmıştır.

Hemisferin intermedyal bölgesi, üst ve alt ekstremitlerin uç kısmındaki kasların kontrolü, özellikle el, ayak ve parmaklar ile ilgili kasların kasılmasıyla ilişkilidir.

Hemisferin lateral bölgesi, ardışık motor hareketlerin genel planlanmasında beyin korteksine katıldığı için daha dolaylı bir görevi üstlenmiştir. Bu bölge olmaksızın vücudun ince motor aktivitelerinde uygun zamanlama ve sıralama yapılamadığından, hareketler daha sonra tartışılacağı gibi normal eşgüdümünü kaybeder.

Vermis ve İntermedyal Bölgelerde Vücudun Topografik Temsili. Duyu korteksi, motor korteks, bazal gangliyonlar, kırmızı çekirdek ve retiküler formasyonda vücudun farklı kısımları topografik olarak temsil edilmiştir. Aynı durum serebellumun vermis ve intermedyal bölgeleri için de doğrudur. Şekil 56-3 böyle iki temsili göstermektedir. Vücudun eksenindeki bölgelerin serebellumun vermis kısmında, ekstremiteler ile yüz kısmının ise intermedyal bölgelerde temsil edildiğine dikkat ediniz. Bu topografik temsil alanlarının herbiri kendileriyle ilgili vücut kısımlarından ve beyin sapı ile kortekste uygun topografik motor alanlarından aferent sinyaller alır. Aynı şekilde buralardan da motor korteks, kırmızı çekirdek ve retiküler formasyonunun benzer topografik temsil alanlarına sinyaller gönderilir.

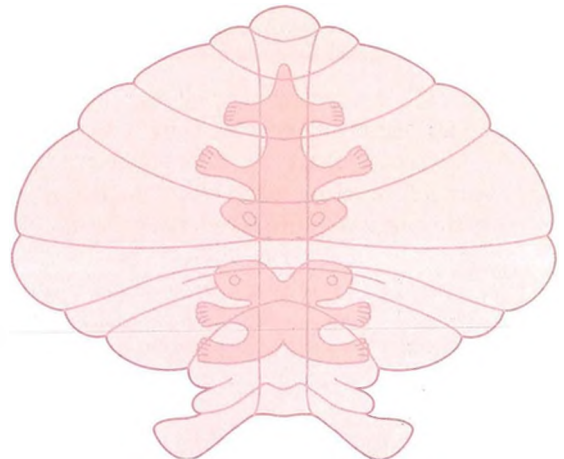
Ancak, serebellumun geniş lateral bölümlerinde vücut topografik olarak temsil edilmez. Serebellumun bu alanları tamamen ve yalnızca serebral korteksten, özellikle de parietal korteksin somatik duyu ve diğer duyu asosiyasyon alanları ile frontal korteksin premotor alanlarından giriş sinyallerini alırlar. Serebral korteks ile olan bu bağlantı sayesinde serebellum hemisferlerinin lateral kısımları, saniyenin kesri içinde gerçekleşen ardışık *hızlı kas* aktivitesinin planlama ve eşgüdümlemesinde önemli rol oynar.

Serebellumun Nöron Devresi

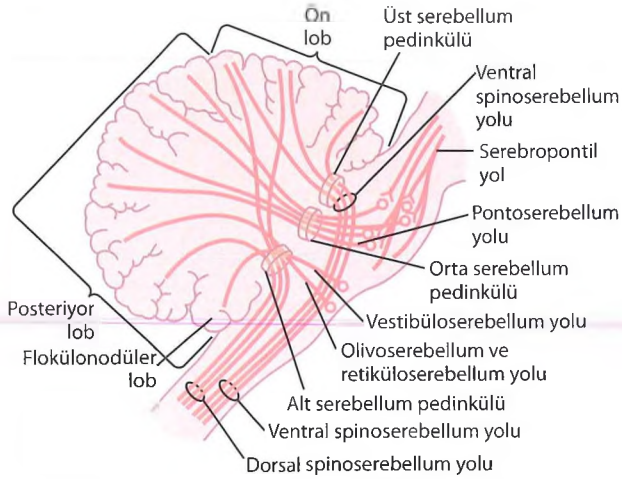
İnsan serebellum korteksi Şekil 56-2 ve 56-3'de gösterildiği gibi gerçekte 17 cm genişlikte, 120 cm uzunlukta enine kıvrımların yer aldığı geniş kıvrılmış bir tabakadan ibarettir. Her bir enine kıvrıma *folyum* adı verilir. Serebellum korteksinin kıvrıntılı kütesinin derininde ve altında *derin serebellum çekirdekleri* yer alır.

Serebelluma Gelen Yollar

Beynin Diğer Bölgelerinden Gelen Aferent Yollar. Serebellumun ana giriş yolları Şekil 56-4'de gösterilmektedir. Yoğun ve önemli bir giriş yolu *kortikopontoserebellum yoldur*. Bu yol *duysal korteks, premotor korteks* ve *motor korteksten* kaynaklanarak *ponstaki çekirdekler* ve *pontoserebellum yolları* üzerinden geçerek serebellumun karşı hemisferinin çoğunlukla yan bölgelerine gelir.



Şekil 56-3 Serebellum korteksinde somatik duysal yansıma alanları.



Şekil 56-4 Serebelluma gelen başlıca aferent yollar.

Buna ek olarak, beyin sapının her iki tarafından kaynaklanan önemli aferent yollar vardır. Bunlar, (1) yaygın *olivocerebellum* yol: Bu yol inferiyör olivariyden serebelluma geçer ve omurilik, yaygın retiküler formasyon alanları, bazal gangliyonlar ve motor korteksten gelen liflerle uyarılırlar. (2) *vestibüloserebellum* lifleri. Bu liflerin bir bölümü doğrudan vestibüler çekirdeklerden, bir bölümü de vestibüler aygıtın kaynaklanır hemen hemen hepsi serebellumun flokülodüler lobu ile nukleus fastigiü'de sonlanırlar. (3) *retiküloserebellum* lifleri, retiküler formasyonun çeşitli bölümlerinden kaynaklanarak serebellumun orta hattaki alanlarında (başlıca vermis) sonlanır.

Periferden Gelen Aferent Yollar. Serebellum aynı zamanda vücudun perifer bölümlerinden, omurilikte ikisi arkada, ikisi de önde olmak üzere yerleşen her iki tarafta dört ayrı yolla önemli duysal sinyalleri doğrudan alır. Bu

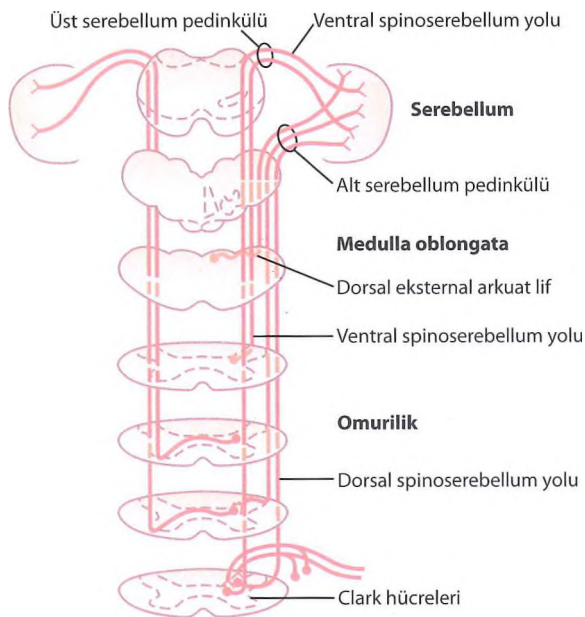
yollardan en önemli ikisi, Şekil 56-5'de gösterilmektedir. Bu iki yol, *dorsal spinoserebellum yolu* ve *ventral spinoserebellum yoludur*. Dorsal yol serebelluma alt serebellum pedinkülü yoluyla girer ve kaynaklandığı taraftaki serebellumun vermis ve ara bölgelerinde sonlanırlar. Ventral yol üst serebellum pedinkülü yoluyla serebelluma girer ama serebellumun her iki tarafında sonlanır.

Dorsal spinoserebellum yolları içinde iletilen sinyaller, başlıca kas içciklerinden, daha küçük ölçüde de bütün vücuttaki Golgi tendon organları, derideki büyük dokunma reseptörleri ve eklem reseptörleri gibi somatik reseptörlerden gelir. Bütün bu sinyaller sürekli olarak serebelluma kasların (1) kasılma durumu, (2) kas tendonlarındaki gerim derecesi, (3) vücudun çeşitli kısımlarının durumu ve hareket hızları ile (4) vücut yüzeyine etkili olan kuvvetler hakkında bilgi verir.

Ventral spinoserebellum yolları periferik reseptörlerden daha az bilgi alır. Bunlar esas olarak, (1) rubrospinal ve kortikospinal yollarla beyinden, (2) omurilik içindeki motor patern üreticilerinden gelen, omuriliğin ön boynuzuna ulaşan motor sinyallerle uyarılırlar. Böylece, bu ventral lif yolu serebelluma, ön boynuzlara gelen motor sinyalin ne olduğunu bildirir. Bu geribildirime ön boynuz motor uyarının *eferent kopyası* adı verilir.

Spinocerebellum yolları, impulsları saniyede 120 metre gibi büyük bir hızla iletebilir; bu bütün merkezi sinir sistemindeki en hızlı ileti sistemini oluşturur. Bu son derece hızlı ileti, serebellumun periferik kas hareketlerindeki değişimleri anında öğrenmesi bakımından önemlidir.

Spinocerebellum yollarıyla taşınan sinyallere ek olarak, periferden sinyaller spinal arka kolonlar yoluyla, medulla'nın dorsal kolon çekirdeklerine ve sonra buradan da serebelluma aktarılırlar. Benzer şekilde, omurilikten gelen sinyaller spinoretiküler yollarla beyin sapının retiküler formasyonuna ve spino-olivar yolla inferiyör olivar çekirdeğe taşınırlar. Sonra sinyaller serebellumun her iki alanına aktarılırlar. Böylece, serebellum bilinç dışı çalıştığı halde, vücudun bütün kısımlarının hareketi ve durumu hakkında sürekli olarak bilgi toplar.

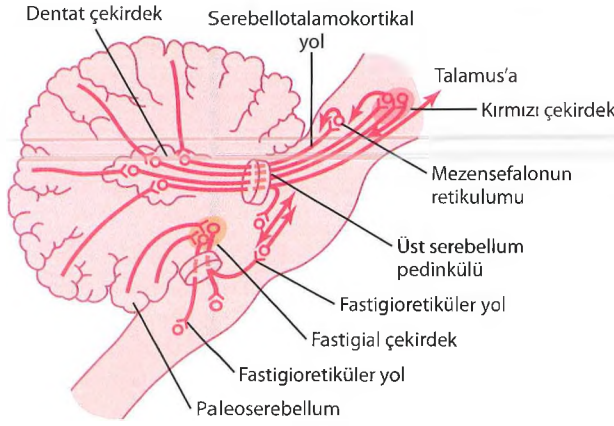


Şekil 56-5 Spinocerebellum yolları.

Serebellumdan Çıkış Sinyalleri

Serebellumun Derin Çekirdekleri ve Eferent Yollar. Serebellumun kütlesi içinde üç adet *derin serebellum çekirdeği* bulunur. Bunlar *dentat çekirdek*, *interpose (ara çekirdek)* ve *nukleus fastigiü'dür*. (Flokulonodüler lobun korteksi ile doğrudan bağlantıları olması nedeniyle medulladaki *vestibüler çekirdekler* bir anlamda derin çekirdekler gibi görev yaparlar.) Bütün bu derin çekirdekler iki kaynaktan sinyal alırlar: (1) Serebellum korteksi ve (2) serebelluma gelen derin duysal aferent yollar.

Serebelluma gelen her sinyal ayrılarak iki doğrultuda ilerler: (1) doğrudan derin serebellum çekirdeklerinden birine ve (2) derin çekirdeğin üzerinde bulunan serebellum korteksinin ilgili alanına. Bunu izleyerek saniyenin bir kesri kadar süre sonra, serebellum korteksi baskılayıcı bir çıkış sinyalini derin çekirdeğe gönderir. Böylece serebelluma gelen bütün giriş sinyalleri derin çekirdeklerde, önce uyarıcı bir sinyal, saniyenin bir kesri içinde de bunu izleyen inhibitör bir sinyalle sonlanır. Derin çıkış sinyali beyin diğer bölümlerine dağılmak üzere derin çekirdeklerden serebellumu terkeder.



Şekil 56-6 Serebellumdan çıkan başlıca eferent yollar.

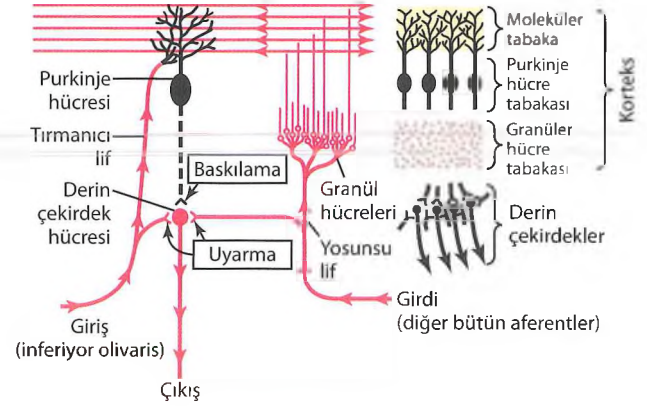
Serebellumdan çıkan başlıca eferent yolların genel planı Şekil 56-6'da gösterilmektedir.

1. Serebellumun orta hattaki yapılarından (*vermis*) kaynaklanarak *fastigial çekirdeklerden* geçip *beyin sapındaki medulla ve pons bölgelerine* varan bir yol. Bu devre, denge aygıtı ve vestibüler çekirdekler ile yakın ilişki içinde vücudun dengesini kontrol eder. Aynı zamanda beyin sapındaki retiküler formasyonla da iş birliği yaparak vücudun durumuyla ilgili davranışların kontrolünde görev alır. Bu konu Bölüm 55'de denge ile ilgili olarak ayrıntılı biçimde tartışılmıştır.
2. Serebellum hemisferinin (1) intermedyal bölgesinden kaynaklanıp (2) interpose çekirdeğe geçerek oradan (3) talamusun ventroanterior ve ventrolateral çekirdeklerinden (4) serebral kortekse, (5) talamusun orta çizgideki birçok yapılarına ve oradan da (6) bazal gangliyonlara, (7) beyin sapının üst bölgesindeki retiküler formasyon ve nukleus ruber'e gelen bir yol. Bu karmaşık devre, başlıca ekstremitelerin perifer bölümlerindeki, özellikle eller, el ve ayak parmaklarındaki agonist ve antagonist kasların birbirine zıt kasılmalarının eşgüdümlemesine yardımcı olur.
3. Serebellum hemisferinin lateral bölgesinin korteksinden başlayan ve nukleus dentatusa, oradan da talamusun ventrolateral ve ventroanterior çekirdeklerinden geçerek sonunda serebral kortekse gelen yol. Bu yol beyin korteksi tarafından başlatılan ardışık motor aktivitelerin eşgüdümlemesine yardımcı olmada önemli rol oynar.

Serebellum Korteksinin İşlevsel Birimi-Purkinje Hücresi ve Derin Çekirdek Hücresi

Serebellumda 30 milyona yakın, hemen hemen aynı görevi yapan işlevsel birim vardır. Bunlardan biri Şekil 56-7'de solda gösterilmektedir. Bu işlevsel birim, serebellum korteksinde çok büyük Purkinje hücresi ile bunun karşılığı olan bir derin çekirdek hücresinin kapsar.

Şekil 56-7'de sağ ve üstte gösterildiği gibi serebellum korteksi, *moleküler katman*, *Purkinje hücre katmanı* ve *granüler katman* olmak üzere üç katmandan oluşur. Bu katmanların altındaki serebellum kütesinin içinde, çıkış sinyalinin sinir sisteminin diğer bölgelerine gönderen derin çekirdekler bulunur.



Şekil 56-7 Şeklin solunda, serebellumun temel nöron devresi görülmektedir. Uyarıcı nöronlar kırmızı, Purkinje hücresi (baskılayıcı nöron) siyah renkte gösterilmiştir. Şeklin sağ kısmında, serebellumun derin çekirdeklerinin üç tabakalı serebellum korteksine göre yerleşimi görülmektedir.

İşlevsel Birimin Nöron Devresi. Şekil 56-7'nin sol yarısında serebellumda küçük değişimlerle 30 milyon kez yinelenen işlevsel birimin nöron devresi görülmektedir. İşlevsel birimin çıkışı *bir derin çekirdek hücresinin* olur. Bu hücre sürekli olarak hem uyarıcı hem de baskılayıcı etkiler altındadır. Uyarıcı etkiler, beyin veya periferden serebelluma giren aferent lifler ile doğrudan bağlantılardan kaynaklanır. Baskılayıcı etki ise tümüyle serebellum korteksindeki Purkinje hücrelerinden kaynaklanır.

Serebelluma gelen aferent girişler iki tiptir. Bunlar *tırmanıcı lifler* ve *yosunsu lifler* olarak adlandırılır.

Tırmanıcı liflerin *tümü medulladaki inferior olivardan* kaynaklanır. Yaklaşık 5 ile 10 Purkinje hücrelerine bir tırmanıcı lif düşmektedir. Her tırmanıcı lif birçok derin çekirdek hücrelerine dallar gönderdikten sonra, serebellum korteksinin dış katmanı boyunca yol alır ve her bir Purkinje hücresinin soma ve dendritleriyle yaklaşık 300 kadar sinaps yapar. Tırmanıcı lifin ayırıcı özelliği, ilettiği tek bir impulsla, bağlantılı olduğu Purkinje hücrelerinde tek, uzun süreli (1 sn'ye kadar), şiddetli bir dikensi potansiyel ile başlayan, sonra zayıflayan sekonder dikensi potansiyeller ile devam eden özel bir aksiyon potansiyeline neden olmasıdır. Bu aksiyon potansiyeline *kompleks dikensi potansiyel* adı verilir.

Yosunsu lifler, beynin üst merkezleri, beyin sapı ve omurilik gibi birçok farklı yerlerden serebelluma gelen liflerdir. Bu lifler de derin çekirdek hücrelerine uyarıcı yan dallar gönderirler. Bu lifler daha sonra korteksin granüler tabakasına uzanarak çok sayıda *granül hücre* ile sinaps yaparlar. Granül hücreleri de çapları 1 mikrondan daha az olan çok küçük aksonlarını, moleküler tabakaya girecek şekilde serebellum korteksinin dış yüzeyine kadar gönderirler. Aksonların her biri burada ikiye ayrılarak folyumlara paralel yönde 1-2 mm uzanırlar. Her bir Purkinje hücrelerine karşılık 500-1000 granül hücresi bulunduğundan *paralel sinir liflerinin* sayısı milyarlarca'dır. Purkinje hücrelerinin dendritleri moleküler tabakaya uzanır ve her

Purkinje hücresi bu paralel liflerden 80.000-200.000'i ile sinaps yapar.

Yosunsu liflerin Purkinje hücrelerine girişi, sinaptik bağlantılarının zayıf olmasından dolayı tırmanıcı liflerinden oldukça farklıdır. Purkinje hücrelerini uyarmak için çok fazla sayıda yosunsu lifin aynı anda uyarılması gerekir. Ayrıca, bu aktivasyon, tırmanıcı lifin sebep olduğu uzun, kompleks aksiyon potansiyelinden farklı olarak, *basit dikensi potansiyel* denen daha zayıf, kısa süreli bir aksiyon potansiyeli şeklindedir.

Purkinje Hücreleri ve Derin Çekirdek Hücreleri Normal Dinlenme Koşullarında Sürekli Olarak Ateşleme Yaparlar.

Purkinje ve derin çekirdek hücrelerinin kendilerine özgü özellikleri sürekli olarak ateşleme yapmalarıdır. Purkinje hücreleri saniyede 50-100 aksiyon potansiyeli oluştururlar. Bu sayı derin çekirdek hücrelerinde daha fazladır. Ayrıca, bu her iki tip hücrenin çıkış aktivitesi aşağı veya yukarı doğru değiştirilebilir.

Serebellumun Derin Çekirdeklerinde Uyarma ve Baskılama Arasındaki Denge. Şekil 56-7'deki devreye tekrar bakıldığında, derin çekirdek hücrelerinin hem tırmanıcı hem de yosunsu lifler tarafından doğrudan doğruya uyarıldığı dikkati çeker. Bunun aksine, Purkinje hücrelerinden gelen sinyallerle baskılanırlar. Normalde, derin çekirdeklerden çıkışın orta derecede sürekli bir uyarma düzeyinde nispeten sabit kalması için, bu iki etki arasındaki denge hafifçe uyarımadan yanadır.

Hızlı motor hareketlerin yapılması sırasında motor korteks veya beyin sapından gelen giriş sinyali ilk olarak büyük oranda derin çekirdek hücresinin uyarılmasını artırır. Birkaç milisaniye sonra Purkinje hücrelerinden baskılayıcı geribildirim sinyalleri oluşur. Böylece, ilk olarak motor hareketlerin artırılması için motor çıkış yollarına derin çekirdek hücreleri tarafından hızlı uyarıcı sinyal gönderilir. Fakat bunu birkaç milisaniye içinde baskılayıcı sinyal takip eder. Bu baskılayıcı sinyal, *sönme* etkisi yapacak tipte "gecikme hattı" sağlayan bir negatif geribildirim sinyaline benzemektedir. Yani, motor sistem uyarıldığı zaman, kısa bir gecikmeden sonra bir negatif geri bildirim sinyali, kas hareketini durdurarak hedefin aşılmasını ve osilasyonunu önler.

Serebellumdaki Diğer Baskılayıcı Hücreler. Serebellumda derin çekirdek hücreleri, granül hücreleri ve Purkinje hücrelerine ek olarak 2 tip nöron daha bulunur. Bunlar *sepet hücreleri* ve *yıldız hücreleridir*. Bunlar kısa aksonlu baskılayıcı hücrelerdir. Sepet ve yıldız hücreleri kortekste moleküler tabakada bulunur ve aralarındaki küçük paralel lifler tarafından uyarılır. Sonra, bu hücrelerin aksonları paralel liflere dik açı yapacak şekilde uzayarak, komşu Purkinje hücrelerinde *yan baskılamaya* sebep olur. Bu şekilde sinyal sınırlarının *yan baskılamalar* yoluyla keskinleşmesine, sinir sisteminin diğer birçok bölgeğinde de rastlanmaktadır.

Serebellumun Açma/Kapama ve Kapama/Açma Çıkış Sinyalleri

Serebellumun tipik işlevi, bir hareketin başlangıcında, agonist kaslar için hızlı açma sinyalleri ve antagonist kaslar için de aynı ana rastlayan zıt etkili kapatma sinyallerinin sağlanmasına yardımcı olmaktır. Hareketin sonuna yaklaşıırken ise, serebellum temelde antagonistler için açma sinyalleri, agonistler için kapatma sinyallerinin oluşturulması ve zamanlamasından sorumludur. Tüm ayrıntıların bilinmemesine rağmen, Şekil 56-7'deki temel serebellum devresinin nasıl çalıştığı aşağıdaki gibi tahmin edilebilir.

Bir hareketin başlangıcında agonist/antagonist kasılmaya ait açma/kapama sisteminin beyin korteksinden gelen sinyallerle başladığını varsayalım. Bu sinyaller, serebellumla ilişkili olmayan beyin sapı ve omurilik yollarından geçerek kasılmayı başlatmak üzere doğrudan agonist kaslara ulaşır.

Aynı zamanda serebelluma ponsun yosunsu lifleri yoluyla paralel sinyaller gönderilir. Her yosunsu lifin bir dalı doğrudan nukleus dentatusta veya diğer derin çekirdeklerdeki hücrelere gider. Bu da serebellum korteksinden başlatılmış olan kas kasılması ile ilgili sinyali desteklemek üzere hızla uyarıcı bir sinyali kortikospinal motor sisteme geri gönderir. Bunu, ya talamustan kortekse geri dönen sinyaller yoluyla ya da beyin sapındaki nöron devresi yoluyla yapar. Sonuç olarak, birkaç milisaniye sonra açma sinyali başlangıçtakinden daha güçlü hale gelir; çünkü, serebellum sinyalleri ile korteks sinyallerinin toplamı haline gelir. Serebellum sağlam olduğu zaman bu etki normaldir. Ancak serebellumun yokluğunda, sekonder ilave destekleyici sinyal kaybolmaktadır. Bu serebellum desteği, kas kasılmasının başlatılmasını serebellumun yokluğundakine göre daha güçlü yapmaktadır.

Hareketin sonunda agonist kasta kapama sinyaline neden olan nedir? Bütün yosunsu liflerin, granül hücreleri yoluyla serebellum korteksine ve sonunda "paralel" lifler yoluyla Purkinje hücrelerine sinyal gönderen ikinci bir dalı olduğunu hatırlayalım. Purkinje hücreleri derin çekirdek hücrelerini *baskılar*. Bu yol, sinir sisteminde bilinen en küçük ve en yavaş ileten bazı sinir liflerinden, yani serebellum korteksinin moleküler katmanındaki çapları sadece milimetrenin kesri kadar olan paralel liflerden geçer. Bu liflerden gelen sinyaller de zayıftır. Böylece bunlar, Purkinje hücrelerinin dendritlerinde yeterli uyarımı oluşturabilmek için belli bir zamana gerek duyarlar. Ancak Purkinje hücresi bir kez uyarıldığında, hareketi başlatan aynı derin çekirdek hücresine güçlü *baskılayıcı sinyaller* gönderir. Bu ise kısa bir süre sonra hareketin *durdurulmasına* yardım eder.

Tam bir serebellum devresinin, bir hareketin başlangıcında agonist kas kasılmanın hızlı başlatılmasını ve belli bir süre sonra aynı agonist kasılmanın *tam bir zamanlamayla* da sonlandırılmasını nasıl sağlayabildiğini anlamak mümkündür.

Şimdi de, antagonist kaslarla ilgili devre hakkında spekülasyon yapalım. Omurilik içinde, omuriliğin başlattığı hemen her hareket için birbirine zıt agonist/antagonist devreler bulunduğunu hatırlamak çok önemlidir. Bu devreler hareketin başlangıcında antagonistin kapanmasının ve hareketin sonunda da antagonistin açılmasının ana temelidir. Bunlar, agonist kaslarda gerçekleşenlerin tam tersidir. Ancak, serebellumda Purkinje hücrelerinin yanısıra farklı tipte diğer baskılayıcı hücrelerin olduğu da hatırlanmalıdır. Bu hücrelerin bazı işlevleri henüz açık değildir. Bu hücreler, bir hareketin başlangıcında antagonist kasların ilk baskılanmasında ve hareketin sonunda da bu kasların uyarılmasında rol oynayabilirler.

Bu mekanizmalar hala kısmen spekülasyondur. Bunlar burada, serebellum abartılı aç-kapa sinyallerine neden olabileceğini, zamanlamanın yanısıra agonist ve antagonist kasları kontrol ettiği yolları özellikle göstermek amacıyla yer almıştır.

Purkinje Hücreleri Motor Hataları Düzeltmeyi “Öğrenir”-Tırmanıcı Liflerin Rolü

Serebellum, kas kasılmasının başlama ve bitişine ve kasılmanın zamanlamasına vereceği desteğin miktarını öğrenebilir. Tipik olarak, kişi yeni bir motor aktiviteyi ilk defa yaptığında, serebellumun kasılmanın başlamasına ve kasılma sonundaki baskılamaya olan katkısı ve bunların zamanlaması, hemen her zaman için hareketin doğru yapılmasına yetmeyecek kadar hatalıdır. Fakat, birçok kez tekrarlandıktan sonra hareketler, gittikçe daha kusursuz hale gelir. Arzu edilen sonucun alınması için bazen sadece birkaç hareket yeterken, bazı durumlarda yüzlerce tekrar gerekir.

Bu düzeltmeler nasıl olmaktadır? Serebellum döngülerinin duyarlılık düzeylerinin, kendilerinin öğrenme işlemi sırasında artan biçimde adapte olduğu, özellikle Purkinje hücrelerinin granül hücre uyarılarına duyarlılığının arttığı bilinse de kesin yanıt bilinmemektedir. Bu duyarlılık değişimine inferiyor olivar kompleksten serebelluma gelen tırmanıcı liflerin taşıdığı sinyaller neden olur.

Dinlenme sırasında, tırmanıcı lifler yaklaşık saniyede bir deşarj yapar. Fakat bunların ateşlemesi, her defasında Purkinje hücrelerinin bütün dendritik dallanmalarında, bir saniye kadar süren aşırı depolarizasyon yaratır. Bu sürede, Purkinje hücresi ilk büyük dikensi potansiyel çıkışını izleyen bir seri küçülen dikensi potansiyelleri oluşturur. Kişi yeni bir hareketi ilk defa yaptığında ve kaslar ile eklem propriyoseptörlerinden gelen sinyaller yapılan hareketin, amaçlanan hareket ile uyuşmadığını gösteriyorsa, tırmanıcı lif sinyalleri Purkinje hücrelerinin uzun süreli duyarlılığını herhangi bir yolla değiştirir. Bir süre sonra duyarlılıktaki bu değişimin serebellumun diğer olası “öğrenme” işlevleri ile birlikte, giderek mükemmelleşen hareketin serebellum tarafından kontrolünün diğer

yönlerini oluşturduğuna ve zamanlamayı yaptığına inanılmaktadır. Bu sonuç elde edildiğinde, tırmanıcı liflerin serebelluma daha fazla değişikliğe neden olacak “hata” sinyallerini göndermesine gerek kalmaz.

Genel Motor Kontrolde Serebellumun İşlevi

Sinir sistemi, motor kontrol işlevlerini eşgüdümlemek için serebellumu aşağıdaki gibi üç düzeyde kullanır:

1. *Vestibuloserebellum*, temel olarak posteriyör serebellumun altında bulunan küçük flokulonodüler serebellum lobları ile vermisin komşu kısımlarından oluşmuştur. Vücudun denge hareketlerinin bir çoğunun nöron devrelerini sağlar.
2. *Spinocerebellum*, ön ve arka serebellumun vermis kısmının büyük bölümü ile vermisin her iki yanındaki komşu ara loblardan ibarettir. Özellikle, eller ve el parmakları başta olmak üzere, başlıca ekstremitelerin uç kısımlarının hareketini koordine eden devreyi sağlar.
3. *Serebroserebellum*, ara lobların yan tarafında bulunan serebellum hemisferlerinin büyük yan bölgelerinden oluşmuştur. Bu kısım bütün girdilerini beynin motor korteksi ile ona komşu olan premotor ve somatik duyu kortekslerinden alır. Çıktı bilgisini, serebral kortikal sensorimotor sisteme, ardışık, istemli beden ve kol bacak hareketlerinin planlanması için, hareketin gerçekleşmesinden saniyenin onda biri kadar önce plan-yarak, geribildirim biçiminde yukarıya geri iletir. Buna yapılacak hareketlerin “motor hayalinin” oluşturulması adı verilir.

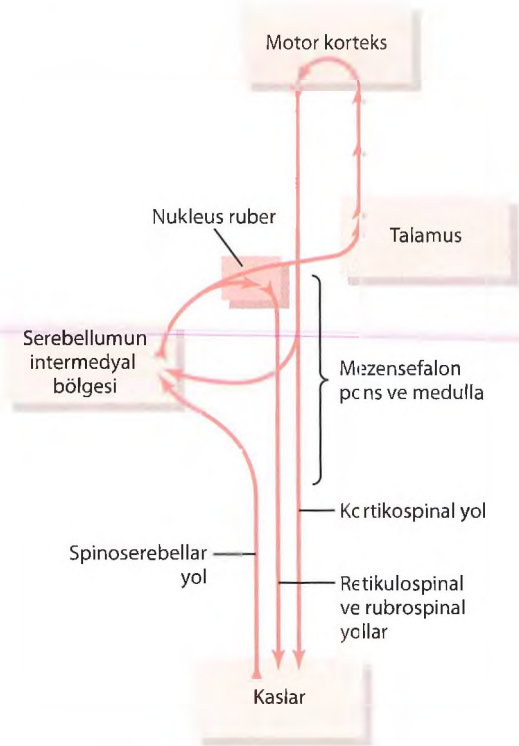
Vestibuloserebellum-Beyin Sapı ve Omurilikle Birlikte Denge ve Duruşun Kontrolü ile İlgili İşlevi

Vestibuloserebellum filogenetik olarak hemen hemen iç kulaktadaki vestibuler aygıtla aynı zamanda gelişmiştir. Bundan başka Bölüm 55’te tartışıldığı gibi, serebellumda vestibuloserebellumu yapan flokulonodüler loblar ile vermisin onlara komşu kısımlarının kaybı dengeyi ve postür hareketlerini ileri derecede bozar.

Denge ile ilgili olarak vestibuloserebellumun, beyin sapının diğer nöron mekanizmalarının sağlayamadığı hangi rolü oynadığı sorusunu sormalıyız. Vestibuloserebellum bozukluğu olan kişilerde bir ipucu, dengenin sabit durumda değil hızlı hareketleri yaparken, özellikle yarım daire kanallarını uyaran yön değiştirme hareketleri yapılırken bozulması gerçeğidir. Bu durum, özellikle vestibüler aygıtın istğine bağlı vücut pozisyonundaki hızlı değişimler sırasında omuz, kalça ve omurganın agonist ve antagonist kas kasılmaları arasında dengenin düzenlenmesinde vestibuloserebellumun önemli olduğunu göstermektedir.

Dengenin kontrolünde en büyük problemlerden biri, vücudun çeşitli kısımlarından gelen pozisyon sinyallerinin ve hareketlerin hızı ile ilgili sinyallerin beyne ulaşması için geçen süredir. Spinoserebellumun aferent sistemde olduğu gibi en hızlı ileti yapan duysal yollarda bile (saniyede 120 m), ayaktan beyne iletimde 15-20 milisaniyelik bir gecikme olur. Hızlı koşan şahsın ayakları bu süre içinde 25 cm kadar hareket edebilir. Bu yüzden, hareketler yapıldığında vücudun periferik kısmından doğan sinyallerin hareketle aynı anda beyne ulaşması imkansızdır. O halde beyin, hızlı hareket yapılırken sonraki hareketi yapmak için bir önceki hareketi durduracağı zamanı nasıl bilmektedir? Periferden gelen sinyaller beyne sadece vücudun farklı kısımlarının pozisyonlarını değil, ne kadar hızlı ve hangi yönde hareket ettiklerini de söyler. Gelecek birkaç milisaniye içinde vücudun farklı kısımlarının nerede olacağını, *bu hız ve yönlerden önceden hesaplamanın* vestibuloserebellumun işlevi olduğuna inanılmaktadır. Bu hesaplamaların sonuçları, bir sonraki ardışık hareket için beyin işleminin anahtarıdır.

Böylece, denge düzenlenirken, hareket yönünün çok hızlı değişimi dahil, çok hızlı hareketlerde bile dengenin korunmasında gerekli olan postüre ait motor sinyallerin *önceden düzeltilmesi* için, hem periferden hem de vestibüler aygıttan gelen bilginin bir geribildirim kontrol devresinde kullanıldığı sanılmaktadır.



Şekil 56-8 İstenli hareketlerin serebrum tarafından ve özellikle serebellumun intermedyal bölgesi dahil olmak üzere serebellum tarafından kontrolü.

Spinoserebellum-Distal Ekstremit Hareketlerinin İntermedyal Serebellum Korteksi ve İnterpose Çekirdek Üzerinden Geribildirim ile Kontrolü

Şekil 56-8'de görüldüğü gibi, hareket yapıldığı zaman her serebellum hemisferinin ara bölgesi iki tip bilgi alır. (1) Serebelluma motor korteks ve orta beyindeki nukleus ruberden (kırmızı çekirdekten), saniyenin kesri içerisinde *yapılması düşünülen ardışık hareketin planı* hakkında doğrudan gelen bilgi ve (2) vücudun perifer bölgelerinden özellikle ekstremitelerin distal bölgelerinde *yapılan hareketlerin* sonucunu serebelluma bildiren geribildirim bilgileri.

Serebellumun intermedyal bölgesi, yapılan hareketle, yapılması planlanan hareketi karşılaştırdıktan sonra, *interpose çekirdeklerin* derin çekirdek hücreleri *düzeltilici* çıkış sinyallerini (1) *talamustaki* aktarıcı nukleuslar üzerinden geriye *serebral motor kortekse* ve (2) *rubrospinal* yolu yapan *nukleus ruberin* (kırmızı çekirdek) *magnosellüler kısmına* (alt bölümü) gönderir. Rubrospinal yol daha sonra, omuriliğin ön boynuzunun gri maddesinde en yan bölümde yer alan ekstremitelerin distal kısımlarını, özellikle el ve parmakları yöneten motor nöronları inerve etmek üzere kortikospinal yola katılır.

Serebellumun motor kontrollü sisteminin bu bölümü, amaca yönelik hareketlerin yapılması için, ekstremitelerin distalindeki agonist ve antagonist kasların düzgün ve eşgüdümlü hareketini sağlar. Serebellumun, kortikopon-

toserebellum yolla ara bölgeye taşınan üst motor kontrol sisteminin "amaçlarını", periferden serebelluma iletilen vücudun ilgili kısımlarının "performansı" ile karşılaştırdığı görülmektedir. Gerçekten ventral spinoserebellum yol, ön motor nöronlara ulaşan motor kontrol sinyallerinin bir eferent kopyasını geriye serebelluma bile taşır. Bu sinyaller de, kas içciklerinden ve diğer propriyoseptör duyu organlarından genellikle dorsal spinoserebellum yolla gelen sinyaller ile entegre edilir. Benzer karşılaştırmacı sinyaller inferior olivar komplekse de gitmektedir. Eğer sinyaller uyuşmazsa, olivar-Purkinje hücre sistemi, serebellumun olası diğer öğrenme mekanizmalarıyla birlikte, istenilen görev yapılınca kadar hareketi düzeltir.

Serebellumun Hareketlerde Aşmayı Önleme ve "Söndürme" İşlevi. Vücuttaki hemen bütün hareketler "sarkaç" hareketi şeklindedir. Örneğin, kol hareket ettirilirken momentum gelişir; hareketin durdurulabilmesi için bu momentumun yenilmesi zorunludur. Momentum nedeniyle bütün sarkaç hareketlerin, *hedefi aşma* eğilimi vardır. Serebellumu haraplanan kişide olduğu gibi, eğer hedef aşılsa beyindeki bilinç merkezleri bunu fark ederek, kolu amaçlanan noktaya getirmek üzere ters yönde bir hareket başlatırlar. Ancak kol tekrar momentum nedeniyle hedefi aşar ve uygun düzenleyici sinyallerin tekrar

gönderilmesi gerekir. Böylece kol, nihayet amaçlanan noktaya sabitleninceye kadar birçok ileri geri salınım yapar. Bu etki *hareket tremoru* veya *intansiyonel tremor* olarak adlandırılır.

Eğer serebellum sağlamsa, öğrenilmiş bilinç dışı sinyaller hareketi tam amaçlanan noktada durdurarak, hedefi aşmayı ve tremoru önler. *Bu, söndürme sisteminin temel özelliğidir.* Yanıtsızlığı olan sarkaç bileşenlerini düzenleyen bütün kontrol sistemlerinin içinde söndürme devrelerinin bulunması gerekir. Merkezi sinir sisteminin motor kontrol sisteminde bu söndürme işlevini büyük ölçüde serebellum yürütür.

Balistik Hareketlerin Serebellum Tarafından Kontrolü. Vücutta birçok hızlı hareket, daktilo ile yazı yazma sırasındaki parmak hareketlerinde olduğu gibi, o kadar hızlı yapılır ki, hareketler bitmeden ne periferden serebelluma, ne de serebellumdan geriye motor kortekse geribildirim bilgisi almak mümkün değildir. Bu hareketlere *balistik hareketler* denir. Bunun anlamı, tüm hareketlerin belirli bir uzaklığa gitmek, sonra da durmak üzere önceden planlanması ve harekete geçirilmesidir. Önemli başka bir örnek de gözlerin sakkadik hareketleridir. Bu durumda, şahıs okurken veya bir arabada giderken yol boyunca birbirini izleyen noktalara baktığında gözleri bir pozisyonundan diğerine sıçrar.

Serebellum çıkarıldığında, balistik hareketlerde görülen değişiklikleri inceleyerek, serebellumun işlevini daha iyi anlamak mümkün olur. Üç büyük değişiklik görülür. (1) Hareketler yavaş gelişir ve serebellumun agonist bir hareket için destek verdiği ek başlangıç hızına sahip değildir. (2) Gücün ortaya çıkışı zayıftır. (3) Hareketin durdurulması yavaştır ve bu nedenle genellikle hedef aşılar. Serebellum devresinin yokluğunda, motor korteks balistik hareketi başlatmak ve sona erdirmek için çok düşünmek zorunda olduğundan, fazladan zaman gerekecektir. Böylece, balistik hareketlerde otomatiklik kaybolur.

Bu bölümün başında incelediğimiz serebellum devresini tekrar düşünecek olursak, önceden planlanan hareketler için gerekli olan bu iki aşamalı, önce uyarıcı ve sonra da gecikmiş baskılayıcı görevin yapılması için çok iyi organize olduğunu anlarız. Ayrıca, serebellum korteksinin zaman ayarlı devrelerinin, onun bu özel yeteneğinin temeli olduğu da anlaşılır.

Serebrocerebellum - Serebellum Hemisferinin Geniş Lateral Alanının Kompleks Hareketleri Planlama, Sıralama ve Zamanlama İşlevi

İnsanda serebellum hemisferlerinin lateral bölgeleri, insanların özellikle elleri ve parmaklarıyla ince ardışık hareketleri yapmalarına ve konuşma yeteneklerine paralel olarak çok gelişmiş ve oldukça büyümüştür. Ancak, serebellum hemisferinin bu geniş lateral bölgelerinin vücudun

perifer kısımlarından doğrudan bilgi almayı ilginçtir. Ayrıca, lateral serebellum alanları ile korteks arasındaki hemen bütün haberleşme, primer motor korteks ile değil, *premotor alan, somatik duysal primer ve asosiyasyon alanları* sayesinde olur.

Daha ötesi, serebellum hemisferlerinin lateral bölümleri ile birlikte derin çekirdeklerinden nukleus dentatusun tahrip edilmesi, konuşma aygıtının, ellerin, parmakların ve ayakların kompleks amaçlı hareketlerinde ileri derecede koordinasyon bozukluğu yapabilir. Serebellumun bu bölümü ile, primer motor korteks arasında doğrudan bir bağlantı bulunmadığından bu olayı anlamak zordur. Bununla beraber, yapılan deneysel araştırmalar, serebellumun bu bölümlerinin motor kontrolün diğer iki önemli dolaylı yönüyle ilgili olduğunu ortaya koymuştur. Bunlar, (1) ardışık hareketlerin planlanması ve (2) ardışık hareketlerin “zamanlaması”dır.

Ardışık Hareketlerin Planlanması. Ardışık hareketlerin planlanmasının, hemisferlerin lateral bölgelerinin beyin korteksinin premotor ve duysal alanları ile haberleştiği ve aynı korteks alanları ile bazal gangliyonların ilgili alanları arasında da karşılıklı ilişkinin varlığını gerektirdiğine inanılmaktadır. Öyle gözükmektedir ki, ardışık hareketlerin “planı” korteksin premotor ve duysal alanlarından başlamakta, plan buradan serebellum hemisferlerinin lateral bölgelerine iletilmektedir. Bir hareket dizisinden diğerine uygun şekilde geçebilmek için serebellum ile korteks arasında çift yönlü iletişim gerekir.

Bu görüşü destekleyen ilginç bir gözlem, yapılan hareket henüz sürerken, nukleus dentatustaki çok sayıda nörona, bunu izleyecek hareketin bir modelinin ortaya çıkmasıdır. Böylece lateral bölgelerin, belli bir anda olan olaylarla değil, saniyenin bir kesiri sonrasındaki hatta saniyeler sonraki ardışık hareket ile ilgili oldukları anlaşılmaktadır.

Özetlenirse, normal motor işlevin çok önemli özelliklerinden biri, bir hareketten diğerine düzgün geçiş yapma yeteneğidir. Serebellum hemisferlerinin geniş lateral bölgelerinin yokluğunda, saniyenin kesri içinde oluşan hızlı hareketlerdeki bu yetenek ciddi şekilde bozulur.

Zamanlama İşlevi. Lateral serebellum hemisferlerinin diğer önemli bir görevi de her ardışık hareket için uygun zamanlamayı yapmaktır. Bu lateral alanların kaybında kişi, vücudun çeşitli parçalarının, belirli bir zaman içinde nereye kadar hareket edeceğini bilinç dışı olarak kestirme yeteneğini kaybeder. Bu zamanlama yeteneği bulunmazsa, kişi gelecek hareketin ne zaman başlaması gerektiğine karar veremez. Sonuç olarak, ardışık hareket ya çok erken veya daha büyük olasılıkla geç başlar. Bu nedenle, lateral serebellum lezyonları, karmaşık hareketlerde (yazı yazma, koşma hatta konuşma gibi) koordinasyonu bozar ve bir hareketten diğerine düzgün geçiş yeteneğini ortadan kaldırır. Bu tip serebellum lezyonlarının, *hareketlerin düzgün ilerleyişinin bozulmasına* neden oldukları söylenir.

Serebroserebellumun Hareketdışı Tahmin Edici İşlevleri. Serebroserebellum (geniş lateral loblar) vücut hareketleri dışındaki “zaman” olaylarının önceden tahmininde de rol oynar. Örneğin, hem iştme hem de görme ile ilgili olayların ilerleme hızı beyin tarafından kestirilebilir ve bunun için serebelluma gereksinim vardır. Örneğin, kişi görme sahnesinin değişiminden, bir cisme ne kadar hızla yaklaşacağını kestirebilir. Maymunlarda serebellumun lateral kısımlarının çıkarılması, serebellumun bu yeteneğinin önemini gösteren çarpıcı bir deneydir. Böyle bir maymun, duvara ne zaman erişeceğini önceden kestiremediğinden bir koridordan nadiren geçebilir ve kelimenin gerçek anlamıyla başını duvara vurarak ezer.

Serebellumun bu hareketdışı tahmin etme işlevlerini daha yeni yeni öğrenmeye başlıyoruz. Serebellumun, zaman-gecikmeli devrelerini kullanarak, merkezi sinir sisteminin diğer bölgelerinden gelen sinyalleri karşılaştırıp bir “zaman kavramı” oluşturmaya mümkün gibi görülmektedir. Özellikle duysal bilgilerdeki *zamana ve yere bağlı (spatiotemporal) hızlı değişen ilişkilerin* yorumlanmasında serebellumun yardımcı olduğu sık olarak dile getirilmektedir.

Serebellumun Klinik Bozuklukları

Lateral serebellum korteksinde küçük bir bölgenin harabiyeti motor işlevde nadiren farkedilebilecek anormalliklere sebep olur. Gerçekten lateral serebellum korteksinin bir hemisferinin tümüyle çıkarılmasından birkaç ay sonra, eğer korteksle birlikte serebellumun derin çekirdekleri de çıkarılmamışsa, *hayvan hareketleri yavaş yaptığı sürece*, motor işlevler tamamen normal görünür. O halde, motor kontrol sisteminin geride kalan bölümleri, serebellumun kaybedilen bölümünü büyük ölçüde kompanse edebilmektedir.

Serebellum lezyonlarının, serebellum işlevlerini ciddi şekilde ve sürekli olarak bozabilmeleri için genellikle serebellum korteksiyle birlikte, derin serebellum çekirdeklerinden *-dentat, interpose ve fastigial-* bir veya daha fazlasını etkilemesi gerekir.

Dismetri ve Ataksi. Serebellum hastalıklarının en önemli iki belirtisi, dismetri ve ataksidir. Serebellumun yokluğunda, bilinçdışı motor kontrol sistemi hareketlerin nereye kadar gideceğini önceden kestiremez. Bu nedenle, hareketler çoğu kez istenen noktayı aşar ve beynin bilinçle ilgili bölgesi sonraki hareketleri karşıt yönde kompanse eder. Dismetri adı verilen bu etki, ataksi olarak bilinen koordinasyonsuz hareketlere sebep olur. Dismetri ve ataksi, *spinocerebellum yollarının harabiyeti* sonucu da gelişir. Çünkü hareketlerin hassas bir şekilde yönetilmesi için, vücutun hareket eden kısımlarından geribildirim bilgilerinin gelmesi şarttır.

Aşma. Aşma, serebellumun yokluğunda bir şahsın elini veya vücudunun başka hareketli bir bölgesini, amaçladığı noktadan oldukça öteye uzatmasıdır. Normalde serebellum, bir hareketi başladıktan sonra durdurmak için motor sinyaller gönderir. Eğer bunu yapacak serebellum yoksa, hareket amaçlanan noktanın ötesine aşar. Bu nedenle aşma, aslında dismetrinin bir belirtisidir.

İlerleme Bozukluğu

Disdiadokokinezi – Hızla Değişen Hareketleri Gerçekleştirememe. Motor kontrol sistemi, vücudun çeşitli kısımlarının belirli bir zaman sonra nerede olacaklarını kestiremezse, hızlı motor hareketler sırasında bu kısımların algısını “kaybeder”. Sonuç olarak, sıralı hareket ya çok erken veya çok geç başladığından “hareketin ilerleyişi” düzensiz olur. Serebellum hasarı bulunan bir hastaya elini hızla aşağı yukarı çevirmesi söylendiğinde bu durum kolayca gözlemlenebilir. Hasta hareketin herhangi bir anında elinin durumunu algılayamaz ve hızla “kaybeder”. Sonuçta normal koordineli, yukarı-aşağı hareket yerine, bir dizi güçsüz, karmaşık hareket ortaya çıkar. Buna *disdiadokokinezi* denir.

Disartri-Konuşmanın Düzenli İlerlemesinde Bozukluk. Düzenli ilerlemenin bozulduğu bir başka durum da konuşmadır. Çünkü kelimelerin oluşumu, larinks, ağız ve solunum sistemindeki kas hareketlerinin hızlı ve belli bir sırayla gerçekleşmesine bağlıdır. Bu kaslar arasında koordinasyonun yetersiz olması, birbirini izleyen seslerin süresinin veya şiddetinin önceden kestirilememesi, karmaşık seslerin çıkarılmasına neden olur. Bazı sesli harflerin yüksek, bazılarının zayıf, bazılarının uzun, bazılarının kısa aralıklarla, söylenmesi sonucu, konuşma çoğu kez tamamen anlaşılmazdır. Buna *disartri* denir.

Hareket Tremoru. Serebellumunu kaybeden şahıs istemli bir hareket yaptığında, hareketler, özellikle hedefe yaklaştıklarında titreme gösterir. Önce hedefi aşar, sonra hedefte karar kılınca kadar birkaç kez ileri geri salınır. Bu reaksiyona *intensiyonel tremor* veya *hareket tremoru* denir. Bu durum, serebellum kaynaklı aşmadan ve serebellum sisteminin motor hareketleri “söndürme” işlevini yapamamasından kaynaklanır.

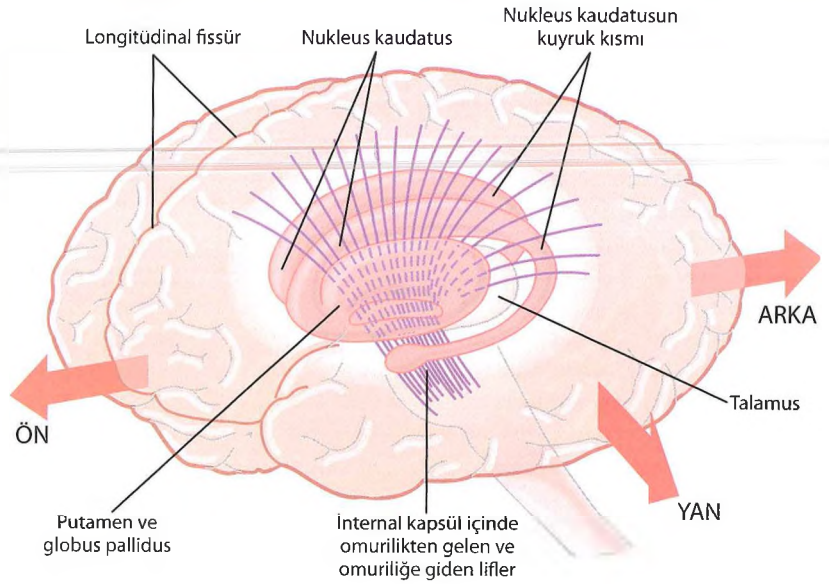
Serebellum Nistagmusu- Göz Kürelerinin Tremoru. *Serebellum kaynaklı nistagmus* göz kürelerinin tremorudur. Genellikle, birey başının bir tarafındaki alana gözlerini sabitlemeye çalıştığı sırada görülür. Bu çarpık fiksasyon, kararlı bir fiksasyondan çok, gözlerin hızlı titreşim hareketlerine sebep olur. Bu durum serebellumun söndürme yeteneği kaybının bir diğer göstergesidir. Bu durum özellikle, flokulonodüler lobların harabiyetinde, yarım daire kanallarından serebelluma gelen yollardaki bozukluğa bağlı olan denge kaybıyla birlikte görülür.

Hipotoni-Kaslarda Tonus Kaybı. Derin serebellum çekirdeklerinin, özellikle dentat ve interpose çekirdeklerin kaybı, lezyon tarafındaki perifer kaslarda tonusun azalmasına sebep olur. Hipotoni, serebellumun derin çekirdeklerinin tonik deşarjları nedeniyle motor korteks ve beyin sapı motor çekirdeklerinde fasilitasyonun kaybı sonucu ortaya çıkar.

Bazal Gangliyonlar-Motor İşlevleri

Bazal gangliyonlar, serebelluma benzer şekilde genellikle tek başına çalışmayan, kortikospinal motor sistem ve serebral korteks ile sürekli yakın ilişki içinde olan diğer bir yardımcı motor sistemdir. Gerçekte bazal gangliyonlar, bütün giriş sinyallerini korteksten alırlar ve çıkış sinyallerini de hemen tümüyle kortekse geri gönderirler.

Şekil 56-9 Bazal gangliyonların serebral korteks ve talamus ile anatomik ilişkilerinin üç boyutlu görünümü (Guyton AC.: Basic Neuroscience: Anatomy and Physiology. Philadelphia: WB Saunders 1992'den yeniden çizilmiştir.)



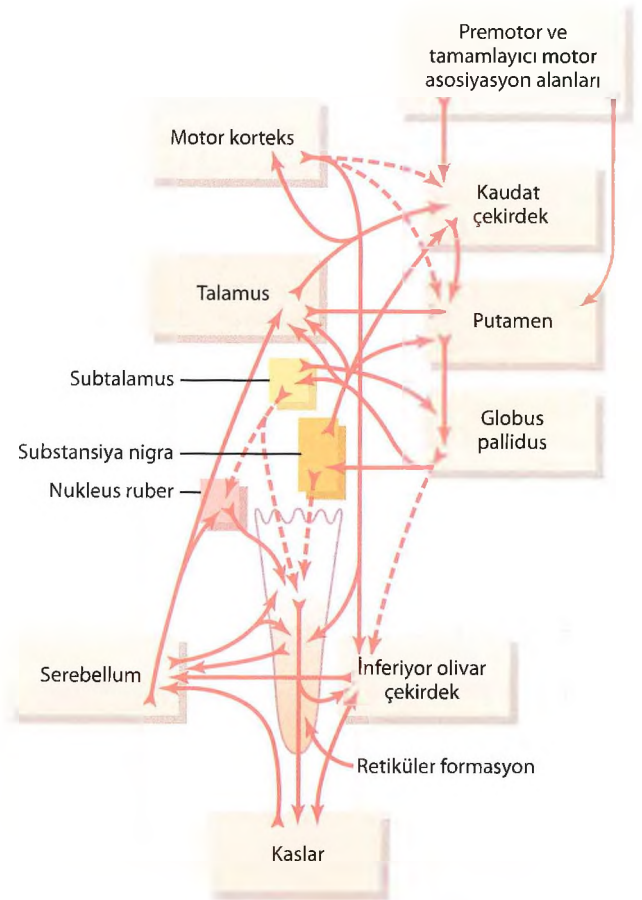
Şekil 56-9, bazal gangliyonların beynin diğer yapılarıyla olan anatomik ilişkilerini göstermektedir. Beynin her iki yarısındaki bazal gangliyonlar, *kaudat çekirdek*, *putamen*, *globus pallidus*, *substansiya nigra* ve *subtalamik çekirdekleri* içerir. Bunlar çoğunlukla talamusun yan tarafında her iki hemisferin derin bölgelerindeki geniş bir alanı kaplayacak şekilde yerleşmişlerdir. Serebral korteks ile omuriliğin ilişkisini sağlayan hemen bütün motor ve duysal sinir liflerinin, bazal gangliyonların ana kütleleri olan *kaudat çekirdek* ile *putamenin* arasından geçtiğine dikkat ediniz. Bu alana beyin *internal kapsülü* denir. Burası, motor kontrol ile ilgili olarak kortikospinal sistem ve bazal gangliyonlar arasındaki yakın ilişki nedeniyle şimdiki tartışmamız için önemlidir.

Bazal Gangliyonların Nöron Devresi. Şekil 56-10'da gösterildiği gibi, bazal gangliyonlar ile motor kontrolün diğer beyin elemanları arasındaki anatomik bağlantıları karmaşıktır. Solda, motor korteks, talamus, ilgili beyin sapı ve serebellum bağlantıları görülmektedir. Sağdaki, bazal gangliyonlar sisteminin ana devresidir. Burada, bazal gangliyonlar arasında çok sayıda iç bağlantılar ve beyin motor bölgeleri ile bazal gangliyonlar arasındaki yaygın giriş ve çıkış yolları görülmektedir.

Gelecek birkaç bölümde özellikle iki temel devre olan *putamen* ve *kaudat devreleri* üzerinde duracağız.

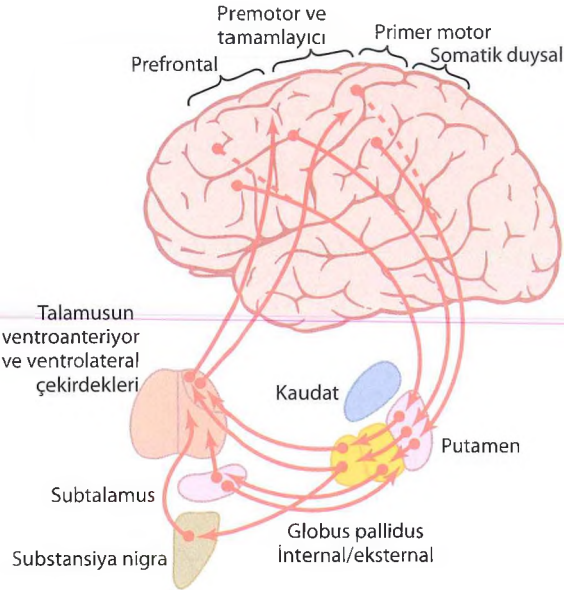
Motor Aktivite Modellerinin Yerine Getirilmesinde Bazal Gangliyonların İşlevi-Putamen Devresi

Motor kontrolde bazal gangliyonların temel rollerinden biri, kortikospinal sistem ile birlikte *motor aktivitenin kompleks modellerini* kontrol etmektir. Alfabenin harflerini yazmak buna bir örnektir. Bazal gangliyonlarda ciddi tahribat olduğunda, motor kontrolün kortikal sistemi bu hareketleri oluşturamaz. Kişinin yazısı, yeni yazmayı öğreniyormuş gibi bozuk hale gelir.



Şekil 56-10 Hareketin kontrolünde bazal gangliyon devresinin kortikospinal-serebellum sistemiyle ilişkisi.

Makasla kağıt kesme, çivi çakma, basket topunu potadan geçirme, futbolda pas verme, beyzbol topunu fırlatma, kürek kullanma hareketleri, vokalizasyonun bazı yönleri, gözlerin kontrollü hareketleri ve ustalık gerektiren diğer tüm hareketlerin yapılması için bazal gangliyonlara gereksinim vardır; bunların çoğu bilinçdışı şekilde yapılır.



Şekil 56-11 Öğrenilen hareketlerin bilinçdışı yapılmasında bazal gangliyonlardan geçen putamen devresi.

Putamen Devresinin Nörol Yolları. Şekil 56-11 bazal gangliyonlarda öğrenilmiş hareket modellerinin yerine getirilmesi için gerekli temel yolları göstermektedir. Bunlar, temelde duysal korteksin primer somatik duysal alanından ve motor korteksin tamamlayıcı motor ve premotor alanlarından başlar. Daha sonra putamene (nukleus kaudatusa uğramadan), oradan da globus pallidusun iç kısmına, sonra da talamusun ventroanterior ve ventrolateral aktarıcı çekirdeklerine geçer. Sonunda primer motor kortekse ve tamamlayıcı motor alan ile premotor alanın primer motor kortekse yakın ilişkide olan kısımlarına geri döner. Böylece, putamen devresi girdisinin çoğunu primer motor korteksin kendisinden değil ona komşu olan beyin kısımlarından alır. Çıktısı ise, başlıca primer motor kortekse veya onunla bağlantısı olan tamamlayıcı korteks ve premotor kortekse geri gider. Bu temel putamen devresi ile yakın ilişkili işlevsel üç yardımcı devre vardır: Bunlar, putamenden eksternal globus pallidusa, subtalamusa ve substansiya nigraya giden ve oradan da talamus yoluyla tekrar motor kortekse dönen yollardır.

Putamen Devresinde İşlev Bozuklukları: Atetoz, Hemiballismus ve Korea. Hareket kalıplarının yerine getirilmesinde putamen devresi nasıl görev yapmaktadır? Yanıtı çok az bilinmektedir. Devrenin herhangi bir yeri haraplandığında veya engellendiğinde bazı belirli hareket modelleri anormal hale gelir. Örneğin, *globus pallidus* lezyonları sıklıkla elde, kolda, boyunda veya yüzde *atetozis* adı verilen spontan ve sürekli kıvrılma hareketlerinin oluşmasına sebep olur.

Subtalamustaki bir lezyon sıklıkla, ekstremitenin bütününde ani *sallanma hareketlerine* yol açar. Bu duruma *hemiballismus* adı verilir.

Putamende çok sayıda küçük lezyonlar ellerde, yüzde ve vücudun diğer bölümlerinde *korea* denen *seyirme* hareketlerine yol açar.

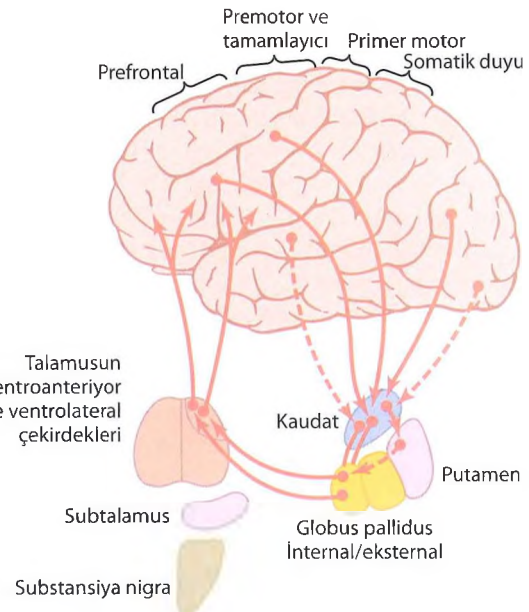
Substansiya nigra lezyonları, ileride ayrıntılı olarak tartışılacak olan *tremor*, *akinezi* ve *rijidite* ile tanımlanan ve oldukça yaygın ve ciddi bir hastalık olan Parkinson hastalığına yol açar.

Ardışık Motor Hareketlerinin Bilişsel Kontrolünde Bazal Gangliyonların Rolü-Nukleus Kaudatus Devresi

Kognisyon (Biliş) terimi, hem hafızada depolanan bilgiyi hem de beyne gelen duysal bilgiyi kullanarak beynin düşünme işlemi anlamına gelir. Motor hareketlerimizin çoğu, aklımızda oluşturduğumuz düşünceler sonucu ortaya çıkar ve bu işleme *motor aktivitelerin bilişsel (kognitif) kontrolü* adı verilir. Motor aktivitenin bilişsel kontrolünde ana rolü nukleus kaudatus oynar.

Şekil 56-12'de gösterilen kortikospinal motor kontrol sistemi ile nukleus kaudatus arasındaki nöron bağlantıları, putamen devresindekilerden biraz farklıdır. Bunun nedenlerinden biri, Şekil 56-9'da görüldüğü gibi nukleus kaudatusun, frontal lobda, önden başlayarak serebrumun bütün loblarına uzanması, sonra pariyetal ve oksipital loblarda, arkaya doğru geçmesi ve sonunda temporal lobların içine "C" harfi şeklinde tekrar öne doğru eğilmesidir. Ayrıca, nukleus kaudatus girdisinin büyük bir çoğunluğunu, farklı tipte duysal ve motor bilgileri kullanılabilir düşünce kalıpları şeklinde entegre eden beyin korteksindeki *asosiyasyon alanlarından* alır.

Sinyaller beyin korteksinden nukleus kaudatusa geçtikten sonra, internal globus pallidusa, oradan da ventroanterior ve ventrolateral talamusun aktarıcı çekirdeklerine



Şekil 56-12 Özgül bilinçli amaca ulaşmak için ardışık ve paralel motor hareketlerin bilişsel planlanmasında bazal gangliyonlardan geçen kaudat devresi.

iletilirler ve sonunda serebral korteksin tamamlayıcı motor, premotor ve prefrontal alanlarına geri dönerler. Primer motor alana doğrudan geri dönüş olmaz. Geri dönen sinyaller, kas hareketlerini ayrı ayrı uyarmak yerine 5 saniye veya daha fazla süren ardışık hareket modellerini birleştirmekle görevli yardımcı motor bölgelere ve tamamlayıcı motor alanlarına gider.

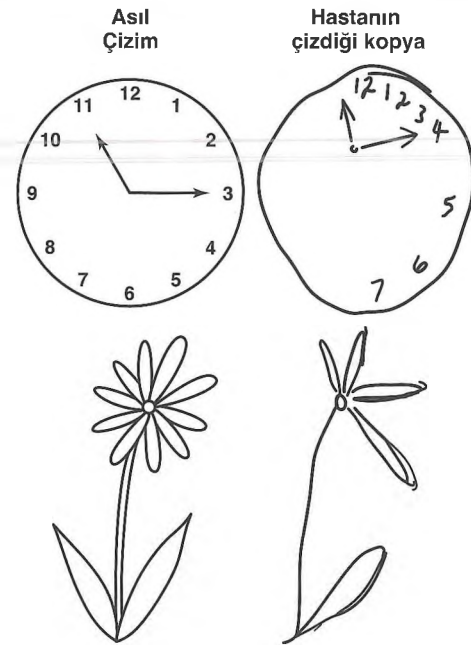
Kişinin bir aslanın kendine yaklaştığını görmesi ile ani ve otomatik olarak (1) aslandan uzaklaşma (2) koşmaya başlama ve (3) hatta bir ağaca tırmanmaya çalışma şeklinde yanıt vermesi bunun iyi bir örneğidir. Bilişsel işlevler olmasaydı kişi çok fazla düşünmeden hızlı ve uygun yanıt verebilmek için gereken içgüdülere sahip olmayabilirdi. Böylece motor aktivitenin bilişsel kontrolü, kendi başına saniyeler sürebilecek olan karmaşık bir hedefin başarılabilmesi için kullanılacak hareket kalıbının, bilinç dışı biçimde ve çok kısa sürede belirlenebilmesini sağlar.

Bazal Gangliyonların Hareketlerin Şiddetini Ölçme ve Zamanlamayı Değiştirme Görevi

Beyin, hareketlerin kontrolü ile ilgili iki önemli yeteneğe sahiptir. Bunlar: (1) hareketin hangi hızla yapılacağına karar vermek ve (2) hareketin hangi büyüklükte olacağını kontrol etmektir. Örneğin kişi "a" harfini hızlı veya yavaş yazabilir. Yine aynı şahıs "a" harfini bir kağıt parçasına küçük veya yazı tahtasına büyük olarak yazabilir. Harfin orantısı, kişinin seçiminden bağımsız şekilde aynı kalır.

Bazal gangliyonlarında ciddi lezyonu bulunan hastalarda zamanlama ve ölçüm işlevleri çok yetersizdir; hatta bazen yoktur. Yine burada, bazal gangliyonlar tek başına değil; serebral korteks ile yakın ilişki içinde görev yapmaktadır. Vücudun bütün parçalarının motor kontrolü için olduğu kadar, vücut ve kısımlarının çevreye göre uzaysal konumu açısından da arka pariyetal korteks özellikle önemli bir alandır. Bu alanın hasarlanması körlük, sağırılık veya dokunma duyusu kaybı gibi basit yetersizliğe sebep olmaz. Bunun yerine, posteriyör pariyetal korteks lezyonları duysal mekanizmaların normal fonksiyonlarıyla nesneleri doğru algılamasını bozar; bu duruma *agnozi* denir. Şekil 56-13 sağ pariyetal korteksinde lezyon olan bir kişinin, bir çizimi kopyalama denemesini göstermektedir. Bu durumlarda, hastanın çizimlerin sol tarafını kopyalama yeteneği ciddi zarar görür. Ayrıca, böyle bir birey iş yaparken, her zaman sol kolunu, sol elini veya vücudunun sol tarafındaki kısımları kullanmaktan hatta vücudunun bu tarafını yıkamaktan (*kişisel ihmâl sendromu*) kaçınacaktır. Neredeyse vücudunun bu kısımlarının varlığından habersizdir.

Bazal gangliyonlar sisteminin temelde korteksin posteriyör pariyetal korteks gibi asosiyasyon alanlarıyla birlikte görev yapan kısmı kaudat çekirdek devresi olduğu için, hareketlerin zamanlaması ve ölçümü olasılıkla bu devrenin bir işlevidir. Ancak, bazal gangliyonların işlevleri ile

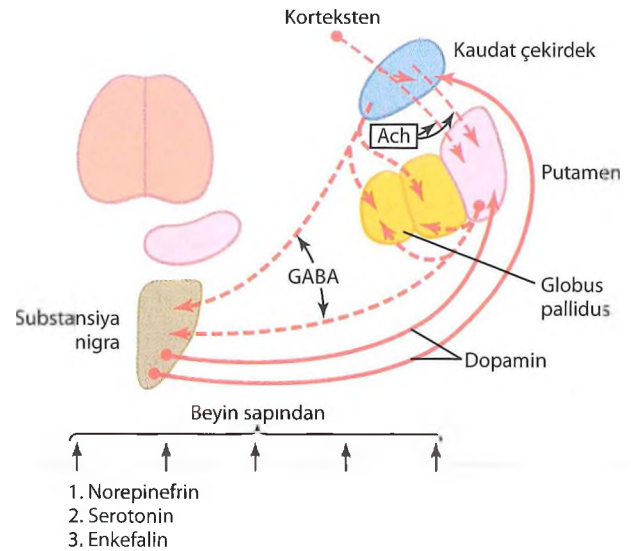


Şekil 56-13 Sağ posteriyör pariyetal korteksin ciddi şekilde hasarlanması sonucu *ihmal sendromu* olan bir kişiden bir resmin kopyasının çizilmesinin istenmesi durumunda çizdiği resim gösterilmektedir. Kişinin resmin sol tarafını çizmekte ciddi sorunu olduğuna dikkat ediniz.

ilgili bilgimiz çok sınırlı olduğu için son birkaç bölümde anlatılanlar kanıtlanmış gerçeklerden çok, analitik akıl yürütmelerdir.

Bazal Gangliyon Sisteminde Özgül Nörotransmitterlerin Görevleri

Şekil 56-14 bazal gangliyonlarda görev yaptığı bilinen bazı özgül nörotransmitterleri göstermektedir. (1)



Şekil 56-14 Bazal gangliyonlarda farklı tip nörotransmitter madde salgılayan nöron yolları. Ach, asetilkolin, GABA gama-aminobütirik asit.

Substansiya nigra'da kaudat çekirdeğe ve putamene uzanan *dopamin* yolu, (2) kaudat çekirdek ve putamenden globus pallidus ve substansiya nigraya uzanan *gama-aminobütirik asit (GABA)* yolu, (3) korteksten kaudat çekirdek ve putamene uzanan *asetilkolin* yolu ve (4) beyin sapından gelen ve bazal gangliyonlar ile beynin diğer kısımlarında *norepinefrin*, *serotonin*, *enkefalin* ve diğer birçok nörotransmitterleri salgılayan çok sayıda genel yollar. Bunlara ek olarak, özellikle dopamin, GABA ve serotonin tarafından sağlanan baskılayıcı sinyalleri dengeleyen ve uyarıcı sinyallerin çoğunluğunu oluşturan *çok sayıdaki glutamat yolları* (şekilde gösterilmemiştir) vardır. İlerideki bölümlerde, davranış, uyku, uyanıklık ve otonom sistemin işlevleri ve bazal gangliyon hastalıkları ile ilgili konuları tartıştığımızda, bu nörotransmitter ve hormonal sistemler üzerinde daha fazla duracağız.

GABA'nın her zaman baskılayıcı bir ajan olarak görev yaptığı hatırlanmalıdır. Bu yüzden, korteksten bazal gangliyonlara sonra da kortekse geri dönen geribildirim halkasındaki GABA nöronları, pozitif geribildirim devresinden çok, tamamen *negatif geribildirim devresi* sağlayarak motor kontrol sistemlere kararlılık kazandırır. Dopamin de beyin birçok yerinde baskılayıcı nörotransmitter olarak görev yapar ve bazı koşullar altında sabitleyici bir işlev de görür.

Bazal Gangliyonların Harabiyeti Sonucu Oluşan Klinik Sendromlar

Globus pallidus ve subtalampus lezyonlarına bağlı olarak daha önce bahsettiğimiz *atetoz* ve *hemiballismus*un yanısıra, bazal gangliyonlardaki hasar iki önemli hastalığa daha sebep olur. Bunlar Parkinson hastalığı ve Huntington hastalığıdır.

Parkinson Hastalığı

Paralizi ajitans olarak da bilinen Parkinson hastalığı substansiya nigranın, dopamin salgılayan sinir liflerini kaudat çekirdek ile putamene gönderen pars kompakta kısmının yaygın harabiyeti sonucu ortaya çıkar. Bu hastalık (1) vücuttaki kasların büyük çoğunluğunda rijidite, (2) ilgili bölgelerde dinlenme sırasında bile saniyede 3-6 kadar sabit frekansta istem dışı tremor ve (3) *akinezi* adı verilen ve hareketlere başlamada zorluk, (4) postüral reflekslerin neden olduğu zayıf denge ve düşmeye neden olan postüral bozukluk ve (5) disfaji (yutma zorluğu), konuşma bozukluğu, yürüme bozukluğu ve yorgunluğu içeren motor belirtiler ile tanımlanır.

Anormal motor etkilerin nedenleri tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, eğer putamen ve kaudat çekirdekte salgılanan dopamin, baskılayıcı transmitter olarak görev yapıyorsa, teorik olarak Parkinsonlu hastanın substansiya nigradaki dopaminerjik nöronların harabiyeti kaudat çekirdek ve putamenin aşırı aktif olmasını sağlayacak ve bu da olasılıkla kortikospinal motor sisteme sürekli uyarıcı sinyallerin gönderilmesine neden olacaktır. Bu sinyaller, vücudun bütün veya çoğu kasını aşırı uyarak *rijiditeye* yol açar.

Bazı geribildirim halkaları, inhibisyon girdilerinin kaybına bağlı olarak geribildirim kazancının yükselmesi sonucu, kolayca *osilasyon* gösterebilir ve Parkinson hastalığının *tremoruna* neden olur. Bu tremor serebellum hastalığında oluşan tremordan farklıdır. Çünkü tüm uyanık saatlerde meydana gelir ve bu yüzden *istem-dışı tremor* olarak adlandırılır. Bunun aksine, serebellum tremoru ise yalnızca istemli olarak başlatılan hareketlerin yerine getirilmesi sırasında görülür ve bu nedenle *intensiyonel tremor* adını alır.

Parkinson hastalığında görülen akinezi, hastaya kaslardaki rijidite ve tremor semptomlarından daha fazla rahatsızlık verir. Çünkü şiddetli Parkinson'da hasta, en basit hareketi yapmak için bile en yüksek derecede konsantre olmak zorundadır. Bir hareketin yapılması için çoğu kez hastanın iradesinin sınırlarında zihinsel gayret hatta zihinsel stres gerekir. Sonunda hareket yapıldığında hareket düzgün bir şekilde oluşmak yerine aralıklı ve sert bir karakter kazanır. Akinezinin nedeni açık değildir. Bununla birlikte, limbik sistemde özellikle, *akumbens çekirdek'te* dopamin salgısı, bazal gangliyonlardaki dopamin azalmasına paralel olarak azalır. Bunun motor aktivite için gerekli olan psikik dürtüyü akinezi oluşturacak ölçüde azaltabileceği belirtilmiştir.

L-Dopa Tedavisi. Parkinson'lu hastalara L-dopa verilmesi, hastalığın birçok semptomunu, özellikle rijidite ve akineziyi iyileştirir. Bunun nedeni şu şekilde açıklanabilir. L-dopa beyinde dopamine dönüştürülmekte, dopamin de kaudat çekirdekte ve putamende baskılama ile uyarılma arasındaki dengeyi yeniden oluşturmaktadır. Dopaminin tek başına verilmesi aynı etkiyi göstermez. Çünkü, dopamin kimyasal yapısı nedeniyle kan-beyin bariyerini geçemez; ancak yapıcı çok az farklı olmasına rağmen L-dopa bariyeri geçebilir.

L-Deprenil Tedavisi. L-deprenil Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan diğer bir ilaçtır. Bu ilaç, salgılanan dopaminin parçalanmasından sorumlu olan monoamin oksidazı baskılar. Böylece, salgılanan dopamin bazal gangliyonlarda daha uzun süre kalır. Ayrıca, bu tedavi anlaşılmayan nedenlerden dolayı, substansiya nigradaki dopamin salgılayan nöronlardaki hasarı da yavaşlatır. Bu yüzden, L-dopa'nın L-deprenil ile kombine edilmesi, bu ilaçların tek başına kullanılmalarına göre daha iyi bir tedavi sağlar.

Fetal Dopamin Hücrelerinin Transplantasyonu ile Tedavi. Dopamin salgılayan hücrelerin kaudat çekirdek ve putamene transplantasyonu (hücreler düşük olmuş fetüslerin beyinlerinden elde edilmektedir) Parkinson hastalığını tedavide başarı sağlamıştır. Fakat hücreler birkaç aydan fazla yaşamamaktadır. Eğer uzun süreli dayanıklılık sağlanırsa, bu belki de geleceğin tedavisi olacaktır.

Bazal Gangliyonlardaki Geribildirim Devresinin Ortadan Kaldırılması Yolu ile Tedavi. Parkinson hastalığındaki anormalliklerin çoğuna bazal gangliyonlardan motor kortekse gelen anormal sinyaller neden olur. Bu hastaları tedavi amacıyla, bu sinyallerin engellenmesi için birçok cerrahi girişimde bulunulmuştur. Birkaç yıldır, talamusun ventrolateral ve ventroanterior çekirdeklerinde hasar oluşturularak bazal gangliyonlardan kortekse uzanan geribildirim devresi bloke edilmiş ve değişik düzeyde başarı elde edilmiş, bazen de ciddi nörolojik hasar görülmüştür. Parkinsonlu maymunların subtalamusunda lezyon oluşturmak beklenmedik iyi sonuçlar doğurmaktadır.

Huntington Hastalığı (Huntington Koreası)

Huntington hastalığı genetik bir hastalıktır ve genellikle 30-40 yaşlarında ortaya çıkar. Başlangıçta bazı kaslarda seyirme hareketleriyle ve sonra bütün vücut hareketlerinde ilerleyici, ciddi bozukluklarla tanımlanır. Ayrıca, motor işlev bozukluklarına ağır bir bunama da eşlik eder.

Huntington hastalığındaki anormal hareketlere, beynin birçok yerinde bulunan asetilkolin salgılayan nöronlar ile, putamen ve kaudat çekirdekteki GABA salgılayan nöron gövdelerinin kaybolmasının neden olduğu düşünülmektedir. Normalde GABA nöronlarının akson terminalleri, substansiya nigra ve globus pallidusta baskılamaya neden olmaktadır. Bu baskılamının ortadan kalkması, substansiya nigra ve globus pallidusun sürekli ve aşırı uyarılmasını sağlar. Bu da hareketlerin bozulmasına sebep olur.

Huntington hastalığındaki bunama muhtemelen, GABA nöronlarının kaybı sonucu değil de, özellikle serebral korteksin düşünme alanlarındaki asetilkolin salgılayan nöronların kaybı sonucu ortaya çıkar.

Huntington hastalığına sebep olan anormal gen bulunmuştur. Bu gende, hastalığa yol açan nöron hücresinde bulunan *huntington* adı verilen anormal proteinin çok sayıda *glutamin* amino asidini kodlayan ve birçok defa tekrarlayan bir CAG kodonu vardır. Bu proteinin, hastalığa nasıl yol açtığı, bu konudaki araştırmalar için temel sorudur.

Motor Kontrol Sisteminin Birçok Bölümünün Bütünleştirilmesi

Son olarak, hareketin genel kontrolü hakkında neler bilindiğini özetlemek gerekir. Bunu yapmak için, ilk önce farklı düzeylerdeki kontrolün bir özetini verelim.

Omurilik Düzeyi

Vücudun herhangi bir kısmını bir ağrı kaynağından uzaklaştıran programlı geriçekme refleksleri gibi, vücudun bütün kasları için lokal hareket kalıpları omurilikte programlanmıştır. Omurilik, yürüme sırasında ekstremitelerin ileri ve geri hareketleri, vücudun karşı tarafındaki zıt etkili aktivite veya arka ekstremitelerin ileri-geri hareketleri, ön ekstremitelere göre hareketleri gibi ritmik, kompleks hareket modellerinin de merkezidir.

Omuriliğin bütün bu programları, motor kontrolün üst düzeyleri tarafından harekete dönüştürülebilir veya üst merkezler kontrolü ele geçirdikleri zaman bu programlar baskılanabilir.

Arka Beyin Düzeyi

Arka beyin vücudun genel motor kontrolü için iki ana görev yapar: (1) Ayakta durabilmek için vücudun aksiyal tonusunu devam ettirir ve (2) dengeyi sağlamak amacıyla vestibüler aygıttan sürekli bilgi alarak farklı kaslarda farklı tonus derecelerinin sürekli değiştirilmesini sağlar.

Motor Korteks Düzeyi

Omuriliğe aktive edici motor sinyallerin çoğunu motor korteks sistemi sağlar. Bu sistem, kısmen motor hareketin çeşitli omurilik kalıpları arasına ardışık ve paralel emirleri yürürlüğe koymaktan sorumludur. Bu sistem, farklı modellerin şiddetini, zamanlamasını veya diğer özelliklerini de değiştirebilir. Kortikospinal sistem, gerektiğinde omurilik modellerini beyin sapı veya beyin korteksinden gelen yüksek-düzey modeller ile değiştirerek devre dışı bırakabilir. Korteks modelleri genellikle çok daha karmaşıktır ve pratik yapmakla “öğrenilebilir”dir. Ancak omurilik modelleri temelde kalıtsal ve “değiştirilemez”dir.

Serebellumun Asosiyasyon ile İlgili Görevi. Serebellum kas kontrolünün bütün düzeylerinde görevlidir. Serebellum özellikle gerim refleksini artırmak için omurilik ile birlikte görev yapar. Kas kasılması sırasında beklenmedik ağır bir yük karşılaştığında, uzun bir gerim refleks sinyali serebelluma kadar iletilir ve omuriliğe tekrar geri dönerek gerim refleksinin yüke karşı direnme etkisini kolaylaştırır.

Serebellum, beyin sapı düzeyinde vücudun postür hareketlerinin, özellikle dengenin gerektirdiği hareketlerin, sürekli, düzgün ve anormal osilasyonlara meydan vermeden yapılmasını sağlar.

Beyin korteksi düzeyinde ise, özellikle hareketin başlangıcında, güçlü ve hızlı kas kontraksiyonunun başlaması için ek motor güç sağlayan birçok yardımcı motor emirleri sağlar. *Serebellum*, hareketi istenilen noktada durdurmak için antagonist kasları tam zamanında ve uygun bir güçle uyarır. Ayrıca, serebellumun bu açma/kapama modelinin bütün yönlerinin deneyimle öğrenilebildiğine dair yeterli fizyolojik kanıt da bulunmaktadır.

Serebellum, motor planlamanın diğer bir düzeyinde de, serebral korteks ile birlikte görev yapar. Bir yöndeki hızlı bir hareketin, onu takip eden başka yöndeki hızlı bir harekete düzgün geçişi için gerekli olan kas kontraksiyonlarının önceden programlanmasına yardım eder. Bu görevi yapan nöron devresi beyin korteksinden serebellumun geniş lateral hemisferlerine geçer ve sonra kortekse geri döner.

Serebellum temelde kas hareketlerinin hızlı olması gerektiğinde görev yapar. Serebellum olmadan, yavaş ve hesaplanmış hareketler oluşabilir ancak amaca yönelik, iyi kontrol edilen hızlı ve istemli hareketleri ve özellikle hızlı bir hareketten diğerine düzgün geçişi sağlamak, kortikospinal sistem için zordur.

Bazal Gangliyonların Asosiyasyon ile İlgili Görevleri.

Bazal gangliyonların motor kontrolde önemi, serebellumunkinden tamamen farklıdır. Bunların en önemli görevleri: (1) *hareketin* bilinçaltı fakat *öğrenilmiş modeli* yerine getirmede kortekse yardım etmek ve (2) amaca yönelik bir ödevin gerçekleştirilmesi için bir arada yapıl-

ması gereken çok sayıda paralel ve ardışık hareket modelinin planlanmasına yardım etmektedir.

Alfabenin farklı harflerini yazma, topu elle fırlatma, daktilo ile yazma v.b. motor kalıp çeşitlerinin yapılması için bazal gangliyonlara gerek vardır. Ayrıca, bu modellerin, küçük veya büyük yazılması gibi değişimlerin yapılması için de bazal gangliyonlara gerek vardır. Böylece, hareket kalıplarının boyutları ve zamanlaması kontrol edilir.

Beynin düşünme sürecinde başlayan ve kişinin yüzüne vuran bir saldırıya verdiği ani motor cevabın veya beklenmedik bir kucaklama gibi yeni durumların herbirine karşı gösterilen ardışık cevabın planlanması gibi aktivitelerin genel sırasını hazırlayan serebral korteks-bazal gangliyonlar devresi, diğer bir üst kontrol düzeyidir.

Bizi Harekete Geçiren Nedir?

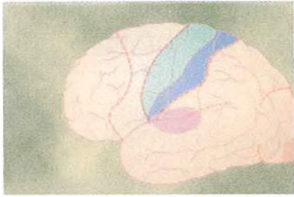
Bizi, hareketsizlikten bir dizi hareketleri yapar duruma getiren nedir? Biz beynin motivasyon sistemlerini öğrenmenin başlangıcındayız. Beyin, talamus altında önlere yana doğru yer alan daha eski bir çekirdeğe sahiptir. Bu çekirdek hipotalamus, amigdala, hipokampus, talamus ve hipotalamusun anteriorunda yer alan septal bölge ve hatta serebral korteks ve talamusun eski bölgelerini içerir. Bunlar beynin birçok motor ve diğer işlevsel aktivitelerini motive etmek için birlikte görev yaparlar. Bu alanların hepsine birden beynin *limbik sistemi* denir. Bu sistem Bölüm 58'de ayrıntılı olarak tartışılmıştır.

Kaynaklar

Bastian AJ: Learning to predict the future: the cerebellum adapts feedforward movement control, *Curr Opin Neurobiol* 16:645, 2006.
Bloom F, Lazerson A: *Brain, Mind and Behavior*, ed 2, New York, 1988, W.H. Freeman, p 300.

Breakefield XO, Blood AJ, Li Y, et al: The pathophysiological basis of dystonias, *Nat Rev Neurosci* 9:222, 2008.
Cheron G, Servais L, Dan B: Cerebellar network plasticity: from genes to fast oscillation, *Neuroscience* 153:1, 2008.
DeKosky ST, Marek K: Looking backward to move forward: early detection of neurodegenerative disorders, *Science* 302:830, 2003.
Fuentes CT, Bastian AJ: 'Motor cognition'—what is it and is the cerebellum involved? *Cerebellum* 6:232, 2007.
Gibson AR, Horn KM, Pong M: Inhibitory control of olivary discharge, *Ann N Y Acad Sci* 978:219, 2002.
Hasnain M, Vieweg WV, Baron MS, et al: Pharmacological management of psychosis in elderly patients with parkinsonism, *Am J Med* 122:614, 2009.
Ito M: Cerebellar long-term depression: characterization, signal transduction, and functional roles, *Physiol Rev* 81:1143, 2001.
Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of Neural Science*, ed 4, New York, 2000, McGraw-Hill.
Kreitzer AC, Malenka RC: Striatal plasticity and basal ganglia circuit function, *Neuron* 60:543, 2008.
Lees AJ, Hardy J, Revesz T: Parkinson's disease, *Lancet* 373:2055, 2009.
Li JY, Plomann M, Brundin P: Huntington's disease: a synaptopathy? *Trends Mol Med* 9:414, 2003.
Mustari MJ, Ono S, Das VE: Signal processing and distribution in cortical-brainstem pathways for smooth pursuit eye movements, *Ann N Y Acad Sci* 1164:147, 2009.
Nambu A: Seven problems on the basal ganglia, *Curr Opin Neurobiol* 18:595, 2008.
Pugh JR, Raman IM: Nothing can be coincidence: synaptic inhibition and plasticity in the cerebellar nuclei, *Trends Neurosci* 32:170, 2009.
Ramnani N: The primate cortico-cerebellar system: anatomy and function, *Nat Rev Neurosci* 7:511, 2006.
Rosas HD, Salat DH, Lee SY, et al: Complexity and heterogeneity: what drives the ever-changing brain in Huntington's disease? *Ann N Y Acad Sci* 1147:196, 2008.
Spruston N: Pyramidal neurons: dendritic structure and synaptic integration, *Nat Rev Neurosci* 9:206, 2008.
Sethi KD: Tremor, *Curr Opin Neurol* 16:481, 2003.

Beyin Korteksi, Beynin Zihinsel İşlevleri, Öğrenme ve Bellek



Sinir sistemi yapıları içindeki en büyük bölüm olmasına karşın işlevlerine ilişkin en az bilgi sahibi olduğumuz oluşum, beyin korteksidir. Ancak beyin korteksinin çeşitli bölümlerindeki zedelenmelerin veya özgül uyarılmanın etkilerini, bilmekteyiz. Bu bölümde önce, beyin korteksinin işlevine ilişkin bilinen gerçekler tartışılacak, daha sonra düşünce süreçleri, bellek, duysal bilginin analizi ve benzeri işlevlere ilişkin sinirsel mekanizmaların temel kuramları kısaca tanıtılacaktır.

Beyin korteksinin işlevsel bölümü, beynin kıvrımlı yüzeylerini örten ince bir nöronlar katmanıdır. Bu katman yalnızca 2 ile 5 milimetre kalınlığında ve yaklaşık çeyrek metrekarelik bir alan kaplar. Tüm beyin korteksi 100 milyar nöron içerir.

Beyin Korteksinin Fizyolojik Anatomisi

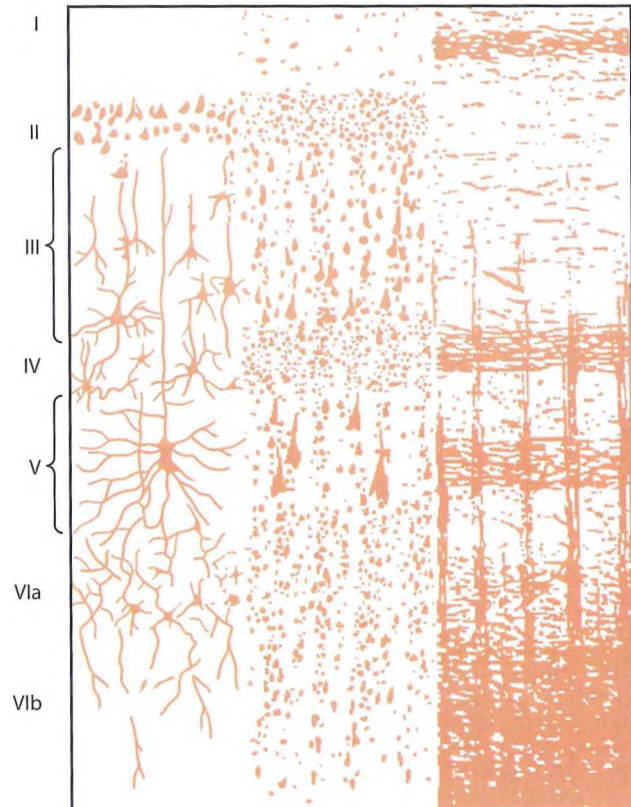
Beyin korteksinin işlevsel bölümü, beynin kıvrımlı yüzeylerini örten ince bir nöronlar katmanıdır. Bu katman yalnızca 2 ile 5 milimetre kalınlığında ve yaklaşık çeyrek metrekarelik bir alan kaplar. Tüm beyin korteksi 100 milyar nöron içerir.

Şekil 57-1, farklı nöron türlerinin üst üste katmanlar oluşturduğu beyin korteksinin tipik histolojik yapısını göstermektedir. Nöronların çoğu, (1) *granüler* (stellat veya yıldız biçimli), (2) *füziform* (mekik biçimli) ve (3) *piramidal* tiptedir. Piramidal nöronlar biçimsel olarak piramide benzer.

Granüler nöronlar genelde kısa aksonludur ve bu nedenle, beyin korteksi içindeki kısa uzaklıklarda sinirsel bilgi taşıma işlevi görürler. Bazıları, başlıca *glutamat* serbestleyenler uyarıcı özellikte, diğerleri de, başlıca *gama-aminobütirik asit (GABA)* serbestleyenler baskılayıcı özelliktedir. Beyin korteksinin duysal alanları ve duysal alanlar ile motor alanlar arasındaki asosiyasyon (ilişkilendirme) alanları, çok büyük yoğunluklarda granüler hücre içerirler, ve bu da, bu alanlara giren bilginin, korteks içinde önemli derecede işlendiğini düşündürür.

Piramidal ve füziform hücreler, korteksten hemen tüm diğer yapılara uzanan çıkış liflerinin kaynağını oluşturur. Piramidal hücreler, füziform hücrelerden daha büyüktür ve daha fazla sayıdadır. Piramidal nöronlar, hem omuriliğe uzanan uzun sinir liflerini, hem de beyin farklı oluşumları arasında uzanan subkortikal büyük lif demetlerini oluşturan aksonların doğduğu hücrelerdir.

Şekil 57-1'in sağ yanında, beyin korteksinin farklı katmanları içinde yer alan sinir liflerinin tipik düzeni görül-



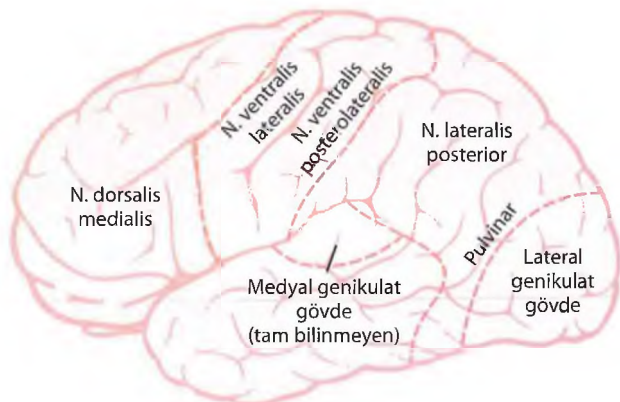
Şekil 57-1 Beyin korteksinin yapısı, I, moleküler tabaka; II, dış granüler tabaka; III, piramidal hücre tabakası; IV, iç granüler tabaka; V, büyük piramidal hücre tabakası ve VI, füziform veya poliform hücre tabakası. (Brodmann'dan alıntı ile Ranson ve Clark'tan; *Anatomy of the Nervous System*. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1959.)

mektedir. Korteksin bitişik alanları arasında uzanan *yatay lifler* kadar, farklı katmanlar arasında iletişim sağlayan, beyin, hatta omuriliğe ya da sinir sisteminin farklı yapılarına kadar uzanan *dikey liflere* dikkat ediniz.

Beyin korteksinin özgül katmanlarının işlevleri, 47. ve 51. Bölümlerde tartışılmıştı. Bedenden beyine ulaşan duysal bilgilerin temel olarak, IV. katmanda sonlandığını yineleyelim. Temelde, beyinden çıkan sinyallerin en çok V. ve VI. katmandan doğduğunu, bunlardan beyin sapı ve omuriliğe uzanan uzun liflerin genelde V. katmandan ve talamusa giden yolların çok büyük bir bölümünün de, VI. katmandan kaynaklandığını anımsayalım. I., II. ve III. katmanlar ise temel olarak, özellikle II. ve III. katman nöronlarının kısa yatay bağlantıları aracılığı ile korteks-içi asosiyasyon işlevlerini üstlenmiştir.

Beyin Korteksi ile Talamus ve Diğer Alt Merkezler Arasındaki Anatomik ve Fizyolojik İlişkiler. Beyin korteksinin tüm alanlarının, beyin derin yapıları ile çok yaygın iki yönlü giren-çıkan ve getirici-götürücü (aferent-eferent) bağlantıları vardır. Bunlardan özellikle talamus ile korteks arasındaki bağlantıları vurgulamak gerekir. Korteksin tek başına zedelendiği durumlara göre, talamus ile birlikte zedelendiği durumlardaki serebral işlev yitimleri çok daha ciddidir; çünkü hemen tüm kortikal etkinlikler için korteksin talamus tarafından uyarılması gerekmektedir.

Şekil 57-2, beyin korteksinin, talamusun özgül bölümleri ile bağlantılı alanlarını göstermektedir. Bu bağlantılar, talamustan kortekse ve korteksten aynı talamus bölgesine olmak üzere *iki* yönlü işler. Ayrıca, talamus ile bağlantıları kesildiğinde, buna uyan korteks alanına ilişkin işlevler hemen tümüyle yok olur. Bu işlevsel birliktelik nedeniyle ve gerek anatomik, gerekse fizyolojik bağlamda bir birim gibi düşünüldüğünden, bazan, talamus ve korteks birarada *talamokortikal sistem* olarak anılır. Duysal reseptörler ve duysal organlardan beyin korteksine uzanan yollar, koku duyusunun bazı duysal yolları dışında hemen tümüyle talamustan geçerler.



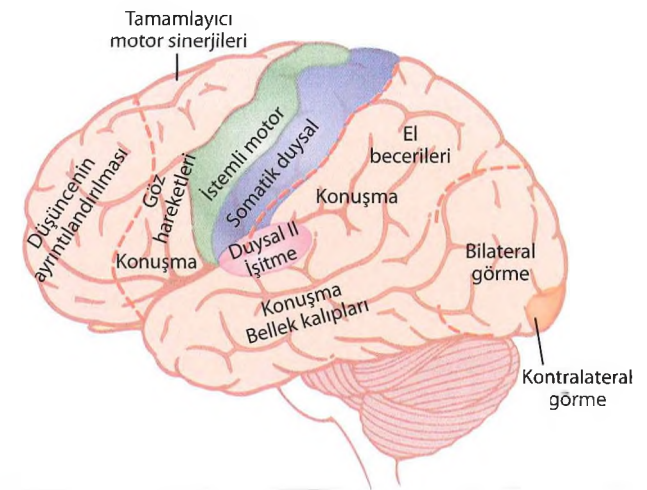
Şekil 57-2 Talamusun özgül bölümleri ile bağlanan serebral korteks alanları.

Beyin Korteksinin Özgül Alanlarının İşlevleri

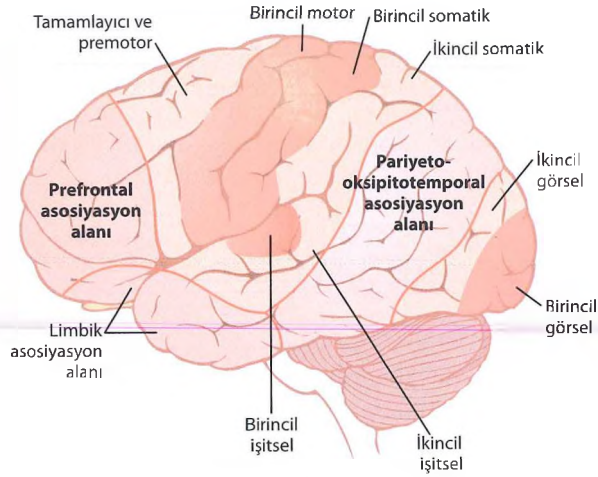
İnsanda yürütülen çalışmalar, beyin korteksinin farklı alanlarının ayrı işlevleri olduğunu göstermiştir. Şekil 57-3, Penfield ve Rasmussen'in, uyanık hastalardaki beyin korteksinin elektriksel uyarımı ile veya beyin korteksine ait bazı bölümlerin çıkarılması sonucunda, hastaların nörolojik değerlendirilmeleri ile saptamış oldukları işlevlere ilişkin bir haritadır. Elektriksel uyarım uygulanan hastalar, uyarılma ile düşünceler ortaya çıktığını ve bazen de hareketler deneyimlediklerini belirtmişlerdir. Arada bir de, kendiliklerinden bir ses çıkarmış, hatta bir sözcük söylemiş ve uyarılmanın başka bazı belirtilerini sergilemişlerdir.

Farklı birçok kaynaktan derlenmiş geniş çapta bilgi ile, Şekil 57-4'te görüldüğü gibi daha genel bir harita oluşturulmuştur. Bu şekil, daha önceki bölümlerde tartışılmış olan somatik duyu, görme ve işitme ile ilgili ana birincil ve ikincil duysal alanların yanı sıra, temel birincil ve ikincil premotor ve tamamlayıcı motor alanları da göstermektedir. Birincil motor alanların, belirli kas hareketlerini oluşturmak üzere özgül kaslarla bağlantıları bulunmaktadır. Birincil duysal alanlar, periferik duysal organlardan beyne iletilen görsel, işitsel veya somatik özgül duyuları saptar.

İkincil alanlar, birincil alanlardaki sinyallere anlam kazandırır. Örneğin, tamamlayıcı ve premotor alanlar, birincil motor alan ve bazal gangliyonlar ile birlikte çalışarak motor etkinliğin "kalıpları"nı sağlar. Duysal bağlamda ise, birincil alanlara birkaç santimetre uzaklıkta yerleşik ikincil duysal alanlar, özgül duysal sinyallerin anlamlandırma sürecine başlar. Bu yorumlar, (1) elde tutulan bir şeyin biçim ve dokusunun; (2) renk, ışık şiddeti, çizgi ve açılarının yönleri ve diğer görsel öğelerin ve (3) işitsel sinyallerin içinde yer alan ses tonlarının anlamları ve tonların dizilimi ile ilgili olabilir.



Şekil 57-3 Nöroşirürjik girişimler sırasında korteksin elektriksel uyarısı ve kortikal bölgeleri zedelenecek hastaların nörolojik muayenelerinden elde edilmiş insan serebral korteksi işlevsel alanları. (Penfield ve Rasmussen'den alınarak: The Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function. New York, Hafner Co, 1968.)



Şekil 57-4 Beyin korteksinin birincil ve ikincil motor ve duysal alanlarla birlikte ana asosiyasyon alanlarının yerleşimleri.

Asosiyasyon Alanları

Şekil 57-4, ayrıca, beyin korteksinde yer alıp da, birincil ve ikincil duysal ve motor alanların katı sınıflandırması içine sokulamayan birkaç büyük alanı daha göstermektedir. Çok sayıdaki subkortikal yapıdan olduğu kadar, hem motor hem de duysal birincil ve ikincil alanlardan eşzamanlı sinyaller alıp, çözümledikleri için bu alanlara, *asosiyasyon alanları* denir. Ayrıca, bu alanların da kendi aralarında, (1) *pariyeto-okspitotemporal asosiyasyon alanı*, (2) *prefrontal asosiyasyon alanı* ve (3) *limbik asosiyasyon alanı* gibi bölümleri ve özelleşmiş alanları bulunmaktadır. Bu alanların işlevleri aşağıda açıklanmıştır:

Pariyeto-okspitotemporal Asosiyasyon Alanı. Bu asosiyasyon alanı, önde somatik duysal korteks, arkada görsel korteks ve dışta da işitsel korteks ile sınırlanmış büyük pariyetal ve oksipital korteks bölgelerinde yer

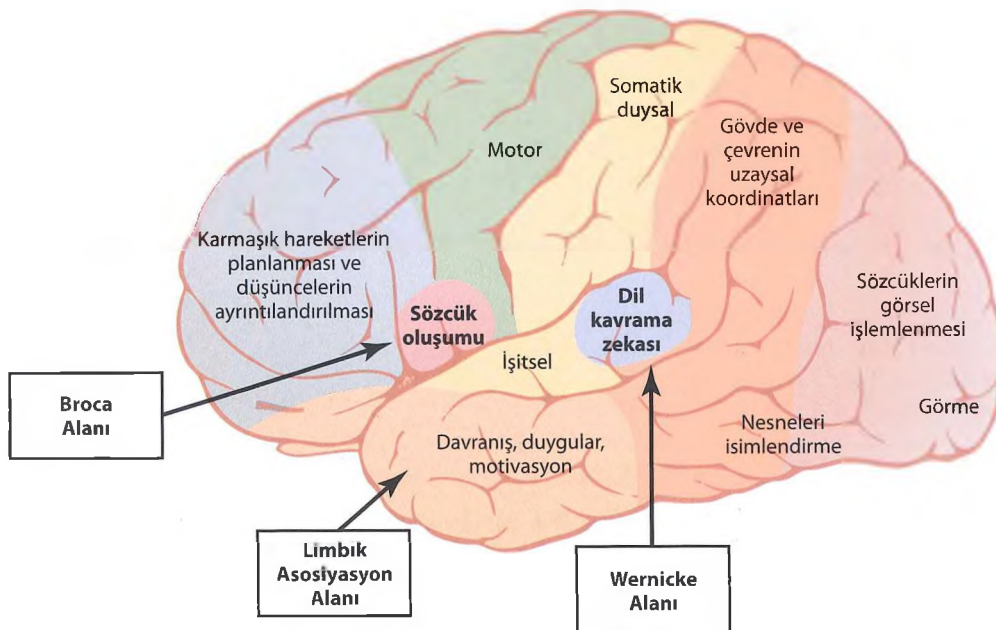
alır. Tahmin edilebileceği gibi, bu alan çevresindeki tüm duysal alanlardan gelen sinyallerin üst düzeyde anlamlandırılarak çözümlenmesini ve yorumlanmasını sağlar. Şekil 57-5'te görüldüğü üzere, bu asosiyasyon alanının kendi içinde bile, uzmanlaşmış özgül işlevsel alt alanlar bulunmaktadır.

1. Bedenin Uzaysal (Spasyal) Koordinatlarının Çözümlemesi. Arka pariyetal korteksten başlayıp, üst oksipital kortekse uzanan bu alan, bedenin çevresine ilişkin olanların yanısıra, bedenin tüm bölümlerinin uzaysal koordinatlarının sürekli olarak incelenmesini, çözümlemesini sağlar. Bu alan, eşzamanlı olarak, arka oksipital korteksten görsel duysal bilgi ve ön pariyetal korteksten de kesintisiz olarak bedensel-duysal bilgi alır. Tüm bu girdilerle, görsel, işitsel ve bedensel çevre koordinatlarını hesaplar.

2. Wernicke Alanı Dilin Kavranması Bağlamında Önemlidir. *Wernicke alanı* olarak anılan dili kavramaya ilişkin ana alan, *temporal lobun üst girusunun arka bölümündeki birincil işitsel kortekste* yer alır. İleride çok daha ayrıntılı olarak yeniden ele alınacak olan bu alan, tüm beyinde, yüksek zihinsel süreçler bağlamındaki en önemli bölgedir çünkü bu işlevlerin hemen tümü dil üzerine kurulmuştur.

3. Angular Girus Alanı Dilin Görsel Ön-İşlemlenmesi (Okuma) İçin Gereklidir. Dili kavrama alanının arkasında ve temel olarak oksipital lob anterolateral bölgesinde bulunan bu görsel asosiyasyon alanı, okunan sözcüklere ilişkin görsel bilginin Wernicke alanına aktarılmasını sağlar. Bu, *üst angular girus alanı* da denilen bölge, görsel olarak algılanan sözcüklerin anlamlandırılabilmesi için gereklidir. Eksikliğinde, kişi konuşmayı iterek kusursuz olarak kavraya da, okuyarak kavraması olanaksızdır.

4. Nesneleri İsimlendirme Alanı. *Ön oksipital lobun ve arka temporal lobun en dış bölümleri* nesneleri isimlendirme alanıdır. Nesnelerin fiziksel nitelikleri temel olarak görsel girdilerle öğrenilirken, isimler temel olarak işitsel



Şekil 57-5 Serebral korteksteki özgül işlevsel alanların haritası. Özellikle tüm insanların %95'inde sol yarı kürede yer alan dili kavrama ve konuşmadan sorumlu Wernicke ve Broca alanları görülmektedir.

girdilerle öğrenilir. İsimler, dilin hem işitsel, hem de görsel olarak kavranması için olmazsa olmaz niteliktedir (bu yetiler, işitsel “isimler” alanının hemen üzerinde ve görsel sözcük işleme alanının önünde yerleşik olan *Wernicke alanının işlevlerindendir*).

Prefrontal Asosiyasyon Alanı. 56. Bölümde, prefrontal asosiyasyon alanının, hareketlerin karmaşık kalıplarını ve ardışıklığını tasarlamak üzere motor korteks ile yakın ilişki içinde çalıştığını görmüştük. Bu işleve yardım için, bu alan, pariyeto-okspitotemporal asosiyasyon alanı ile prefrontal asosiyasyon alanını birleştiren çok büyük bir subkortikal demetten çok güçlü girdiler alır. Prefrontal korteks, bu demet aracılığı ile, özellikle etkin kas hareketleri tasarlamak üzere gerekli olan beden, uzaysal bağlamda ön-çözümleme işleminden geçirilmiş duysal bilgilerini alır. Prefrontal alandan motor kontrol sistemine giren uyarıların çoğu, planlama için, motor uyarıların ardışık ve paralel bileşenlerinin büyük bölümünü oluşturan bazal gangliyonlar-talamus geribildirim halkasının kaudat bölümünden geçer.

Prefrontal asosiyasyon alanı, aynı zamanda, zihindeki “düşünce” süreçlerinin eyleme dönüştürülmesi için de zorunludur. Bu, belki de, prefrontal korteksin motor etkinlikleri de tasarlayabilme yetilerinin sonucudur. Bu alan, beyin çok geniş ve yaygın bölgelerinden kaynaklanan motor ve motor dışı bilgileri de işleyebilme ve bunlara ilişkin düşünce üretebilme yetilerine de sahip gibi görünmektedir. Aslında, pre-frontal asosiyasyon alanı, sıklıkla, *düşüncelerin ayrıntılandırılması* için önemli olarak tanımlanmakta ve yeni düşünceleri, henüz beyne girerken bir araya getirmek için kullanılan kısa süreli bellek şekli olan “işleyen bellekte” biriktirdiği belirtilmektedir.

Broca Alanı Sözcük Oluşturma Süreci için Sinirsel Devreleri Sağlar. Frontal kortekste yer alan ve *Broca'nın alanı* olarak anılan özel bir alan, sözcük oluşturmak için gerekli sinirsel devreyi sağlar. Şekil 57-5'te gösterilen bu alanın bir bölümü, arka dış prefrontal kortekste, bir bölümü de premotor alanda yerleşiktir. Tek tek sözcüklerin, hatta kısa tümceciklerin tanımı için tasarımların ve motor kalıpların doğduğu ve eyleme geçirildiği yer burasıdır. Bu bölümde ileride daha ayrıntılı biçimde yeniden tartışılacağı gibi, bu alan, temporal asosiyasyon korteksinde bulunan Wernicke'nin dil kavrama merkezi ile çok yakın ilişki içinde çalışır.

Dil öğrenme ile ilgili özellikle ilginç bir keşfe göre, kişi, önce bir dili öğrenir, daha sonra bir dil daha kazanırsa, birinciye ilişkin alandan ikincisi için bir yer ayrılmakta ve herbirine ilişkin ayrı ayrı alanlar, birbirine bitişik olarak oluşmaktadır. Oysa, iki dil de eşzamanlı öğrenilirse, bu iki dil kortekste aynı alanı paylaşmaktadırlar.

Limbik Asosiyasyon Alanı. Şekil 57-4 ve Şekil 57-5'te görülen bir diğer asosiyasyon alanı da *limbik asosiyasyon alanı* olarak anılır. Bu alan, temporal lobun ön ucu, frontal lobun ventral bölümü ve herbir beyin yarıküresinin içe

bakan yüzeylerinin derininde bulunan singülat girusta yer alır. Birincil olarak *davranış, duygular ve güdüler (motivasyon)* ile ilgilidir. Limbik korteks, 58. Bölümde öğreneceğimiz, çok daha geniş bir sistem olan ve beyin orta taban bölümlerinde bulunan karmaşık sinirsel yapıları da içeren limbik sistemin yalnızca bir bölümünü oluşturur. Limbik sistem, beyin diğer alanlarını etkinleştirmek için gerekli olan duygusal dürtüleri, hatta, öğrenme süreci için zorunlu olan güdülere dürtüyü sağlar.

Yüz Tanıma Alanı

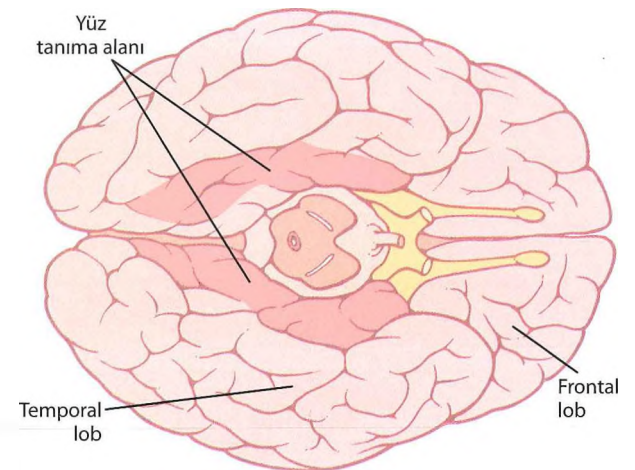
İlginç bir beyin anomalisi olan *prosopagnozi*, yüzleri tanıma yeteneğinin kaybıdır. Bu durum, Şekil 57-6'da görüldüğü gibi, her iki oksipital lobun içe bakan alt bölümleri ile temporal lobların içe bakan ön yüzeyleri yaygın zedelenmeye uğramış kişilerde ortaya çıkar. Garip olan, bu yüz tanıma kaybına eşlik eden başka belli başlı beyin işlevi anomalisinin görülmemesidir.

Yalnızca yüz tanıma işlevi için beyin korteksinde böylesine geniş bir alan ayrılmış olması şaşırtıcı gelebilir. Ancak, günlük uğraşlarımızın çoğu, diğer kişilerle ilişkiyi gerektirdiğinden bu zihinsel işlevin önemi anlaşılabilir.

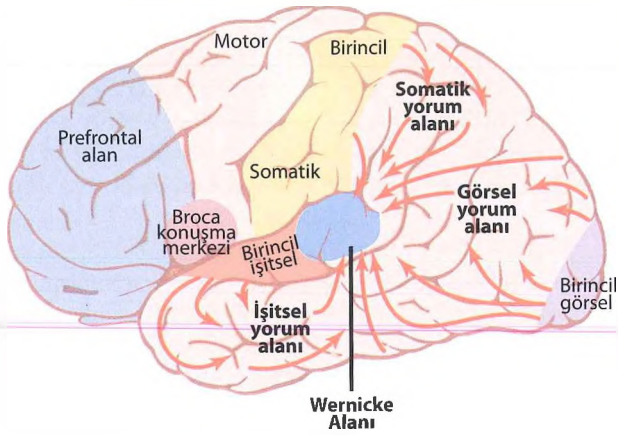
Yüz tanıma alanının oksipital bölümü görsel korteks ile sürer. Temporal bölümü ise, 58. Bölümde göreceğimiz üzere, duygular, beyin uyarılması ve kişinin çevresine karşı geliştirdiği davranışsal yanıtların denetimi ile yakından ilgili olan limbik sistem ile ilişkilidir.

Arka Üst Temporal Lobun Kavrarak Yorumlama İşlevi – “Wernicke Alanı” (Genel Yorum Alanı)

Bedensel, görsel ve işitsel asosiyasyon alanları, hep birlikte, Şekil 57-7'de görüldüğü gibi, temporal, pariyetal ve oksipital lobların da birleştiği temporal lobun arka üst bölgesinde buluşurlar. Farklı duysal yorum alanlarının bu buluşma ve ortak etki bölgesi, beyin baskın



Şekil 57-6 Yüz tanıma alanları, beynin alt yüzeyinde, oksipital ve temporal lobların iç tarafındadır. (Geschwind'den alınarak: Sci. Am., 241: 180, 1979, © 1979 tüm hakları Scientific American, Inc.a aittir.)



Şekil 57-7 Duygusal deneyimlerin yorumlandığı genel düzeneği oluşturan somatik işitsel ve görsel asosiyasyon alanların düzenlenmesi. Bunların tümü aynı zamanda temporal lobun arka-üst bölümünde yer alan Wernicke alanına da girdi sağlar. Frontal lobda yer alan prefrontal alan ve Broca konuşma alanına da dikkat ediniz.

olan tarafında (sağ elini kullanan hemen herkeste *beynin sol yarıküresinde*) özellikle daha çok gelişmiştir. Bu bölge tek başına, *zeka* denilen en üst düzey beyin işlevlerinin kavrama süreçlerinde, kortekste diğer tüm bölgelerden çok daha etkin rol oynar. Bu nedenle, bu bölgeye, genel önemine dikkat çekmek üzere, *genel yorum alanı*, *gnostik alan*, *idrak alanı*, *tersiyer asosiyasyon alanı* gibi farklı adlar verilmiştir. Bunlardan en iyi bilineni, bu alanın zihinsel süreçlerdeki özel önemini ilk kez betimlemiş olan anatomist *Wernicke*'yi onurlandırmak üzere verilmiş olan addır.

Wernicke alanı ağır derecede zedelenmiş bir kişi çok iyi işitebilir, hatta değişik sözcükleri tanıyabilir; ancak, bu sözcükleri, bir düşünceyi tanımlayacak biçimde anlamlı bir sıra ve düzene koyamaz. Benzer biçimde, kişi yazıları okuyabilse de anlamını kavrayamaz.

Bilinci açık bir kişinin Wernicke alanına uygulanan elektriksel uyarım, nadiren çok karmaşık düşüncelerin doğmasına yol açar. Eğer, uyarıcı elektrot, ilgili talamus bağlantı alanlarına yaklaşacak kadar derine yerleştirilirse, bu etki daha sık ve belirgin olur. Bu deneyimsel düşünceler, çocukluk döneminden kalma görsel imgeler, özgül bir eziye ilişkin işitsel halüsinasyonlar, hatta belirli bir kişi tarafından söylenmiş sözler bile olabilir. Bu nedenle, Wernicke alanının etkinleştirilmesi ile, tek tek anılar başka yerlerde saklanıyor olsa bile, birden fazla duysal modaliteyi içeren karmaşık bellek kalıplarının canlandırıldığı düşünülmektedir. Bu kanı, Wernicke alanının duysal deneyimlerle ilgili farklı kalıpların karmaşık anlamlarının çözümlemesi ve yorumlanması bağlamındaki önemi ile uygunluk içindedir.

Angüler Girus – Görsel Bilginin Yorumlanması.

Angüler girus, arka pariyetal lobun en alt bölümünde ve Wernicke alanının hemen arkasında yer alan ve arkadan da oksipital lobun görsel alanları ile birleşen bir bölgedir.

Wernicke alanı sağlamken, angüler girus zedelenirse, kişi, işitsel deneyimleri her zamanki gibi yorumlayabilir, ancak görsel korteksten Wernicke alanına akan görsel deneyimler engellenmiştir. Bu nedenle kişi, sözcükleri görse, hatta bunların sözcükler olduğunu bilse bile, anlamlarını çözemez. Bu duruma *disleksi veya sözcük körlüğü* denir.

Wernicke alanının, beynin en üst düzey zihinsel işlevlerini işlemekteki en önemli alan olduğunu bir kez daha vurgulayalım. Erişkinde bu alanın yitirilmesi, genellikle bundan sonraki yaşamın bunama ile sürmesi anlamına gelir.

Baskın Beyin Yarıküresi Kavramı

Konuşma ve motor denetim alanları işlevleri olduğu kadar Wernicke alanı ve angüler girusun genel çözümleme, yorumlama işlevleri de, bir beyin yarıküresinde, diğerine göre çok daha ileri derecede gelişmiştir. Bu yüzden, bu yarıküreye, *baskın yarıküre* denir. İnsanların yaklaşık yüzde 95'inde, sol yarıküre baskın taraftır.

Doğumda bile, yenidoğanların yarısından fazlasında, ileride Wernicke alanı olarak gelişecek olan beyin bölgesi, sol yarıkürede, sağdakinden yüzde 50 daha geniş bir yer kaplar. Bu yüzden, beynin sol yanının sağ yanı üzerinde baskın olmasını anlamak kolaydır. Ancak, erken çocukluk döneminde bir nedenle sol yan zedelenir veya cerrahi olarak çıkarılırsa, beynin karşı yanı baskın nitelikler geliştirir.

Bir yarıkürenin diğeri üzerinde baskınlık oluşturma yetisi aşağıdaki kuram ile açıklanmaktadır: "Zihin", dikkatini, belirli bir anda, başlıca tek bir temel düşünceye yöneltilmektedir. Olasılıkla, sol arka temporal lob, doğumda genellikle sağdakine göre daha büyük olduğundan, sol yan normal olarak sağdakinden daha çok kullanılmaya başlar. Bu erken dönem itibarıyla, kişinin dikkatini daha iyi gelişmiş olan yana yönlendirme eğilimi nedeniyle, erken davranan beyin yarıküresinde öğrenme oranı hızla artarken, daha az kullanılan karşı yanda öğrenme daha zayıf kalır. Böylece, sol yan sağ yana göre baskın olur.

İnsanların yüzde 95'inde, sol temporal lob ve angüler girus baskındır. Geriye kalan yüzde 5'inde ise, ya iki taraf da eşzamanlı olarak eşit düzeyde işlev görmek üzere gelişir, ya da daha az görüldüğü üzere, sağ taraf tam anlamıyla gelişerek baskın olur.

Daha ileride de tartışılacağı üzere, frontal ara lobun daha dış bölümünde yerleşik premotor konuşma alanı olan Broca alanı da, hemen her zaman beynin sol yanında baskındır. Bu konuşma alanı, larinks, solunum ve ağız kaslarının eşzamanlı olarak uyarılması yolu ile sözcüklerin oluşturulmasını sağlar.

Ellerin denetiminden sorumlu motor alanlar da, 10 kişiden 9'unda beynin sol yanında yer alır ve bu nedenle de insanların çoğunluğu sağ elini kullanır.

Motor alanların çoğunda olduğu gibi temporal lob ve angüler girusun çözümüleme, yorumlama alanlarının yalnızca sol yarıkürede daha iyi gelişmiş olmasına karşın bu alanlar, her iki yarıküreden duysal bilgi alır ve her iki yarıkürede de motor etkinlikleri denetleyebilir. Bu amaçla, iki yarıküre arasındaki iletişim için temel olarak *korpus kallosum* yolakları kullanılır. Bu çapraz etkileşim düzenlemesi, beyin iki yanı arasındaki çelişkiyi önler. Eğer bu düzenleme olmasaydı, gerek düşünceler gerekse motor yanıtlarda karmaşa yaşanırdı.

Dilin Wernicke Alanı İşlevi ve Zihinsel İşlevlerdeki Rolü

Duysal deneyimlerimizin önemli bir bölümü, beyindeki bellek alanlarına depolanmadan ve diğer zihinle ilişkili amaçlar için işlenmeden önce, dildeki eşdeğer karşılıklarına dönüştürülür. Örneğin, bir kitap okuduğumuzda, belleğimizde, basılı sözcüklerin görsel imgelerini değil, sözcüklerin kendisini veya dildeki anlamlarını ve uyandırdıkları düşünceleri saklarız.

Baskın yarıkürenin, dilin çözümülenmesi ve yorumlanmasını sağlayan duysal bölümü Wernicke alanıdır ve burası, temporal lobun hem birincil, hem de ikincil işleme alanları ile yakın ilişkilidir. Bu yakın ilişkinin nedeni, olasılıkla, dil ile ilk tanışmanın işleme yolu ile olmasıdır. Daha sonraları, okuma aracılı görsel dil kavrama yetisi gelişir ve yazılı sözcüklerle iletilen görsel bilgi, olasılıkla, bir görsel asosiyasyon alanı olan angüler girusa ve oradan da baskın temporal lobda zaten gelişmiş olan Wernicke dil yorumlama alanına geçer.

Baskın Olmayan Yarıküredeki Pariyeto-okspitotemporal Korteksin İşlevleri

Erişkinde, baskın yarıküredeki Wernicke alanı zedelenğinde, kişi, okuma, matematiksel işlem yapma, hatta mantıksal problemleri düşünme gibi dil ve sözel simgelerle ilişkili tüm zihinsel işlevlerini yitirir. Bazılarının işlevi için karşı yarıkürenin temporal lob ve angüler girusunun kullanıldığı birçok diğer yorumlama yetisi ise korunmuştur.

Baskın olmayan yarıküre hasarı bulunan hastalarda yürütülen psikolojik çalışmalar, bu yarıkürenin, müzik, sözel olmayan görsel deneyimler (özellikle görsel kalıplar), kişi ile çevresindekiler arasındaki uzaysal ilişkiler, "beden dili"nin önemi, insan seslerinin tonlaması ve olasılıkla, el, kol, ayak ve bacakların kullanıldığı bedensel deneyimlerin anlaşılması ve yorumlanması bağlamında özellikle önemli olduğunu düşündürmektedir. Sonuçta, baskın yarıküre dediğimizde genellikle dil yetilerine dayalı zihinsel işlevleri kastederken, baskın olmayan yarıkürenin de diğer bazı zihinsel işlevler için baskın olduğunu bilmekteyiz.

Prefrontal Asosiyasyon Alanlarının Yüksek Zihinsel İşlevleri

Yıllardan beri, prefrontal korteks, insandaki "gelişmiş zeka"nın yerleşim yeri olarak düşünülmüştü. Bunun temel nedeni, insan prefrontal alanlarının, maymunlardakine göre çok daha belirgin olması ve bu özelliğin, bu iki türün beyinleri arasındaki en önemli farkı oluşturmasıdır. Ancak, yine de, prefrontal alanların, yüksek zihinsel işlevler bağlamında, diğer beyin bölümlerinden daha önemli olduğunu göstermeye yönelik çabalar başarısız kalmıştır. Aslında, baskın yarıkürede arka üst temporal lobdaki dili kavrama alanları (Wernicke alanı) ile buna bitişik angüler girus bölgesinin zedelenmesi, prefrontal korteksin zedelenmesine göre zihne, çok daha ağır derecede zarar vermektedir. Ancak, daha az tanımlanabilir olsalar bile, prefrontal alanların da kendilerine özgü ve oldukça önemli zihinsel işlevleri bulunmaktadır. Bu işlevleri anlatmak için en iyi yol, bu alanlar işlev dışı kaldıklarında, hastada nelerle karşılaşılabilineceğini gözden geçirmektir.

Birkaç on yıl önce, henüz psikiyatrik hastalıkların tedavisi için modern ilaçlar kullanılmazken, bazı psikotik depresyon hastalarının, *prefrontal lobotomi* adı verilen ve beyin prefrontal alanları ile diğer bölümlerini cerrahi olarak ayıran bir girişimden önemli derecede yararlandıkları görülmüştür. Bu girişim, kafatasının dış frontal bölgesinde iki yandan açılmış olan deliklere sivri uçlu olmayan ince bir bistüri ile girilip, prefrontal lobların arka kenarlarından yukarıdan aşağıya kesi oluşturmak yolu ile gerçekleştirilmekteydi. Daha sonra bu hastalardaki araştırmalar aşağıdaki zihinsel değişiklikleri ortaya koydu:

1. Hastalar, karmaşık sorunları çözme yeteneklerini yitirdiler.
2. Karmaşık hedeflere ulaşmak üzere, sıralı olarak ödevleri birarada yerine getiremez oldular.
3. Aynı anda, birkaç işi bir arada yapmayı öğrenemez oldular.
4. Saldırganlık düzeyleri, bazan çok belirgin olmak üzere düştü ve genelde hırs ve güdülerini yitirdiler.
5. Olaylar karşısındaki toplumsal tepkileri, sıklıkla uygunsuzdu; ahlaksal değerlerini yitirdiler; özellikle, cinsellik, işeme ve dışkılama ile ilgili çekinme düşünceleri yok oldu.
6. Hastalar hala konuşabiliyor ve konuşulanları anlayabiliyorlardı; ancak, düşünce dizinleri oluşturamıyor veya sürdüremiyorlardı. Duygu durumları, sevecenlik, kibarlık ile öfke, şiddet ve coşku ile çıldırmışlık arasında hızla değişebiliyordu.
7. Hastalar, yaşamları boyunca alışık oldukları motor işlev kalıplarının pek çoğunu hala becerebilseler bile, bunları amaçsız olarak sergiliyorlardı.

Bu bilgiler ışığında, prefrontal asosiyasyon alanlarının işlevlerine ilişkin anlayışımızı, aşağıdaki gibi toparlayabiliriz.

Azalmış Saldırganlık ve Uygunsuz Toplumsal Tepkiler. Bu iki özellik, olasılıkla, beynin alt yüzündeki frontal lobun ön bölümlerinin yitimi ile oluşmaktadır. Daha önce açıklandığı ve Şekil 57-4 ve Şekil 57-5'te görüldüğü gibi bu alan, prefrontal asosiyasyon korteksi değil, limbik asosiyasyon korteksinin bir bölümüdür. Bölüm 58'de ayrıntılı olarak tartışılacağı üzere, bu limbik alan davranışın denetimine yardımcı olur.

Amaca Yönelememe veya Ardışık Düşünceyi Sürdürememe. Bu bölümde daha önce, prefrontal asosiyasyon alanlarının, beynin çok yaygın alanlarından bilgi alabileceğini ve bu bilgileri belirli hedeflere ulaşmak için daha derin düşünce kalıpları oluşturmak üzere kullanılabileceğini öğrenmiştik. Bu hedefler motor eylemlere yönelik ise bunun için kullanılır. Motor eylemlere yönelik değilse, bu düşünce süreçleri zihinsel analiz için kullanılırlar.

Prefrontal korteksi çıkarılmış veya zedelenmiş olan insanlar düşünebilse bile, ancak birkaç saniye veya en çok bir dakika boyunca, mantıksal sıralı bir düşünce akışını becerebilir ve sergileyebilirler. Böylesi durumdaki sonuçlardan biri de, bu kişilerin *asıl düşünce konularından kolayca çeldirilebilmeleridir*. Oysa, prefrontal korteksi işlevsel olan kişiler, çeldiricilere aldırmaksızın düşünce hedeflerini tamamlamak üzere kendilerini yönlendirebilirler.

Düşüncelerin Geliştirilmesi, İleriye Görme ve Yüksek Zihinsel Süreçlerin Prefrontal Alanlar Tarafından Gerçekleştirilmesi– “İşleyen Bellek” Kavramı. Psikolog ve nörologlar tarafından prefrontal alanlarla ilişkilendirilen bir başka işlev de *düşüncelerin ayrıntılandırılmasıdır*. Yalın anlatımla bu, çoğul kaynaktan derlenen bilgilerin derinlik ve soyutluklarının geliştirilmesidir. Prefrontal lobları çıkarılmış göreceli olarak daha aşağı türden hayvanlardaki psikolojik testler, bu hayvanların, çok kolayca çeldirilebildikleri ve olasılıkla, bellekte depolamaya olanak tanıyacak kadar bir süre bile dikkatlerini toplayamadıkları için, ardışıra sunulan duysal bilgileri, geçici bellek bağlamında bile izleyemediklerini ortaya koymuştur.

Prefrontal alanların, eşzamanda karşılaşılan farklı nitelik ve nicelikteki bilgileri izleyebilme ve bu bilgileri, gereğinde, onları izleyecek olan düşüncelerle bütünleştirmek üzere anında çekip, kullanabilme yeteneğine, beynin “işleyen belleği” denir. Bu işlevsel özellik, beynin, yüksek zihinsel etkinlikler olarak tanımladığımız işlevlerini açıklamaktadır. Aslında, araştırmalar, prefrontal alanların, değişik tipte geçici bellek depolamak üzere, her bir tipe özel, farklı bölümlere ayrıldığını göstermiştir. Örneğin, bir alan nesnelerin biçim ve şekline, bir alan bedeninin bir bölümüne ve bir başka alan da hareketlere ilişkin geçici bellek bilgilerini saklamak üzere uzmanlaşmıştır.

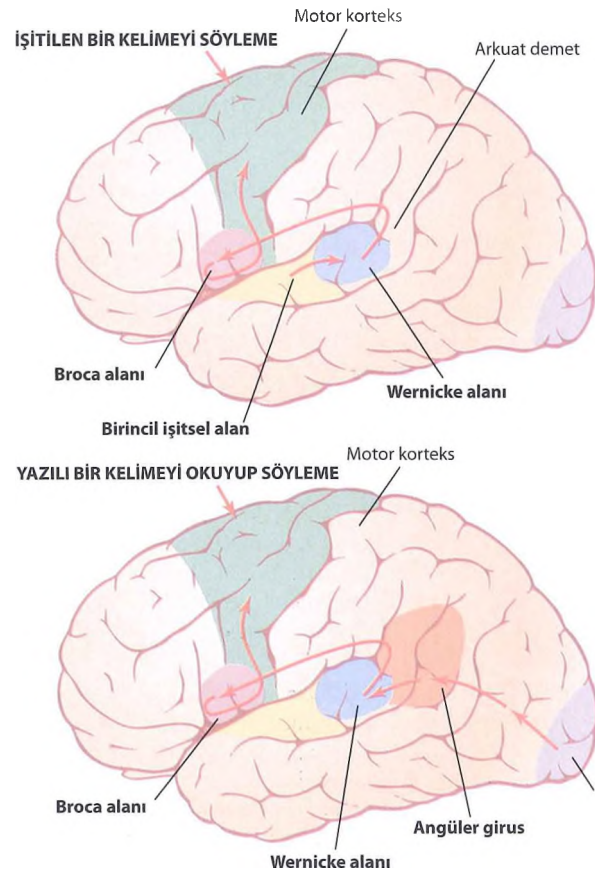
İşleyen belleğin tüm bu geçici parçacıklarını birleştirmek yolu ile biz, (1) ileriye görme, (2) geleceği tasarlayabilme, (3) gelen duysal sinyal karşısındaki ilk tepkiyi geciktirerek, bu sinyalleri en doğru tepkiyi düzenleyecek biçimde değerlendirecek zamanı kazanma, (4) motor eylemlerin sonucunu henüz gerçekleşmeden öngörebilme, (5) karmaşık matematik, etik, hukuksal, ahlaksal, vicdansal veya felsefi sorunları çözme, (6) tüm bilgi yollarını bağıntılandırarak, çok seyrek görülen bir hastalığı teşhis etme ve (7) etkinliklerimizin ahlaksal kurallar ile uygunluğunu denetleme yeteneklerine sahip oluruz.

Beynin İletişimdeki İşlevi – Dilin Girdileri ve Çıktıları

İnsanlarla daha aşağı hayvanlar arasındaki en önemli farklardan biri, insanların birbiri ile iletişim kurabilmesidir. Dahası, nörolojik testler, kişinin diğerleri ile iletişim kurabilme becerisini ölçüp değerlendirebildiğinden, iletişim ile ilişkili duysal ve motor sistemlere ilişkin bildiklerimiz, diğer tüm beyin korteksi bölümü işlevlerine ilişkin olanlardan daha çoktur. Şekil 57-8'deki sinirsel yolların anatomik haritasının da yardımı ile korteksin iletişimdeki işlevini gözden geçireceğiz. Buradan yola çıkarak, duysal çözümlemenin ve motor denetimin ilkelerinin iletişime nasıl etkide bulunduğu kolayca anlaşılabilir.

İletişimin iki yönü vardır: Birincisi, kulaklar ve gözlerle ilgili *duysal yönü* veya konuşma girdileri; ikincisi, vokalizasyon (seslendirme) ve denetimi ile ilgili *motor yönü* veya konuşma çıktıları.

İletişimin Duysal Yönü. Bu bölümde daha önce, korteksin *işitsel veya görsel asosiyasyon alanlarına* ilişkin bölümlerinin zedelenmesi sonucunda, söylenmiş olan veya yazılı sözcükleri anlama güçlükleri oluşacağını belirtmiştik. Bu yeti yitimlerine, sırası ile *işitsel reseptif afazi* ve *görsel reseptif afazi* veya daha yaygın deyişle, *sözcük sağırlığı* ve *sözcük körlüğü* (ya da *disleksi*) denir.



Şekil 57-8 İşitilen bir sözcüğü algılamak ve sonra aynı sözcüğü söylemek için beyinde kullanılan yollar (üstte) ve yazılı bir sözcüğün okunarak algılanıp, sonra söylenmesinde kullanılan yollar (altta). (Geschwind'den alınarak: Sci Am, 241:180, 1979 Scientific American, Inc.'den alınmıştır. Tüm hakları saklıdır.)

Wernicke Afazisi ve Global Afazi. Bazı kişiler, söylenmiş veya yazılı sözcükleri anlasalar bile *tanımlanan düşünceyi çözümleyemez, anlamlandıramaz ve yorumlayamazlar*. Bu durum en sık, *baskın yarıküredeki, arka üst temporal girusta yer alan Wernicke alanının* zedelenmesi sonucu görülür. Bu nedenle, bu tip konuşma bozukluğuna *Wernicke afazisi* denir.

Wernicke alanındaki lezyon, (1) geriye, angüler girus bölgesine, (2) aşağıya, temporal lobun alt bölümlerine ve (3) yukarıya, Sylvius yarığına doğru yayılmışsa, kişinin, dili anlama ve iletişim bağlamında tümüyle bunadığı düşünülür ve bu duruma, *global afazi* adı verilir.

İletişimin Motor Yönü. Konuşma süreci, iki temel zihinsel işlem evresi içerir: (1) Zihinde, belirtilecek düşüncelerin oluşturulması ve kullanılacak sözcüklerin seçimi ve (2) ses oluşturma motor yönetimi ile asıl ses oluşturma eylemi.

Düşüncelerin oluşturulması ile sözcük seçiminin çoğu, beyin duysal asosiyasyon alanlarının işlevidir. Yine, üst temporal girusun arka bölümündeki Wernicke alanı, bu yetenek için en önemli bölgedir. Bu yüzden, Wernicke afazili veya global afazili bir kişi, iletişimde yer alacak düşünceleri oluşturamaz. Eğer, zedelenme daha hafifse, düşünceleri oluştursa bile, bunları belirtmek için gerekli olan sözcükleri uygun biçimde birleştirmeyi ve sıralamayı beceremez. Kişi bazen, sözcükleri akıcı biçimde söyleyebilse bile bunlar bir anlam oluşturamaz.

Broca Alanının Yitimi Motor Afaziye Neden Olur. Bazen kişi söylemek istediklerine karar verebilir; ancak vokal sistemler, niyetlendiği sözcükleri değil de, yalnızca bazı sesleri oluşturup, çıkarabilir. Motor afazi denilen bu durum, Şekil 57-5 ve Şekil 57-8'de görüldüğü üzere, insanların *yüzde 95'inde, beyin korteksinin, sol yarıküre prefrontal ve premotor yüz bölgelerinde yerleşik Broca konuşma alanının* zedelenmesi sonucu ortaya çıkar. Yani, larinks, dudaklar, ağız, solunum sistemi ve konuşmanın diğer yardımcı kaslarının yönetimi için edinilmiş olan *ustalık motor kalıpların* doğduğu alan burasıdır.

Artikülasyon. Son olarak, konuşmanın tamamlayıcı ögesi saydığımız artikülasyon eylemi vardır. Artikülasyon, ağız, dil, larinks, ses telleri ve diğer konuşma cihazlarının birbirini izleyen seslerin tonlaması, zamanlaması ve şiddetlerindeki hızlı değişimlerden sorumlu kas hareketleri anlamına gelir. Bu kasları, *motor korteksin yüz ve larinkse ilişkin bölümleri* yönetir. *Serebellum, bazal gangliyonlar ve duysal korteks* hep birlikte, kas kasılmasının şiddet ve sırasını düzenlemeye yardım eder. Bölüm 55 ve 56'da betimlenmiş olan bazal gangliyon ve serebellum kaynaklı geribildirimlerin burada çok önemli rolü vardır. Bu bölgelerden herhangi birinin zedelenmesi sonucunda, düzgün ve anlaşılır konuşma tümünden veya göreceli olarak bozulur.

Özet. Şekil 57-8 iletişimin temel yollarını göstermektedir. Şeklin üst yarısında, işitme ve konuşma ile ilgili yollar görülmektedir. Olayların sırası: (1) Birincil işitsel alanda, sözcükleri şifreleyen ses sinyallerinin karşılanması, (2) sözcüklerin Wernicke alanında yorumlanması, (3) belirtilecek düşünce ve söylenecek sözcüklerin yine Wernicke alanında belirlenmesi, (4) sinyallerin Wernicke alanından Broca alanına, *arkuat demet* tarafından iletilmesi, (5) Broca alanındaki sözcük oluşturmaya denetleyen becerisel motor programların etkinleştirilmesi ve (6) konuşma kaslarını yönetmek üzere uygun sinyallerin ilgili motor kortekse iletilmesi.

Şeklin alt yarısında, okuma ve buna karşılık olarak konuşma süreçlerindeki benzer veya farklı karşılaştırılabilir aşamalar görülmektedir. Burada, sözcükler için ilk karşılama alanı, birincil işitsel alan değil, birincil görsel alandır. Daha sonra bilgi, *angüler girus bölgesinde*, yorumlamanın erken evresindeki işlemlerden geçmekte ve sonuçta Wernicke alanında tam anlamı ile tanınmakta ve anlamlandırılmaktadır. Buradan sonraki etkinlik akışı, söylenmiş olan söze yanıt süreci ile tümüyle aynı aşamaları izlemektedir.

Korpus Kallozum ve Ön Komisürün, Düşünce, Anı, Öğrenme ve Diğer Bilgileri İki Beyin Yarıküresi Arasında Aktarma İşlevi

Korpus kallozumun lifleri, iki beyin yarıküresindeki karşılıklı kortikal alanların birçoğu arasında, ancak, temporal lobların ön bölümleri dışında, önemli derecede iki yönlü bağlantı sağlar. Temporal lob bölümlerinde ve özellikle *amigdalada* ise, *ön komisürden* geçen lifler iki yönlü bağlantıyı sağlar.

Korpus kallozumdaki lif sayısının çok büyük olması, çok eskiden beri, bu masif oluşumun iki beyin yarıküresinin etkinliklerini bağıntılandırma gibi çok önemli bir işlev üstlendiğini düşündürmüştür. Ancak, laboratuvar hayvanlarında korpus kallozumun deneysel olarak zedelenildiği durumlarda, beyin işlevlerindeki aksamaları saptamak önceleri güç olmuştur. Bu yüzden korpus kallozumun işlevi uzun bir süre gizemini korumuştur.

Uygun biçimde tasarlanmış psikolojik deneyler, korpus kallozum ve ön komisürün çok önemli işlevleri olduğunu günümüzde göstermiştir. Bu işlevler, en iyi, bu deneylerden birinin betimlenmesi ile anlaşılabilir: Bir maymundaki korpus kallozum ve optik kiyazma uzunlamasına kesilerek ayrılmış; böylece, her bir gözden gelen sinyallerin yalnızca o göz yanındaki beyin yarıküresine gitmesi sağlanmıştır. Maymunun, sol gözü kapatılmış ve yalnızca sağ gözünü kullanarak bazı şeyleri tanıması öğretilmiştir. Daha sonra sağ gözü kapatılmış ve bildiği şeyleri tanıyıp, tanımadığı sınanmıştır. Maymunun *sol gözü ile tanıyamadığı* görülmüştür. Ancak, aynı deney, bu kez yalnızca optik kiyazmayı ayırıp, korpus kallozumu sağlam bırakarak yinelenildiğinde, hiç yanılmaksızın, beyin, bir yarıküresindeki tanımanın, karşı yarıkürede de tanımayı oluşturduğu gözlemlenmiştir.

Yani, korpus kallozum ve ön komisürün işlevlerinden birisi, bir yarıkürenin korteksinde depolanmış olan bilgiyi, karşı yarıküredeki ilgili korteks alanlarının da kullanımına sunmaktır. İki yarıküre arasındaki bu işbirliğine ilişkin önemli örnekler aşağıda belirtilmiştir:

1. Korpus kallozumun kesilmesi, baskın taraftaki Wernicke alanındaki bilginin karşı taraf motor korteksine geçmesini engellemiştir. Bu nedenle, sol yandaki Wernicke alanı zihinsel işlevleri, sağ motor korteksi üzerindeki denetimi yitirmiş; sol kol ve el, bilinçsiz olarak hareket ede-

bilmelerine karşı istemli etkinlik gösteremez duruma gelmiştir.

2. Korpus kallozumun kesilmesi, sağ yarıküredeki bedensel ve görsel bilginin, sol baskın yarıküredeki Wernicke alanına geçmesini engellemiştir. Bu nedenle, bedenin sol yanından gelen duysal bilgi, beyin genel yorumlama alanına ulaşamadığından, bu bilgiler, karar verme süreçlerinde kullanılamaz duruma gelmiştir.
3. Son olarak, korpus kallozumu tümüyle ayrılmış olan kişilerin beyin adeta birbirinden tümüyle bağımsız iki ayrı bilinçli bölüm olarak çalışır diyebiliriz. Örneğin, korpus kallozumu kesilmiş bir ergenin yalnızca sol beyin, hem yazılı hem de sözlü sözcükleri anlayabilmektedir; çünkü sol beyin baskın yarıküredir. Tersine, beynin sağ yanı yazılı sözcüğü anlayabilmekte ama sözlü olanı anlayamamaktadır. Dahası, sağ korteks, yazılı sözcüğe karşı bir motor yanıt işlevini tetikleyebilmekte; ancak, sol korteks bu eyleme anlam bile verememektedir.

Beynin sağ yanında bir duygusal yanıt uyarıldığında ise oldukça farklı bir etki ortaya çıkmaktadır: Bu durumda, beyin sol yanında da bilinçaltı bir duygusal yanıt oluşmuştur. Kuşkusuz, bunun nedeni, beyin her iki yanında da duygularla ilgili ön temporal korteks ve komşu bölümleri bağlayan ön komisürün sağlam olmasıdır. Örneğin, bu ergen erkeğin, sağ beyin yanı ile görmesi için yazılmış olan “öp” komutuna karşı, hemen ve şiddetli bir tepki ile “hayır, asla!” dediği saptanmıştır. Bu yanıt, konuşma için zorunlu olan sol yarıküredeki Wernicke alanı ve motor alanların işlevlerini gerektirmiştir. Çünkü “hayır” sözcüğünü söyleyebilmek için sol yandaki alanın kullanılması gerekir. Ancak, bu kişiye, niçin “hayır, asla!” diye tepki verdiği sorulduğunda, açıklama getirememiştir. Yani, beyin iki yarısı, bilinç durumu, bellek depolama, iletişim ve motor etkinliklerin yönetim ve denetimi bağlamında birbirinden bağımsız yetilere sahiptir. Korpus kallozum, iki yanın, yüzeysel bilinçaltı düzeyinde işbirliği içinde işleyebilmesi ve ön komisür de, beyin iki yanından doğan duygusal yanıtların birleştirilmesi için çok önemli katkıları sağlar.

Düşünceler, Bilinç ve Bellek

Bilinç, düşünceler, bellek ve öğrenmeyi tartışırken en büyük sorumuz, düşünceye ilişkin sinirsel düzenekleri bilmememiz ve belleğin düzeneklerine ilişkin bilgimizin de çok sınırlı olmasıdır. Beyin korteksinin geniş çapta zedelenmediği durumlarda bile, kişi düşünebilmekte, ancak düşüncelerinin *derinliği* ile kendisinin çevresine ilişkin farkındalık *derecesi* azalmaktadır.

Her düşünce, kesinlikle, beyin korteksinin birçok bölümünü, talamus, limbik sistem ve beyin sapındaki retiküler yapının eşzamanlı sinyallerini gerektirir. Bazı temel, kaba düşünceler, olasılıkla yalnızca sinir siste-

minin aşağı merkezlerine dayalı olarak oluşabilir. Ağrı düşüncesi buna iyi bir örnek olabilir; çünkü insan beyin korteksinin elektriksel uyarımı yalnız çok hafif bir ağrıya yol açarken, hipotalamusun bazı bölümleri, amigdala ve mezansefalonun uyarılması çok şiddetli ağrıya neden olur. Tersine, beyin korteksindeki çok geniş bir alanın etkinliğini gerektiren düşünceler ise görme ile ilişkilidir; görsel korteksin yitirilmesi, görsel biçim ve renk algısını tümüyle olanaksız kılar.

Sinirsel etkinlik bağlamında, düşünceyi şöyle tanımlayabiliriz: Bir düşünce, sinir sistemindeki pek çok bölümün aynı anda uyarılma “örüntüsü”nün sonucudur. Bu bölümler arasında, olasılıkla, en önemli derecede ilgili olanlar, beyin korteksi, talamus, limbik sistem ve beyin sapındaki retiküler yapının üst bölümüdür. Bu tanıma, düşüncelerin *bütüncül kuramı* denir. Limbik sistem, talamus ve retiküler yapının; haz, hoşnutsuzluk, ağrı ve huzur gibi düşüncenin genel doğasını belirleyen nitelermeleri kazandırdığı, duyuların kaba modaliteleri, bedenin kaba konumlaması ve diğer genel özellikleri oluşturduğu düşünülür. Oysa, beyin korteksinin özgül alanlarının uyarılması, düşüncenin belirli ve farklı niteliklerini belirler. Bunlar, (1) bedenin yüzeyindeki duyuların ve görme alanındaki nesnelerin konumları, (2) ipeğin kendine özgü dokusunun duyumu, (3) beton bir duvarın dikdörtgen biçiminin görsel olarak tanınması, (4) belirli bir anda, bir kişinin farkındalığına katılan diğer özel nitelik ve özelliklerdir. “*Bilinçlilik*”, belki de, çevremizin veya birbirini bir mantık sırası içinde izleyen düşüncelerimizin sürekli farkında olma durumu olarak betimlenebilir.

Bellek – Sinaptik Kolaylaştırma ve Sinaptik Baskılamının Roller

Fizyolojik olarak, anılar beyinde, önceki sinirsel etkinliğin sonucu olan nöronlar arası sinaptik iletimin temel duyarlılığının değiştirilmesi yolu ile depolanır. Yeni veya kolaylaştırılmış yollara *bellek izleri* denir. Bu izler önemlidir, çünkü, bunlar bir kez oluşturulduğunda, düşünen zihin tarafından seçici biçimde etkinleştirilerek, anıların yeniden canlanması sağlar.

Aşağı hayvanlardaki deneyler, bellek izlerinin, sinir dizgesinin hemen her düzeyinde oluşabildiğini göstermiştir. Omurilik refleksleri bile, yineleyen omurilik etkinliği sonucunda, az da olsa değişebilmekte ve bu değişimler bellek sürecinin bir bölümünü oluşturmaktadır. Uzun süre saklanabilen anılar da, beyin aşağı merkezlerindeki sinaptik iletim değişikliklerinin sonucu olarak oluşmaktadır. Ancak, zihinsel süreçler ile ilişkilendirdiğimiz anıların çoğunluğu, beyin korteksindeki bellek izlerine dayanmaktadır.

Olumlu ve Olumsuz Bellek – Sinaptik İletimin “Duyarlılaşması” (“Sensitizasyon”) ve Sinaptik “Alışma” (“Habitüasyon”). Sıklıkla, anıları, önceki düşünce ve deneyimlerin *olumlu* biçimde yeniden yaşanması olarak düşünssek de, olasılıkla, anılarımızın daha büyük bölümü, olumlu değil, *olumsuz* niteliktedir. Çünkü, beynimiz, tüm duyularımızla gelen duysal bilgi bombar-

đımanı altındadır. Eğer, tüm bu bilgileri anımsamaya kal-kışsa, beyin kapasitemiz birkaç dakikada dolup taşardı. Ne iyi ki, beynimizin sonucu olmayan bilgiyi yadsımayı öğrenmek gibi bir yeteneği bulunmaktadır. Bu durum, bu tür bilgilerle ilgili sinaptik yolların *baskılanmasının* sonucudur ve *alışma* olarak anılır. Bu anılar, *olumsuz* belleğe bir örnektir.

Tersine, giren bilgi ile ağrı veya haz gibi anlamlı ve önemli bir sonuç doğuyorsa, beyin farklı bir otomatik yetenekle, bu bilgiyi bellek izi olarak güçlendirir ve depolar. Bu, *olumlu* bellektir, sinaptik yollarındaki iletinin *kolaylaştırılmasının* sonucudur ve bu sürece de *belleğin duyarlılaştırılması* denir. Daha ileride, beyin tabanındaki limbik bölgelerin bazı özel alanlarının, bilginin önemini tarttığını ve düşüncenin, ya *duyarlılaşmış* bellek izi olarak depolanması ya da baskılanması konusunda bilinçaltı bir karar oluşturduğunu öğreneceğiz.

Belleğin Sınıflandırılması. Bazı anıların yalnızca bir kaç saniye zihinde kalırken, bazılarının saatler, günler, aylar, hatta yıllarca sürdüğünü biliyoruz. Bu irdelemeye, belleği üç grupta inceleyen ve iyi bilinen sınıflandırma ile başlayalım: (1) *Kısa süreli bellek*, daha uzun erimli belleğe dönüştürülmedikçe, süresi ancak saniyeler veya en çok dakikalarla ölçülür; (2) *orta süreli bellek*, günler ile haftalar arasında bir süre boyunca kalır, ancak daha sonra giderek söner, yok olur; ve (3) *uzun süreli bellek*, bir kez depolandığında, yıllarca, hatta yaşam boyunca canlı kalır..

Bu genel sınıflandırma dışında, anımsayacağınız gibi, daha önceleri prefrontal lob ile ilişkili olarak “işleyen bellek” denilen bir başka bellek türünden söz etmiştik. İşleyen bellek, zihinsel sorgulama sürecinde kullanılan, ama sorun çözümlendikçe her aşamada sonlandırılan, genellikle kısa erimli bellek niteliğindedir.

Bellek, sıklıkla depolanan bilginin türüne göre sınıflandırılır. Bu sınıflandırmalardan biri de belleği, aşağıdaki gibi, *bildirim* (dekleratif) *belleği* ve *beceri belleği* olarak ayırır:

1. *Bildirim belleği*, basitçe, bütünsel bir düşüncenin çeşitli ayrıntıları olarak açıklanır. Bu bellek, kişinin, (1) çevresine ilişkin anıları, (2) zaman bağlamındaki anıları, (3) deneyiminin “nedenselliği”ne ilişkin anıları, (4) deneyiminin “anlamı”na ilişkin anıları ve (5) kendi deneyiminden “çıkarımlar”ı, yani “önem” derecesine göre izleri kalan anıları içerir.
2. *Beceri belleği*, sıklıkla kişinin bedensel motor etkinlikleri ile ilişkilendirilir. Örneğin, bir tenis topuna vurma eylemi süresince geliştirilen tüm beceriler ve otomatik bellek bu kapsamdadır: (1) topu görmek, (2) top ile raketin ilişkisini ve topun hızını kestirmek ve (3) beden, eller ve raketin hareketlerini amaca uygun biçimde tasarlamak ve eyleme dönüştürmek. Tüm bunlar, çok hızlı ve daha önceki tenis eğitimine dayalı olarak gerçekleşir; ama oyundaki bir başka hamleye geçmek üzere, önceki tüm ayrıntılar hemen o anda unutulur.

Kısa Süreli Bellek

Kısa süreli bellek, bir telefon numarasındaki 7 ila 10 adet sayıyı (veya 7 ile 10 adet belirli maddeyi), birkaç saniye ile birkaç dakika arasındaki süre boyunca; fakat, kişi sürekli olarak bunları düşündüğü veya sözel olarak yinedeği koşulda, akılda tutabilmek olarak betimlenir.

Birçok fizyolog, kısa süreli belleğin; geçici bir bellek izine ilişkin sinyallerin, *yansıyan devre denilen sinaps grubu* içindeki sürekli turlarının sonucu olarak oluşabileceğini öne sürmüştür. Bu kuram henüz doğrulanmamıştır. Kısa süreli bellek için olası bir başka açıklama da, presinaptik *kolaylaştırma veya engellemedir*. Bu etkiler, presinaptik nöronun sonlanması, henüz postsinaptik nöron ile sinaps gerçekleştirmeden önce, kendisinin üzerinde sonlanan bir başka presinaptik sonlanmadaki etkinliklerle oluşur. Bu sinapslarda salgılanan nörotransmitterler, sıklıkla, saniyelerle birkaç dakika arasında etkili olan kolaylaştırmaya veya inhibisyona neden olur. Bu tür devreler kısa süreli belleği oluşturur.

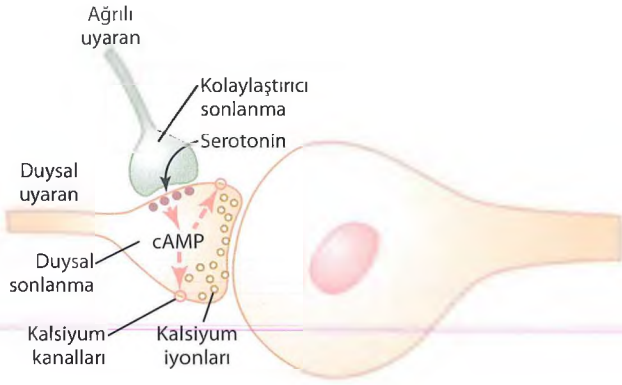
Orta Süreli Bellek

Bu tür belleğin süresi, dakikalardadır; hatta, haftalarla bile ölçülebilir. Daha kalıcı biçime dönüşmek üzere etkinleştirilmedikçe, bu anılar giderek söner ve yok olur. Kalıcı biçime dönüşmek üzere etkinleştirildiklerinde ise, uzun süreli bellek olarak sınıflandırılırlar. İlkel hayvanlardaki deneyler, orta süreli bu tür anıların, presinaptik sonlanma veya postsinaptik zardaki, birkaç dakikadan birkaç haftaya kadar kalıcı olabilen kimyasal ve/veya fiziksel değişikliklerden kaynaklandığını göstermiştir. Bu düzenekler öylesine önemlidir ki, özel betimlemeyi gerektirirler.

Presinaptik Sonlanmanın veya Postsinaptik Nöronun Zarındaki Kimyasal Değişikliklere Dayalı Bellek

Şekil 57-9, özellikle Kandel ve çalışma arkadaşlarının büyük bir salyangoz türü olan *Aplysia*’da irdeledikleri, birkaç dakikadan 3 haftaya kadar sürebilen belleğin oluştuğu düzeneği göstermektedir. Bu şekilde iki sinaptik sonlanma vardır. Bunlardan birisi olan *duysal sonlanma*, bir duysal girdi nöronuna aittir ve uyarılacak nöron üzerinde sonlanmaktadır. *Kolaylaştırıcı sonlanma* denilen diğeri ise *presinaptiktir* ve duysal sonlanma ile sinaps yapmaktadır. Kolaylaştırıcı sonlanma uyarılmaksızın, duysal sonlanma yinelenerek uyarılırsa, önce çok güçlü bir sinyal iletimi gerçekleşir. Ancak, aynı şiddetteki uyarılma yinelenedikçe, sinyal iletiminin şiddeti giderek azalır ve sonunda ileti durur. Daha önce de anlatıldığı gibi bu gerçekliğe *alışma* denir. Bu, yinelenen ve artık anlam ve önemi kalmamış olaylara karşı, sinirsel devrenin yanıt vermediği, yani duyarsızlık geliştirdiği bir *olumsuz* bellektir.

Tersine, eğer duysal sonlanma uyarılırken, kolaylaştırıcı sonlanma da ağrılı bir uyarın ile uyarılırsa, postsinaptik nörondaki etki giderek zayıflayacak yerde, sinaptik



Şekil 57-9 Aplysia türü salyangozda keşfedilen bellek sistemi.

geçiş daha kolaylaşır, daha güçlü ve daha hızlı hale gelir. Bu nitelikteki etki, dakikalar, saatler, günler ölçüsünde veya daha şiddetli uyaranlara dayalı yoğun bir eğitim ile, artık yeniden kolaylaştırıcı uyaran gerektirmeden 3 hafta boyunca kalıcı olur. Yani, duysal sonlanma aracılığı ile ağrılı uyaran, bellek yolağında iletiyi günler veya haftalar boyunca *kolaylaştırmaktadır*. Alışma oluştuğunda bile, bu yolağın yalnızca birkaç ağrılı uyaran ile yeniden kolaylaştırılmış bir yolağa dönüştürülebilmesi özellikle ilginçtir.

Orta Süreli Belleğin Moleküler Mekanizması

Alışmanın Mekanizması. Duysal sonlanmadaki alışma etkisi, moleküler düzeyde - nedeni henüz açıklanamamış olan - kalsiyum kanallarının giderek artan bir oranda kapanması sürecine bağlıdır. Yine de, duysal sonlanmaya çok küçük miktarda kalsiyum sızabilmekte ve yine buradan çok küçük miktarda sinirsel iletili serbestlenmesi olabilmektedir. Bölüm 45'te tartışıldığı üzere, presinaptik sonlanmadan nörotransmitterin serbestlenmesi, temel olarak buraya giren kalsiyum yoğunluğuna bağlıdır.

Kolaylaştırmamanın Mekanizması. Bu süreç için moleküler mekanizmalardan hiç değilse bir bölümünün aşağıdaki gibi işlediği düşünülmektedir:

1. Kolaylaştırıcı sonlanmanın, duysal sonlanma ile aynı zamanda uyarılması sonucu, bu sonlanmadan duysal sonlanma yüzeyine *serotonin* salgılanır.
2. Serotonin, duysal sonlanmadaki *serotonin reseptörlerine* bağlanır; bu reseptörler, zarın iç yüzeyindeki *adenilat siklaz* enzimini etkinleştirir; sonuçta, duysal presinaptik sonlanma içinde *siklik adenozin monofosfat (cAMP)* oluşur.
3. Siklik AMP, bir *protein kinazı* etkinleştirir. Bu protein kinaz da, duysal sonlanma zarındaki potasyum kanalının bir bölümünü oluşturan bir proteini fosforiller. Bunun sonucunda, potasyum kanalının geçirgenliği engellenmiş olur ve duysal sonlanmada depolarizasyon oluşur. Bu durum, dakikalar ile haftalar arasında etkisini sürdürür.

4. Potasyumun hücre dışına çıkamaması sonucu, sinaptik sonlanmada çok uzamış bir aksiyon potansiyeli oluşur; çünkü, aksiyon potansiyelinden sonra hızla polarize duruma dönebilmek için potasyum iyonlarının sonlanmadan dışarıya çıkması gerekmektedir.
5. Aksiyon potansiyeli uzadıkça, sonlanmadaki kalsiyum kanal etkinliği de uzar ve böylece duysal sonlanmaya çok büyük miktarlarda kalsiyum girmesi sağlanır. Buna bağlı olarak da, salgılanan sinaptik nörotransmitter miktarı artar ve postsinaptik etki de belirgin derecede kolaylaşmış ve güçlenmiş olur.

Böylece, çok dolaylı bir biçimde, duysal sonlanma ve kolaylaştırıcı sonlanmanın aynı zamanda uyarılması ile güçlü bir ortak etki elde edilir. Böylece, duysal sonlanma uyarılmaya karşı duyarlılaşır ve sonuçta bellek izi yaratılmış olur. Byrne ve çalışma arkadaşlarının araştırmaları, yine *Aplysia*'da, sinaptik belleğe ilişkin başka bir mekanizmayı ortaya koymuştur. Bu çalışmalar, ayrı kaynaklardan doğup, tek bir nöron üzerine etkili olan uyaranların, uygun koşullarda, bu kez, presinaptik sonlanma yerine, *postsinaptik nöron zarının özelliklerinde* uzun süreli değişiklikler oluşturabildiğini göstermiştir. Her iki durumda da, sonuçta aynı temel bellek etkileri ortaya çıkmaktadır.

Uzun Süreli Bellek

Uzamış tipteki orta süreli bellek ile gerçek uzun süreli bellek arasında belirgin bir ayırım yoktur. Fark göreceli ve derece bağlamındadır. Ancak, uzun süreli belleğin, yalnızca sinapslardaki kimyasal değişikliklerin değil, genellikle gerçek *yapısal değişikliklerin* sonucunda olduğu ve bu öğelerin sinyal iletimini güçlendirdiği veya baskıladığı düşünülür. Yine - sinir sistemlerini araştırmak göreceli olarak daha kolay olduğundan - uzun süreli belleğin anlaşılmasına çok önemli katkılar sağlamış olan ilkel hayvan deneylerine bakalım.

Uzun Süreli Bellek Gelişimi Sırasında Sinapslarda Yapısal Değişiklikler Oluşur

Uzun süreli bellek gelişimi sürecinde, omurgasızlardan alınmış olan elektron mikroskopik resimler, sinapsların çoğunda çok çeşitli fiziksel yapısal değişiklikler olduğunu göstermiştir. Protein kopyalanmasını uyaran DNA etkisini engelleyen bir ilaç verildiğinde, presinaptik nöronda yapısal değişiklikler ortaya çıkmamakta ve kalıcı bellek izi oluşamamaktadır. Bu nedenle, gerçek uzun süreli belleğin gelişebilmesi, sinapsların sinirsel sinyalleri iletebilmek için kendi duyarlılıklarını bir biçimde değiştirecek olan fiziksel yeniden yapılanmalarına bağlıdır.

En önemli fiziksel yapısal değişiklikler şunlardır:

1. Nörotransmitter salgısını artırmak üzere vezikül serbestlenme bölgelerinin artması

2. Serbestlenen nörotransmitter vezikül sayısının artması
3. Presinaptik sonlanma sayısının artması
4. Dendrit dikenlerinin yapısında, daha güçlü sinyal iletimi sağlayacak yapısal değişikliklerin oluşması

Sonuç olarak, gerçek uzun süreli bellek izlerinin oluşumu sırasında, sinapslarda sinyal iletimi kapasitesini artırmak üzere, yapısal kapasite de birkaç farklı biçimde gelişmektedir.

Nöron Sayıları ve Bunların Bağlantı Özellikleri, Öğrenme Sırasında Önemli Derecede Değişir

Yaşamın ilk haftaları, ayları ve hatta belki ilk yılında, beyin birçok bölümü çok büyük sayılarda nöron oluşturur. Bu nöronlar da, aralarında bağlantı kurmak üzere, birbirlerine çok büyük sayılarda aksonlar uzatır. Eğer bu yeni aksonlar, diğer nöronlar, kas hücreleri ve bez hücreleri ile uygun bağlantılar oluşturamazlarsa, birkaç hafta içinde yok olurlar. Yani, sinirsel bağlantıların sayısı, uyarılmış hücrelerden retrograd olarak serbestlenen özgül *sinir büyüme faktörleri* tarafından belirlenir. Dahası, bağlantıları yok veya yetersizse, aksonların ait olduğu nöron bile zaman içinde yok olur.

Bu nedenle, doğumdan az süre sonra, “ya işlet ya da kaybet” ilkesi egemen olur ve insan sinir sisteminin ilgili bölümlerindeki son ve kalıcı nöron sayısı ile bunlar arasındaki bağlantıların nitelik ve niceliklerini belirler. Bu bir tip öğrenmedir. Örneğin, eğer yenidoğan bir hayvanın bir gözü, doğumdan sonra haftalarca kapalı kalırsa, beyin görsel korteksindeki bu gözden gelen liflerle ve sinyallerle ilişkili olan nöronlar dejenere olur ve bu göz yaşam boyunca görmez olur. Yakın zamana dek, erişkin insan ve hayvanlarda, bellek devrelerindeki nöron sayılarındaki değişiklikler yoluyla çok az “öğrenme”nin gerçekleşebildiği düşünülmekteydi. Ancak, son yıllardaki araştırma sonuçları, erişkinlerin bile aynı mekanizmaları, hiç değilse bir yere kadar kullanabildiğini göstermiştir.

Belleğin Konsolidasyonu (Pekiştirilmesi)

Kısa süreli belleğin, haftalar veya yıllar sonra anımsanabilmek üzere uzun süreli belleğe dönüştürülebilmesi için *pekiştirilmesi* gerekir. Yani, kısa süreli bellek, eğer yenilenerek etkinleştirilirse, uzun süreli bellekten sorumlu sinapslarda kimyasal, fiziksel ve anatomik değişikliklere yol açacaktır. Bu süreç en düşük düzeyde pekiştirme için 5 ile 10 dakika, güçlü pekiştirme için ise 1 saat ve üzerinde süre gerektirmektedir. Örneğin, eğer beyinde güçlü bir duysal izlenim yaratıldı, ancak sonraki ilk dakikalar içinde, elektriksel uyarı ile konvülsiyon oluşturuldu ise bu duysal deneyim anımsanmayacaktır. Bunun gibi, beyin sarsıntısı, birden uygulanan derin anestezi veya beyin dinamik işlevini geçici olarak engelleyen herhangi bir etki, bu pekiştirme sürecini engelleyebilir.

Pekiştirme ve bu süreç için gereken zaman, kısa süreli belleğin yinelenmesi olgusu ile aşağıdaki gibi açıklanabilir.

Yineleme, Kısa Süreli Belleğin Uzun Süreli Belleğe Dönüşmesini Güçlendirir. Araştırmalar, aynı bilginin, zihinde çok kez peşpeşe yinelenmesi ile kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe dönüşümünün ve dolayısı ile pekiştirme sürecinin de hızlandığını ve güçlendiğini göstermiştir. Beyin, doğal bir eğilimle, yeni karşılaştığı bilgiyi, özellikle de kendi dikkatini çeken bilgiyi içselleştirir, yineler. Bu nedenle, bir süre sonra, duysal deneyimlerin önemli özellikleri, bellek depolarında, giderek artan derecede daha yerleşik ve kalıcı biçime dönüşürler. Bu durum, kişinin yüzeysel olarak öğrendiği çok miktardaki bilgiye göre, derinlemesine çalıştığı az miktardaki bilgiyi çok daha iyi anımsayabilmesini açıklar. Yine bu durum, uyanıklık düzeyi yüksek bir kişinin, zihni yorgun olana göre, bellek pekiştirme sürecinin çok daha etkili olmasını da açıklar.

Pekiştirme Sırasında Yeni Anılar Şifrelenir. Pekiştirme sürecinin en önemli özelliklerinden biri, yeni anıların, farklı bilgi sınıfları içinde şifrelenmesidir. Bu süreç sırasında, bellek depolarındaki bilgiler seçilip çekilir ve bunlar yeni bilginin işlenmesi için kullanılır. Yeni olanlar ile öncekiler benzerlik ve ayrılık bağlamında karşılaştırılır. Depolama sürecinin bir yönü de, işlenmemiş yeni bilgiyi depolamak yerine, yakalanan bu benzerlik ve ayrılıkların bilgisini saklamaktır. Yani, bu pekiştirme sırasında yeni anılar, beyinde rastgele depolanmak yerine, aynı tipteki diğer ve önceki anılarla doğrudan ilgilerine göre depolanırlar. Bu, daha ileri bir tarihte kişinin, istediği bilgiye ulaşmak üzere, bellek deposunu “arayabilmesi” için de gereklidir.

Beynin Özgül Bölümlerinin Bellek Sürecindeki Rolü

Hipokampus Bellek Depolanmasını Destekler-Hipokampus Lezyonlarını İzleyen İleriye Dönük (Anterograd) Bellek Yitimi (Amnezi). Hipokampus, temporal lob korteksinin en içe bakan bölümüdür; önce, beyin altında içe doğru kıvrılır, sonra, yukarıya, dış ventrikülün aşağı iç yüzeyine uzanır. Birkaç hastada, epilepsi tedavisi amacı ile iki hipokampus da cerrahi olarak çıkarılmıştır. Bu işlem, cerrahi öncesine dek depolanmış anılar açısından ciddi bir bellek sorunu oluşturmaz. Ancak, bu girişimden sonra, bu kişilerin, artık, uzun süreli, hatta, birkaç dakikayı geçen orta süreli *sözel ve simgesel* tipte (bildirim tipi) bellek depolama yetisi kalmamıştır. Bu yüzden, bu kişiler, zekanın temeli sayılan uzun süreli bellek oluşturmaktan yoksun kalırlar. Bu duruma, *ileriye dönük bellek yitimi (anterograd amnezi)* denir.

Beynin yeni anıları saklayabilmesi için hipokampus niçin bu denli önemlidir? Olası yanıt, bu yapının, Bölüm 58’de belirtildiği gibi, limbik sisteme ait “ödül” ve “ceza”

ile ilgili en önemli çıktı yolları arasında bulunmasıdır. Ağrı ve sakınmaya (kaçınmaya) neden olan duysal uyaran veya düşünceler, limbik "ceza merkezleri"ni uyarırken, haz, doyum, kazanım, hoşnutluk, mutluluk ve değerlilik duygusu uyandıran uyaranlar, limbik "ödül merkezleri"ni etkinleştirmiş olurlar. Bunların tümü, birlikte, kişinin alta yatan duygudurum ve güdülenmelerini sağlar. Bu güdülenimler arasında, beynin, hoş veya hoş olmayan deneyimlerinin anımsanmasına yol açan dürtüler bulunur. Özellikle hipokampuslar ve ikinci sırada da, başka bir limbik yapı olan talamusun dorsal mediyal çekirdekleri, hangi düşüncelerimizin, ödül veya ceza bağlamında bellekte tutulmaya değer olduğuna karar veren en önemli yapılar olarak gösterilmiştir.

Geriye Dönük Bellek Yitimi (Retrograd Amnezi) – Geçmişe İlişkin Unutkanlık. Geriye dönük bellek yitimi olduğunda, yakın geçmişte yaşananlar, daha eskiden yaşamışlara göre çok daha fazla unutulur. Bunun nedeni, daha geride kalan anıların, görece yeni olanlara göre çok daha fazla yinelenmiş olması ve böylece bu bellek izlerinin çok daha derin ve sağlam işlenerek, beyindeki çok daha yaygın alanlarda depolanmış olmasıdır.

Hipokampus zedelenmesi olan bazı kişilerde, ileriye dönük bellek yitimi ile birlikte, bir miktar geriye dönük bellek yitimi de ortaya çıkar ve bu durum, iki ayrı tipteki bellek yitiminin en azından kısmen ilişkili olduğunu ve hipokampus zedelenmelerinin her ikisine de yol açabileceğini gösterir. Ancak, bazı talamus alanlarındaki zedelenmeler, özgül biçimde geriye dönük bellek yitimine yol açarken, önemli derecede ileriye dönük bellek sorunu görülmez. Bunun olası açıklaması, talamusun, kişiye, bellek depolarına erişmek ve "taramak" konusunda yardımcı olabileceği ve böylece, kişinin, aradığı anıları, "okuyup, çözmesi"nin sağlanmasıdır. Yani, bellek süreci, yalnızca, bellek depolamayı ve saklamayı değil, daha ileride, belleği arayıp bulmayı da gerektirir. Talamusun bu süreçteki olası işlevleri, Bölüm 58'de daha ayrıntılı olarak tartışılacaktır.

Hipokampuslar, Refleks Öğrenme İçin Önemli Değildir.

Hipokampusları zedelenmiş kişiler, sözel veya simgesel tipte zeka gerektirmeyen fiziksel (motor) becerileri öğrenmede çoğu kez güçlük çekmezler. Bu kişiler, örneğin, birçok spor türünün gerektirdiği el çabukluğu ve

fiziksel becerileri edinebilirler. Bu tip öğrenmeye *beceri öğrenme* veya *refleks öğrenme* adı verilir. Bu tip öğrenmenin temeli; zihindeki simgesel yineleme veya pekiştirme yerine, gereken ödevleri fiziksel olarak tekrar tekrar yinelemeye dayanır.

Kaynaklar

- Bailey CH, Kandel ER: Synaptic remodeling, synaptic growth and the storage of long-term memory in *Aplysia*, *Prog Brain Res* 169:179, 2008.
- Glickstein M: Paradoxical inter-hemispheric transfer after section of the cerebral commissures, *Exp Brain Res* 192:425, 2009.
- Haggard P: Human volition: towards a neuroscience of will, *Nat Rev Neurosci* 9:934, 2008.
- Hickok G, Poeppel D: The cortical organization of speech processing, *Nat Rev Neurosci* 8:393, 2007.
- Kandel ER: The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses, *Science* 294:1030, 2001.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of Neural Science*, ed 4, New York, 2000, McGraw-Hill.
- LaBar KS, Cabeza R: Cognitive neuroscience of emotional memory, *Nat Rev Neurosci* 7:54, 2006.
- Lee YS, Silva AJ: The molecular and cellular biology of enhanced cognition, *Nat Rev Neurosci* 10:126, 2009.
- Lynch MA: Long-term potentiation and memory, *Physiol Rev* 84:87, 2004.
- Mansouri FA, Tanaka K, Buckley MJ: Conflict-induced behavioural adjustment: a clue to the executive functions of the prefrontal cortex, *Nat Rev Neurosci* 10:141, 2009.
- Nader K, Hardt O: A single standard for memory: the case for reconsolidation, *Nat Rev Neurosci* 10:224, 2009.
- Osada T, Adachi Y, Kimura HM, et al: Towards understanding of the cortical network underlying associative memory, *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 363:2187, 2008.
- Roth TL, Sweatt JD: Rhythms of memory, *Nat Neurosci* 11:993, 2008.
- Shirvaskar PR: Hippocampal neural assemblies and conscious remembering, *J Neurophysiol* 101:2197, 2009.
- Tanji J, Hoshi E: Role of the lateral prefrontal cortex in executive behavioural control, *Physiol Rev* 88:37, 2008.
- Tronson NC, Taylor JR: Molecular mechanisms of memory reconsolidation, *Nat Rev Neurosci* 8:262, 2007.
- van Strien NM, Cappaert NL, Witter MP: The anatomy of memory: an interactive overview of the parahippocampal-hippocampal network, *Nat Rev Neurosci* 10:272, 2009.
- Wilson DA, Linster C: Neurobiology of a simple memory, *J Neurophysiol* 100:2, 2008.
- Zamarian L, Ischebeck A, Delazer M: Neuroscience of learning arithmetic—evidence from brain imaging studies, *Neurosci Biobehav Rev* 33:909, 2009.

Beynin Davranış ve Motivasyonla İlgili Mekanizmaları-Limbik Sistem ve Hipotalamus



Davranışın kontrolü, sinir sisteminin bütünüdür. Bölüm 59'da tartışılacak olan uyku ve uyanıklık döngüsü de davranış modellerimizin en önemlilerinden biridir.

Bu bölümde, önce beyin farklı bölümlerindeki etkinlikleri kontrol eden mekanizmaları ele alacağız. Daha sonra da, motivasyona ilişkin dürtülerin nedenlerini, özellikle de öğrenme sürecinin motivasyon ile olan kontrolünü, haz ve ceza duygularını tartışacağız. Sinir sisteminin bu işlevleri başlıca, beyin bazal bölümlerinde yerleşmiş olan topluca *limbik* ("sınır" anlamına gelmektedir) *sistem* adı verilen bölümler tarafından yürütülür.

Beynin Uyarıcı - Güdüleyici Sistemleri

Alt beyinden beyne sürekli iletilen sinir sinyalleri ortadan kalktığında, beyin işe yaramaz hale gelir. Gerçekten de beyin sapının mezensefalon ve beyin arasındaki bağlantıda ciddi şekilde basıya uğramasıyla (bu durum bazen pineal bir tümörden kaynaklanır), hasta hayatının geri kalan kısmını kalıcı koma halinde geçirir.

Beyin sapındaki sinir sinyalleri beyin serebral kısmını iki şekilde uyarır: (1) beyin geniş alanlarında arka plandaki nöron aktivitesini doğrudan uyarır ve (2) özgül kolaylaştırıcı veya baskılayıcı hormon-benzeri nörotransmitter maddelerin beyin belli alanlarına serbestlenmesini sağlayan nörohumoral sistemleri etkinleştirir.

Serebral Aktivitenin Beyin Sapından Gelen Sürekli Uyarılarla Kontrolü

Beyin Sapının Retiküler Uyarıcı Alanı

Şekil 58-1, beyindeki aktivite düzeyini kontrol eden genel bir sistemi göstermektedir. Bu sistemin merkezi güdüleyici bileşeni, *pons ve mezensefalon'un retiküler madde-sinde* bulunan uyarıcı bir alandır. Burası *bulboretiküler fasilitatör* alan olarak da adlandırılır. Bu alan Bölüm 55'de tartışıldı; çünkü burası aynı zamanda yerçekimine

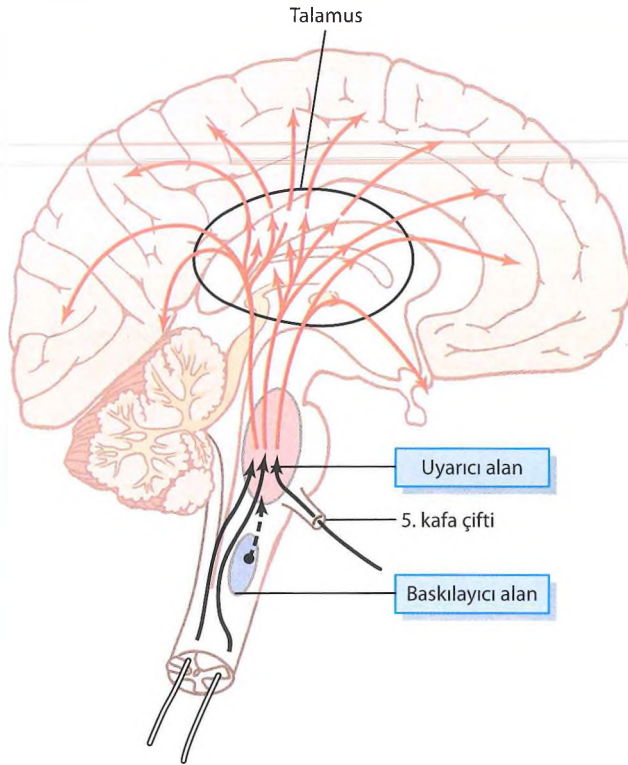
karşı gelen kasların tonusunu oluşturan ve omurilik reflekslerinin aktivite düzeylerini kontrol eden kolaylaştırıcı sinyalleri *aşağıya, omuriliğe doğru* ileten beyin sapı retiküler alanıdır. Aşağıya doğru gönderdiği sinyallerin yanı sıra, bu alan yukarı doğru da yoğun sinyaller gönderir. Bunların çoğu önce talamusa gider ve burada çok sayıda subkortikal yapılara olduğu kadar serebral korteksin de tüm bölgelerine sinyal ileten farklı gruptaki nöronları uyarır.

Talamustan geçen sinyaller iki tiptir. Bunlardan biri, beyin sadece birkaç milisaniye uyarıcı hızlı aksiyon potansiyelleridir. Bu uyarılar, beyin sapının retiküler alanında bulunan büyük sinir hücrelerinden kaynaklanırlar. Bunların sinir uçları, parçalanmadan önce sadece birkaç milisaniye etki gösteren, uyarıcı bir nörotransmitter olan *asetilkolin* salgılar.

İkinci tip eksitator uyarı, beyin sapı retiküler uyarıcı alan boyunca yayılmış olan çok sayıda küçük sinir hücrelerinden kaynaklanır. Bunların da çoğu yine talamusa geçer; ancak bu kez sinyallerini yavaş iletilici lifler üzerinden taşırlar. Bu lifler başlıca, talamusun intralaminar çekirdekleri ve talamus yüzeyindeki retiküler çekirdeklerde sinaps yaparlar. Buradan ek bazı küçük lifler korteksin her tarafına yayılır. Bu sistem liflerinin uyarıcı etkisi, birkaç saniyede başlayarak ve birkaç dakika boyunca giderek artar. Bu da, bu sinyallerin beyin uzun süreli, arka plan uyarılabilirlik düzeyini kontrol etmede özel önem taşıdıklarını göstermektedir.

Perifer Kaynaklı Duysal Sinyaller ile Uyarıcı Alanın Uyarılması. Beyin sapı uyarıcı alanının ve buna bağlı olarak tüm beyin aktivite düzeyi, büyük oranda periferden beyne gelen duysal sinyallerin tipi ve sayısı ile belirlenir. Özellikle ağrı sinyalleri bu alandaki aktiviteyi artırır ve güçlü bir şekilde uyararak beyin yüksek bir dikkat düzeyine getirirler.

Uyarıcı alanı aktive eden duysal sinyallerin önemi, beşinci kafa çiftinin ponsa girdiği yerin hemen üstünden beyin sapı kesilerek gösterilmiştir. Bu sinirler beyne somatik duysal sinyalleri taşıyan en yukarıdaki sinirlerdir. Bu duysal sinyal girdilerinin tümü ortadan kalktığında, beyin uyarıcı alanındaki aktivite düzeyi birdenbire azalır; beyin derhal azalmış aktivite düzeyine geçer ve giderek kalıcı koma durumuna doğru yaklaşır. Ancak beyin sapı beşinci sinirin *altından* kesildiğinde ise, yüz ve ağız



Şekil 58-1 Beynin uyarıcı-aktif edici sistemi. Aktive edici sistemi baskılayan baskılayıcı alan da medullada gösterilmiştir.

bölgelerinden gelen duysal sinyal girdileri sayesinde koma önlenmiş olur.

Serebral Korteksten Dönen Geribildirim Sinyallerinin Etkisiyle Uyarıcı Alanda Aktivite Artışı. Uyarıcı sinyaller sadece, beyin sapı bulboretiküler uyarıcı alanından çıkıp serebral kortekse geçmez; aynı zamanda serebral korteksten de tekrar aynı bölgelere geri dönerler. Bu nedenle, serebral korteks düşünme işlemleriyle veya motor süreçlerle uyarıldığında, sinyaller beyin sapı uyarıcı alanlarına geri gönderilir ve sonunda kortekse daha fazla uyarıcı sinyaller çıkar. Bu sayede serebral korteksin uyarılma düzeyinin yüksek kalması ve hatta artması sağlanır. Bu *pozitif geribildirim*in genel mekanizmasıdır ve bu yolla serebral kortekste başlayan bir aktivite daha fazla aktiviteye yol açar böylece beyin “uyanık” kalır.

Talamus, Korteksin Özgül Bölgelerindeki Aktiviteyi Kontrol Eden Bir Dağıtım Merkezidir. Bölüm 57’de belirtildiği ve Şekil 57-2’de gösterildiği gibi, serebral kortekste hemen her bölge, talamustaki ileri derecede özelleşmiş alanlara bağlıdır. Bu nedenle, talamustaki özgül noktaların elektriksel yolla uyarılması, kortekste kendi özgül küçük bölgelerini aktive eder. Dahası, uyarılar talamus ve serebral korteks arasında düzenli olarak ileri geri iletilir bunun sonucunda talamus korteksi uyarır; daha sonra dönen liflerle korteks tekrar talamusu uyarır. Düşünme

sürecinde sinyallerin bu şekilde ileri-geri yansımalarının, uzun süreli belleği oluşturduğu öne sürülmektedir.

Talamus aynı zamanda özel anıların hatırlanmasında veya özgül düşünce süreçlerini aktive etmekte etkili olabilir mi? Bu konudaki kanıtlar henüz yetersizdir; fakat talamus bu tür işleri yapabilecek nöron devrelerine sahiptir.

Beyin Sapının Alt Kısımında Yerleşmiş Olan Retiküler Baskılayıcı Bir Alan

Şekil 58-1 beyin aktivitesinin denetlenmesinde önemli olan başka bir alanı göstermektedir. Burası bulbusta medyal ve ventral olarak yerleşen retiküler *baskılayıcı alan*dır. Bölüm 55’de bu alanın üst beyin sapının retiküler kolaylaştırıcı alanını baskılayabildiğini ve böylece beyin üst bölümlerinde aktiviteyi azalttığını gördük. Bu sistemin kullandığı mekanizmalardan biri, beynin çok önemli noktalarında baskılayıcı bir nörohormon olan *serotonin* salgılayan *serotonerjik nöronların* uyarılmasıdır; ileride bunu daha ayrıntılı olarak tartışacağız.

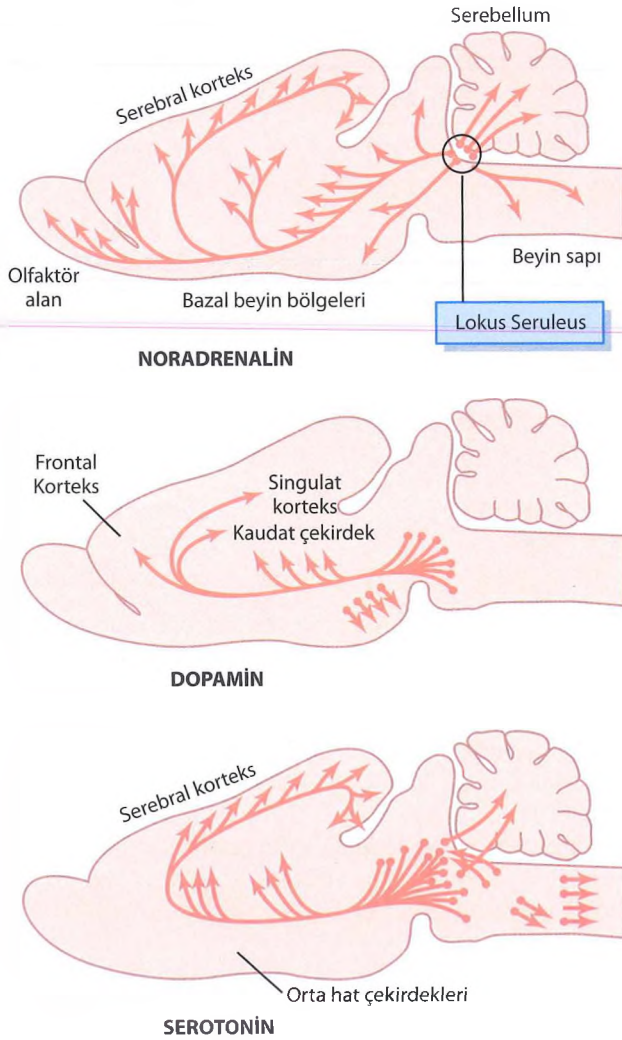
Beyin Aktivitesinin Nörohormonal Kontrolü

Beyin aktivitesinin kontrolü, alt beyin bölgelerinden korteks bölgelerin taşınan özgül sinir sinyalleri dışında, sıkça kullanılan farklı bir fizyolojik mekanizma ile de sağlanır. Bu mekanizma *uyarıcı veya baskılayıcı tipteki nörotransmitter hormonların* beyin dokusuna salgılanmasıdır. Bu nörohormonlar, genellikle birkaç dakika ile birkaç saat arasında aktivite gösterirler. Böylece, kısa süreli uyarma veya baskılama yapmak yerine uzun süreli kontrolü sağlarlar.

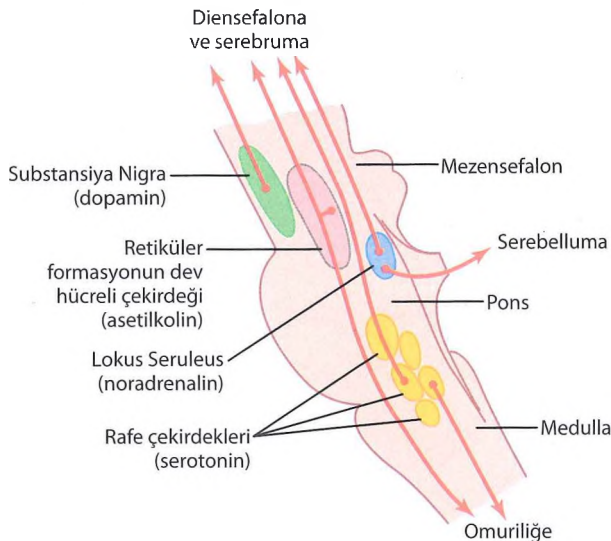
Şekil 58-2, sıçan beyinde ayrıntılı olarak haritası çıkarılmış nörohormonal sistemleri göstermektedir: (1) *noradrenalin sistemi*, (2) *dopamin sistemi*, (3) *serotonin sistemi*. Noradrenalin genellikle uyarıcı hormon şeklinde davranırken, serotonin genellikle baskılayıcı etki gösterir. Dopamin ise bazı alanlarda uyarıcı, bazı alanlarda baskılayıcıdır. Buradan da tahmin edilebileceği gibi, bu üç sistemin beyin farklı bölgelerindeki uyarma düzeylerine farklı etkileri olacaktır. Noradrenalin sistemi hemen hemen beyin tüm bölgelerine yayılmışken, serotonin ve dopamin sistemleri daha özelleşmiş beyin bölgelerine yönlendirilmişlerdir. Örneğin, dopamin genelde bazal ganglionlarda bulunurken, serotonin daha çok orta hat-taki yapılarda etkili olmaktadır.

İnsan Beyninde Nörohormonal Sistemler. Şekil 58-3 insan beyninde, dört nörohumoral sistemi aktive eden beyin sapı bölgelerini göstermektedir. Bunlardan üçü daha önceden sıçanlarda tartışılan mekanizmalar, diğeri de *asetilkolin sistemidir*. Bunların bazı özgül işlevleri şunlardır:

1. *Lokus seruleus ve noradrenalin sistemi.* Lokus seruleus, pons ve mezensefalon arasındaki kavşakta çift taraflı olarak bulunan ve arkaya doğru yerleşim gösteren küçük bir alandır. Bu alandan çıkan sinir lifleri Şekil 58-2’nin üst kısmında görüldüğü gibi tüm beyne dağılır ve *noradrenalin* salgılar. Noradrenalin genelde beyni



Şekil 58-2 Sıçan beyininde ayrıntılı olarak haritası çıkarılmış üç önemli nörohumoral sistem haritalanmıştır: Noradrenalin sistemi, dopamin sistemi, serotonin sistemi. (Cooper, Bloom ve Roth'dan sonra Kelly tarafından adapte edilmiştir. Kandel ER and Schwartz JH: Principals of Neural Science, 2nd Ed. New York, Elsevier, 1985)



Şekil 58-3 Beyin sapında, farklı transmitter maddeler (parentez içinde belirtilmiştir) salgılayan nöronların bulunduğu çeşitli merkezler. Bu nöronlar yukarıda diensefalon ve serebruma, aşağıda omuriliğe kontrol sinyalleri gönderirler.

uyararak yüksek aktivite düzeyinde tutar. Bununla birlikte, belirli nöron sinapslarında bulunan baskılayıcı reseptörler nedeniyle baskılayıcı etki gösterir. Bölüm 59'da bu sistemin muhtemelen, rüya görmede önemli rol oynadığını ve böylece uykunun hızlı göz hareketleri fazına (*REM uykusu*) yol açtığını göreceğiz.

2. **Substansiya nigra ve dopamin sistemi.** Substansiya nigra Bölüm 56'da bazal gangliyonlarla ilişkili olarak tartışılmıştır. Üst mezensefalonda öne doğru yerleşim göstermektedir nöronlarının sinir uçları kaudat çekirdek ve putamen'de sonlanır ve buralardan *dopamin* salgılanır. Komşu bölgelerde yerleşen nöronlar da dopamin salgırlar; ancak bunların sinir uçları beynin daha ventral alanlarında, özellikle hipotalamus ve limbik sistemde sonlanır. Dopaminin bazal gangliyonlarda, baskılayıcı bir transmitter olarak davrandığına inanılır; ancak beynin diğer bazı bölgelerinde uyarıcı bir iletilici de olabilir. Ayrıca Bölüm 56'dan hatırlanacağı gibi, substansiya nigra'daki dopaminergic nöronların harabiyeti Parkinson hastalığının temel nedenidir.
3. **Rafe çekirdekleri ve serotonin sistemi.** Pons ve medullanın orta hattında rafe çekirdekleri olarak adlandırılan birkaç ince çekirdek vardır. Bu çekirdeklerdeki nöronların çoğu *serotonin* salgırlar. Bu nöronlar birçok liflerini diensefalonda, daha az sayıda lifi de serebral kortekse gönderirler; ayrıca bazı lifler omuriliğe iner. Bölüm 48'de tartışıldığı gibi omurilikte serotonin salgılayan lifler ağrıyı baskılama yeteneğine sahiptirler. Bölüm 59'da tartıştığımız gibi, diensefalon ve serebrumda serotonin salgılanması da hemen tamamen baskılayıcı rol oynar ve bu da normal uykunun gerçekleşmesini sağlar.
4. **Retiküler aktive edici alanların dev hücreli nöronları ve asetilkolin sistemi.** Pons ve mezensefalunun retiküler aktive edici alanlarındaki dev hücreli nöronlar (*dev hücreler*) daha önce tartışılmıştı. Bu büyük hücrelerden gelen lifler doğrudan iki dala ayrılırlar. Dallardan biri, beynin üst seviyelerine doğru çıkarken, diğeri retikülospinal yol ile omuriliğe iner. Bunların uçlarından salgılanan nörotransmitter *asetilkolindir*. Çoğu bölgede asetilkolin, uyarıcı nörotransmitter olarak işlev yapar. Bu asetilkolin nöronlarının aktive edilmesi zihinde ani bir uyanıklığa ve sinir sisteminin uyarılmasına yol açar.

Beyinde Salgılanan Diğer Nörotransmitterler ve Nörohumoral Maddeler. Etkilerini özgül sinapslarda veya beyin sıvılarına serbestlendiklerinde gösteren diğer nörohumoral maddeleri, işlevlerine değinmeksizin, şöyle sıralayabiliriz: enkefalinler, gama aminobütirik asit, glutamat, vazopresin, adrenokortikotropik hormon, α -melanosit uyarıcı hormon (α MSH), nöropeptid-Y (NPY), adrenalin, histamin, endorfinler, anjiyotensin II, nörotensin. Görüldüğü gibi beyinde, herbiri farklı beyin işlevlerini kontrol eden çok sayıda nörohumoral sistem vardır.

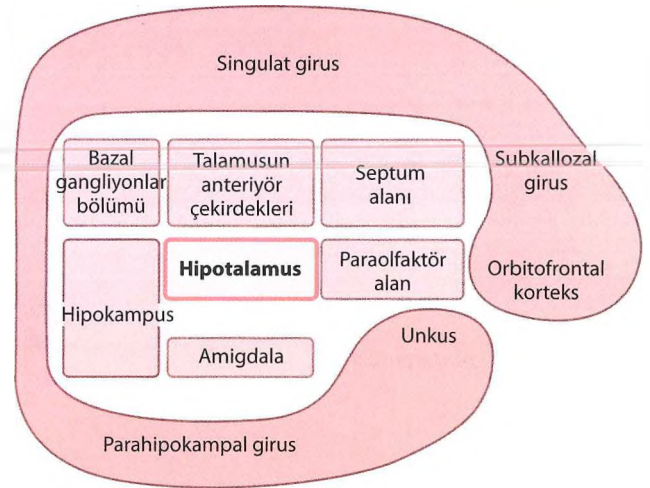
Limbik Sistem

“Limbik” kelimesi “sınır” anlamına gelir. Limbik terimi beyin bazal bölgelerinin çevresindeki sınır yapıları tanımlamak için kullanılırdı. Ancak limbik sistemin işlevlerini daha iyi öğrendikçe, *limbik sistem* terimi, duygusal davranışları ve motivasyon güdülerini kontrol eden nöron devrelerinin tümünü kapsayan bir anlam kazanmıştır.

Limbik sistemin en önemli parçalarından biri, ilişkili yapıları ile birlikte *hipotalamustur*. Davranışın kontrolündeki rollerine ek olarak, bu bölgeler, vücut ısı, vücut sıvılarının ozmolaritesi, yeme ve içme dürtüleri, vücut ağırlığının kontrolü gibi vücudun pek çok iç ortam koşulu kontrol eder. Bu işlevlere beyin *vegetatif işlevleri* denir ve kontrolleri davranışla yakından ilişkilidir.

Limbik Sistemin İşlevsel Anatomisi; Hipotalamusun Anahtar Konumu

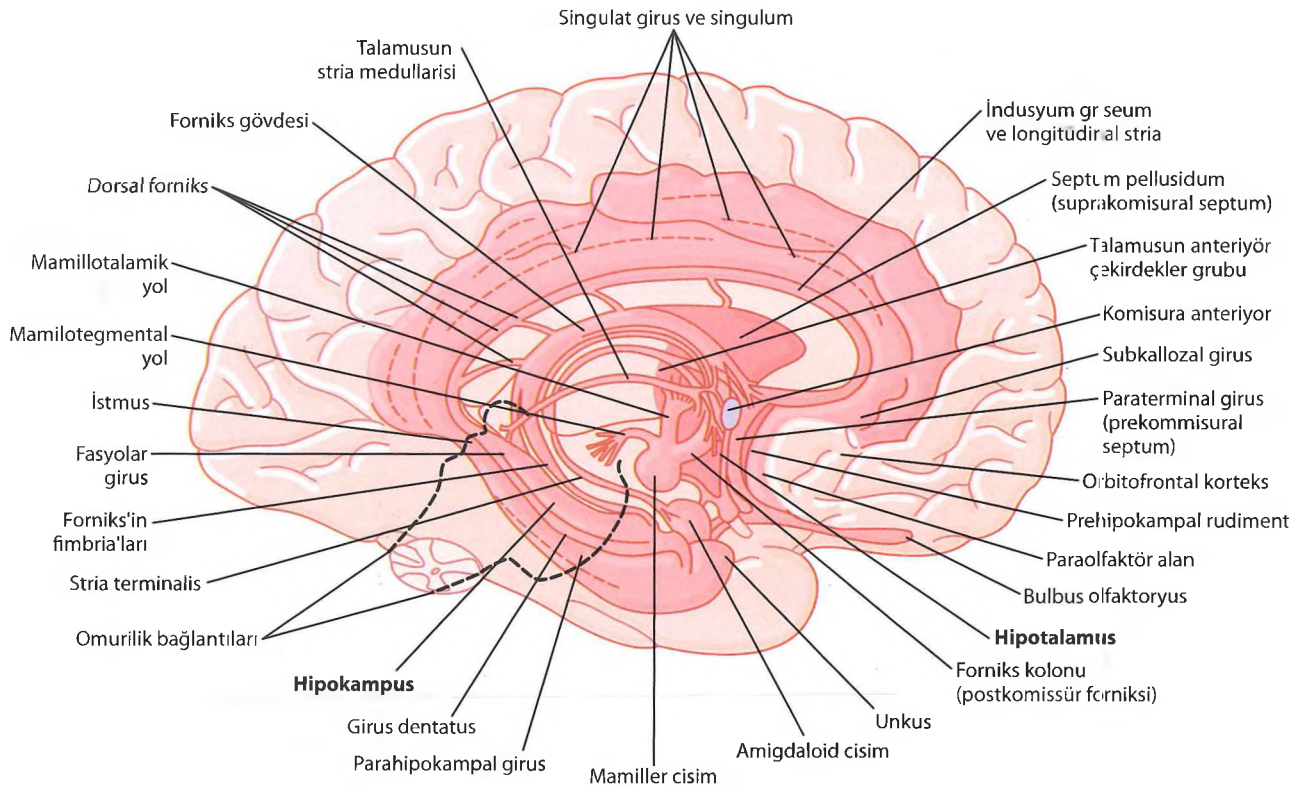
Şekil 58-4 limbik sistemin anatomik yapılarını göstermektedir. Görüldüğü gibi, bu sistem bazal beyin elemanlarının aralarında bağlantılar yaparak oluşturdukları karmaşık bir yapıdır. Fizyolojik bakış açısı ile tüm bu elemanların ortasına yerleşmiş, çok küçük bir yapı olan *hipotalamus*, limbik sistemin merkezi elemanlarından biridir. Şekil 58-5 hipotalamusun limbik sistemindeki anahtar rolünü şema-



Şekil 58-5 Limbik sistem; hipotalamusun anahtar rolde olduğu gösterilmiştir.

tik olarak göstermektedir. Şekilde, hipotalamusu çevreleyen *septum*, *paraolfaktör bölge*, *talamusun anterior çekirdeği*, *bazal gangliyonların bir kısmı*, *hipokampus* ve *amigdala* dahil limbik sistemin diğer subkortikal yapıları da gösterilmiştir.

Çevredeki subkortikal limbik alanlar, *limbik korteks* tir. Bu korteks, beyin her iki yarısında da (1) frontal lobların ventral yüzeyinde *orbitofrontal alanda* başlayan, (2) yukarıya doğru *subkalllozal girusa* uzanan, (3)



Şekil 58-4 Limbik sistemin anatomisi koyu pembe alanda gösterilmiştir. (Warwick R and Williams PL: Gray's Anatomy'den alınmıştır. 35th Br. Ed. London, Longman Group Ltd, 1973.)

Singulat girusta serebral hemisferin ortasına doğru korpus kallozumun üzerinden geçen ve son olarak da (4) korpus kallozumun arkasından geçerek aşağıya temporal lobun ventromedyal yüzeyine inen ve buradan aşağıya *unkus* ve *parahipokampal girusa* doğru uzanan bir serebral korteks halkasından oluşmuştur.

Böylece, her serebral hemisferin medyal ve ventral yüzeyinde, davranış ve duygularla yakından ilişkili bir grup derin yapıyı çevreleyen ve büyük bölümü *paleokorteksten* oluşan bir korteks halkası vardır. Bu limbik korteks halkası, *neokorteks* ile aşağı limbik yapılar arasında bağlantı kurar ve iki yönlü bir iletişim işlevini yürütür.

Hipotalamustan ve diğer limbik yapılardan kaynaklanan davranışla ilgili işlevlerin çoğu, beyin sapındaki retiküler çekirdekler ve bunlarla ilişkili diğer çekirdekler aracılığı ile gerçekleştirilir. Bölüm 55'de ve bu bölümün başlarında değinildiği gibi, retiküler formasyonun uyarıcı kısmının uyarılması beyinde ve omurilik sinapslarının çoğunda uyarılabilirliği önemli derecede artırabilir. Bölüm 60'da da otonom sinir sistemini kontrol eden hipotalamik sinyallerin çoğunun beyin sapına yerleşmiş sinaptik çekirdekler aracılığıyla iletildiğini göreceğiz.

Limbik sistem ile beyin sapı arasındaki iletişimin önemli bir yolu, serebral korteksin septal ve orbitofrontal bölgelerinden çıkıp hipotalamusun ortasından beyin sapı retiküler formasyonuna inen *medyal önbeyin demetidir*. Bu her iki yönde bilgi taşıyan lif demeti bir anahat iletişim sistemi oluşturur. İletişim sisteminin ikinci yolu ise beyin sapı retiküler formasyonu, talamus, hipotalamus ve bazal beynin diğer komşu alanlar arasında yer alan kısa yollardır.

Hipotalamus, Limbik Sistemin Temel Kontrol Merkezi

Hipotalamus, ancak birkaç santimetre küp olan küçük yapısına rağmen limbik sistemin tüm düzeyleri ile iki yönlü iletişim yollarına sahiptir. Hipotalamus ve ona yakın komşu yapılar sinyallerini üç yöne gönderirler: (1) arkaya ve aşağıya doğru beyin sapına, başlıca mezensefalonun retiküler formasyonu, pons ve medulla ve oradan da otonom sinir sisteminin periferik sinirlerine; (2) yukarı doğru, serebrum ve diensefalonun daha yüksek alanlarına, özellikle anterior talamus ve limbik kortekse ve; (3) hipofiz bezinin ön ve arka loblarının birçok salgı işlevini kontrol etmek veya kısmen kontrol etmek üzere infundibulumu.

Beyin kütesinin %1'den daha azını temsil eden hipotalamus, limbik sistemin kontrol yollarının en önemlilerinden biridir. Hipotalamus, vücudun endokrin ve vejetatif işlevlerinin çoğunu ve aynı zamanda pek çok duygusal davranışı kontrol eder. Öncelikle hipotalamusun vejetatif ve endokrin kontrol sistemleri üzerinde tartışacağız; daha

sonra davranışla ilgili işlevlere dönerek bütün bunların birlikte nasıl çalıştıklarını göreceğiz.

Hipotalamusun Vejetatif ve Endokrin Kontrol İşlevleri

Vücudun çeşitli işlevlerini kontrol eden farklı hipotalamik mekanizmalar çok önemlidir ve kitabın çeşitli bölümlerinde tartışılmıştır. Örneğin hipotalamusun arteriyel basıncı düzenlemedeki rolü Bölüm 18, susama ve su tutulmasındaki rolü Bölüm 29, vücut sıcaklığının düzenlenmesindeki rolü Bölüm 73 ve endokrin kontrol rolü Bölüm 75'de tartışılmıştır. Bununla birlikte hipotalamusu işlevsel bir birim olarak tanımlamak amacıyla daha önemli vejetatif ve endokrin fonksiyonlarını burada da özetleyelim.

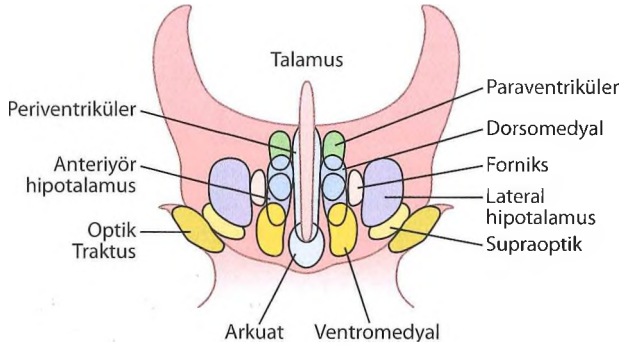
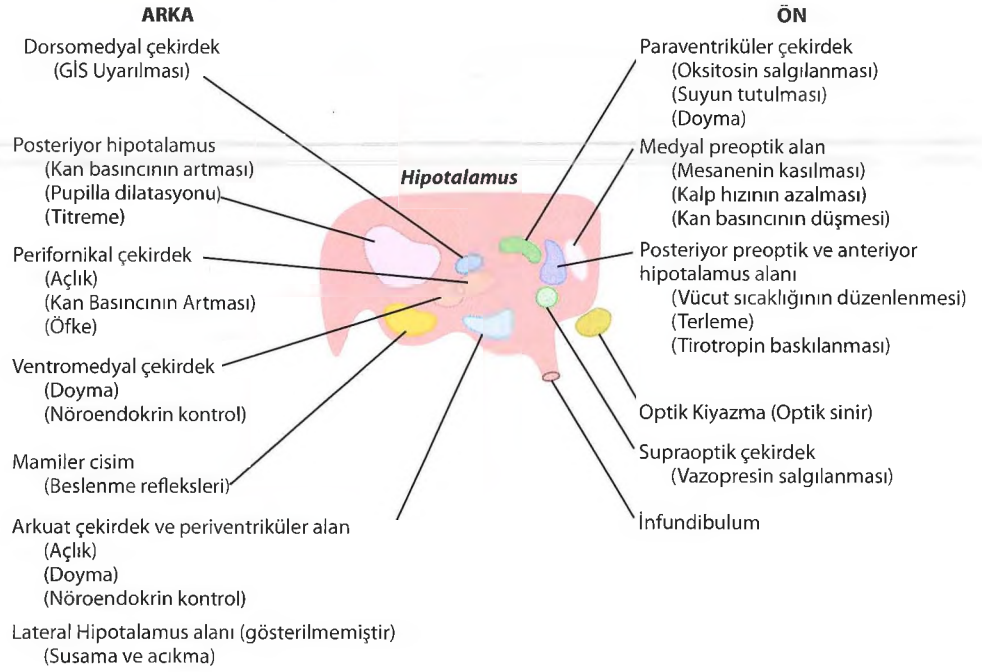
Şekil 58-4'de sadece küçük bir alanda temsil edilen hipotalamusun genişletilmiş kesitleri Şekil 58-6 ve 58-7'de gösterilmektedir. Bu çizimleri birkaç dakika inceleyin, özellikle Şekil 58-6'da hipotalamik çekirdekler uyarıldığında uyarılan ya da baskılanan çeşitli aktiviteleri okuyun. Şekil 58-6'da gösterilen bu merkezlere ek olarak hipotalamusun her iki yanında geniş bir *lateral hipotalamus alanı* (Şekil 58-7'de gösterilmiştir) bulunur. Lateral alanlar özellikle susama, açlık ve çeşitli duygusal dürtülerin kontrol edilmesinde önemlidir.

Özgül aktivitelerle ilgili alanlar, şekilde gösterildiği gibi kesin sınırlarla birbirinden ayrılmamıştır; bu nedenle bu şemalar incelenirken dikkatli olunmalıdır. Ayrıca şekillerde belirtilen etkilerin özgül kontrol çekirdeklerinin uyarılmasıyla mı, yoksa başka bir yerde bulunan kontrol çekirdeklerinden gelen veya oraya ulaşan sinir yollarının aktivasyonu ile mi ortaya çıktığı bilinmemektedir. Bu uyarıya dikkat ederek hipotalamusun vejetatif ve kontrol işlevleriyle ilgili aşağıdaki genel tanımlamayı verebiliriz.

Kardiyovasküler Düzenleme. Hipotalamus boyunca farklı alanların uyarılması, kardiyovasküler sistemde arteriyel basıncın yükselmesi veya düşmesi, kalp hızının artması veya azalması dahil, bilinen her tip nörojenik etkiye neden olur. Genel olarak *posteriyor* ve *lateral hipotalamusun* uyarılması arteriyel basıncı ve kalp hızını artırırken *preoptik alanın* uyarılması çoğunlukla zıt etkiler yaparak hem arteriyel basınç, hem de kalp hızını azaltır. Bu etkiler başlıca pons ve medullanın retiküler bölgelerindeki özgül kardiyovasküler kontrol merkezlerine iletilir.

Vücut Sıcaklığının Düzenlenmesi. Hipotalamusun ön bölümü, özellikle de *preoptik alan* vücut sıcaklığının düzenlenmesiyle ilgilidir. Bu alandan geçen kanın sıcaklığındaki artış, sıcaklığa duyarlı nöronların aktivitesini artırırken vücut sıcaklığının düşmesi de bunların aktivitelerini azaltır. Böylece, bu nöronlar Bölüm 73'de tartışıldığı gibi vücut sıcaklığını artıran veya azaltan mekanizmaları kontrol ederler.

Şekil 58-6 Hipotalamusun kontrol merkezleri (sagittal görünüş).



Şekil 58-7 Hipotalamusun koronal görünüşü, hipotalamus çekirdeklerinin medyolateral konumlarını göstermektedir.

Vücut Suyunun Düzenlenmesi. Hipotalamus vücut suyunu iki yolla düzenler: (1) Susama duygusu yaratarak hayvanın ya da insanın su içmesini sağlar ve (2) idrarla su atılmasını kontrol eder. *Susama merkezi* olarak adlandırılan bölge lateral hipotalamusta bulunmaktadır. Bu merkezde veya buna komşu alanlarda sıvı elektrolitleri çok yoğun duruma geldiğinde hayvanda su içmeye yönelik şiddetli bir istek gelişir; en yakın su kaynağını arar ve susama merkezindeki elektrolit yoğunluğu normale dönünceye kadar su içer.

Böbrekle su atımının kontrolü başlıca *supraoptik* çekirdekler tarafından yapılır. Vücut sıvıları çok yoğunlaştığında bu alandaki nöronlar uyarılır. Bu nöronlardan çıkan sinir lifleri hipotalamusun infundibulumu boyunca aşağı uzanarak arka hipofize gelir ve burada sinir uçlarından *antidiüretik hormon* (*vazopresin* de denir) salgılanır. Bu hormon kana emilerek böbreklere taşınır ve böbrek toplayıcı kanallarında su geri emiliminin artmasına yol açar. Böylece idrarla su kaybı azalır; fakat elektrolit atılması devam ettiğinden vücut sıvılarının yoğunluğu normale döner. Bu işlevler Bölüm 28'de anlatılmıştır.

Uterus Kasılmasının ve Memeden Süt Boşalmasının Düzenlenmesi. *Paraventricüler çekirdeğin* uyarılması buradaki hücrelerin oksitosin salgılamasına yol açar. Bu hormon uterusun kasılabilirliğini artırır ve aynı zamanda meme alveollerini çevreleyen mioepitelial hücrelerin kasılmasını sağlayarak alveoldeki sütün meme başından boşaltmasını sağlar.

Gebeliğin sonunda özellikle bol miktarda oksitosin salgılanır, bu salgı doğum sancılarının oluşmasına yardımcı olarak bebeğin çıkışını kolaylaştırır. Aynı zamanda bebek annesinin memesini emdiğinde meme başından hipotalamusa giden refleks bir sinyal, oksitosin salgılanmasına neden olur; oksitosin meme başından sütün boşalması için gerekli işlevleri yerine getirir, böylece bebek kendi beslenmesini sağlamış olur. Bu işlevler Bölüm 82'de tartışılmıştır.

Gastrointestinal Sistem ve Beslenmenin Düzenlenmesi. Hipotalamusun çeşitli alanlarının uyarılması hayvanda aşırı açlık, şiddetli bir iştah ve yoğun bir yiyecek arama isteği doğurur. Açlık ile en yakın ilişkili alan *lateral hipotalamus bölgesidir*. Diğer yandan hipotalamusta bu bölgenin çift taraflı hasarlanması yeme isteğinin kaybolmasına, bazen de 71. bölümde tartışıldığı gibi hayvanın açlıktan ölmesine yol açar.

Yeme isteğine karşıt olan, *doyma merkezi* olarak adlandırılan bir merkez de *ventromedyal çekirdekte* bulunur. Bu merkez elektriksel yolla uyarıldığında yemek yiyen bir hayvan ani olarak yemeyi durdurur ve yiyeceğe karşı tam bir ilgisizlik gösterir. Diğer yandan bu alan çift taraflı olarak tahrip edildiğinde ise hayvan doymak bilmez; hipotalamusun açlık merkezleri aşırı aktive olur; şiddetli iştah ortaya çıkar ve sonuçta hayvan aşırı şişmanlar. Hipotalamustaki diğer bir bölge de gastrointestinal aktivitenin tüm kontrolüne katılan, dudak yalama ve yutma gibi birçok beslenme refleksini kısmen kontrol eden *mamiler cisimlerdir*.

Ön Hipofiz Bezinden Endokrin Hormon Salgılanmasının Hipotalamik Kontrolü. Hipotalamusta belirli alanların uyarılması *ön* hipofiz bezinden hormon salgılanmasına neden olur.

Bu konu, endokrin bezlerin sinirsel kontrolü ile ilgili olarak Bölüm 74'de ayrıntılı olarak tartışılmıştır. Temel mekanizmalar kısaca aşağıdaki gibidir.

Ön hipofiz bezi başlıca, önce hipotalamusun alt kısmına gelip, sonra ön hipofiz damar sinüslerine dökülen venler yoluyla kanlanır. Ön hipofize ulaşmadan önce hipotalamustan geçerken kana, çeşitli hipotalamus çekirdeklerinden özgül *salgılatıcı* ve *baskılayıcı hormonlar* katılır. Bu hormonlar kan dolaşımıyla ön hipofize taşınarak ön hipofiz hormonlarının salgılanmasını kontrol eden bez hücrelerini etkilerler.

Özet. Hipotalamusun birçok farklı bölgesi özgül vejetatif ve endokrin işlevleri kontrol eder. Bu bölgelerin kesin sınırları hala tam olarak belirlenmemiştir; yukarıda anlatılan farklı hipotalamus işlevleri için gösterilen bölgeler değişebilir.

Hipotalamusun Davranışla İlgili İşlevleri ve İlgili Limbik Yapılar

Uyarılmanın Ortaya Çıkardığı Etkiler. Hipotalamusun, vejetatif ve endokrin işlevlerinin yanısıra insan ve hayvan duygusal davranışları üzerinde de derin etkileri vardır, bu etkiler hipotalamusun uyarılması veya lezyonlarıyla ortaya çıkar.

Hayvanlarda uyarılmayla ortaya çıkan bazı davranış etkileri aşağıdaki gibidir:

1. *Lateral hipotalamusun* uyarılması yukarıda tartışıldığı gibi sadece susama ve açlık duygusu yaratmakla kalmaz; aynı zamanda daha sonra tartışılacağı gibi hayvanın genel aktivite düzeyini artırarak hiddet ve kavgaya davranışına da yol açar.
2. *Ventromedyal çekirdeğin* ve çevresindeki alanların uyarılması, başlıca lateral hipotalamusun uyarılmasıyla ortaya çıkan davranışlara zıt etkiler yaratır-yani *doyma* hissi, *yemenin azalması* ve *sakinleşme*.
3. Üçüncü ventriküle yakın komşulukta bulunan periventriküler ince çekirdek bölgesinin (aynı zamanda hipotalamusun bu alanıyla devam eden mezensefalik santral gri maddesinin) uyarılması genellikle *korku* ve *cezalanma yanıtı* uyandırır.
4. *Seks dürtüsü*, hipotalamusun çeşitli alanlarından, özellikle en ön ve en arka hipotalamus bölgelerinden uyarılabilir.

Hipotalamus Lezyonlarının Ortaya Çıkardığı Etkiler. Hipotalamustaki lezyonlar genelde uyarılmayla ortaya çıkan etkilere zıt etkiler yaratır. Örneğin:

1. Lateral hipotalamusun çift taraflı lezyonları, yeme içme dürtülerini azaltarak hemen hemen sıfır düzeyine indirir; çoğu zaman da ölümcül açlığa yol açar. Bu lezyonlar aynı zamanda hayvanda aktivitelerin çoğunun kaybiyle aşırı *pasifliğe* yol açar.
2. Hipotalamusun ventromedyal alanlarının çift taraflı lezyonu başlıca lateral hipotalamusun lezyonlarıyla oluşan etkilere zıt etkiler yaratır: aşırı yeme ve içme dürtüleri ile birlikte hiperaktivite görülmesine yol açar

ve çoğu zaman en hafif kıskırtmaya karşı bile aşırı öfke nöbetleriyle birlikte vahşice davranışlar ortaya çıkar.

Limbik sistemin diğer alanlarının, özellikle amigdala, septal alan ve mezensefalondaki alanların uyarılması veya lezyonları çoğu kez hipotalamustakilere benzer etkiler gösterir. Bunlardan bazılarını sonra daha ayrıntılı olarak tartışacağız.

Limbik Sistemin Ödül ve Ceza İşlevi

Buraya kadar olan tartışmadan da anlaşıldığı gibi çeşitli limbik yapıların, özellikle duyuların afektif (duygudurumu) doğasıyla ilgili olduğu açıktır, yani duyular ya *hoşa gider* ya da *hoşa gitmez*. Bu afektif nitelik aynı zamanda *ödül* veya *ceza* ya da *doym* veya *tiksinme* olarak da adlandırılır. Belirli limbik alanların elektriksel yolla uyarılması hayvanın hoşuna giderken veya doym sağlarken diğer bölgelerin uyarılması terör, ağrı, korku, savunma ve kaçma reaksiyonları veya tüm diğer cezalanma davranışlarını doğurur. Bu iki zıt yanıtlama sisteminin uyarılma derecesi hayvanın davranışını büyük ölçüde etkiler.

Ödül Merkezleri

Maymunlarda yapılan deneysel çalışmalarda beyin ödül ve ceza merkezlerini haritalandırmak için elektriksel uyarıcılar kullanılmıştır. Bu teknikte, beyin farklı bölgelerine elektrotlar yerleştirilmiştir; böylece hayvan bir kaldıraca basarak bu bölgeleri uyarabilir. Bir bölgenin uyarılması hayvana ödüllendirilme duygusu veriyorsa hayvan kaldıraca tekrar tekrar, bazen saatte binlerce kez basacaktır. Üstelik ödül alanını uyarmaya seçenek olarak bazı lezzetli yiyecekleri seçme şansı sunulduğunda bile, hayvanın çoğu zaman elektriksel uyarıyı tercih ettiği gözlenmektedir.

Bu yöntem kullanılarak başlıca ödül merkezlerinin *medyal ön beyin demeti* boyunca yer aldığı, özellikle hipotalamusun *lateral* ve *ventromedyal çekirdeklerinde* bulunduğu anlaşılmıştır. Lateral çekirdeklerin ödül alanları kapsamında bulunması -gerçekten burası en güçlü ödül alanlarından biridir- şaşırtıcıdır; çünkü bu alanın güçlü şekilde uyarılması hiddete yol açabilir. Bu durum çeşitli alanlar için de geçerlidir; zayıf uyaranlar ödüllendirme duygusu yaratırken daha güçlü uyaranlar cezalanma duygusu yaratır. Daha az güçlü ödüllendirme merkezleri; hipotalamustaki büyük ödüllendirme merkezlerine göre ikincil alanlar, septum, amigdala, talamusun bazı alanları ve bazal gangliyonlarda bulunur ve aşağı doğru mezensefalunun bazal tegmentumuna uzanır.

Ceza Merkezleri

Daha önce tartışılan uyarıcı aygıt kaldıraca basıldığında elektriksel uyarının kesilmesine yol açacak, *bunun dışında* sürekli uyarı verecek şekilde de düzenlenebilir. Bu durumda elektrot ödüllendirme alanlarından birindeyse

hayvan kaldırıca basmayacak; fakat cezalanma bölgele-
rine uygulandığında hemen uyarıyı kesmeyi öğrenecektir.
Bu alanların uyarılması hayvanın korku, terör, ağrı, ceza-
lanma hatta hastalık gibi tüm hoşnutsuzluk belirtilerini
göstermesine neden olur.

Bu teknik kullanılarak en güçlü ceza ve kaçma duy-
gusu yaratan alanların, mezensefalonda Sylvius kana-
lını çevreleyen santral gri alanda bulunduğu ve yukarı
doğru talamus ve hipotalamusun periventriküler alanına
doğru uzandığı anlaşılmıştır. Daha az güçlü ceza alan-
ları ise amigdala ve hipokampusun bazı bölgelerinde
bulunmuştur. Özellikle ilginç olan, ceza merkezlerinin
uyarılmasıyla sıklıkla ödül ve haz merkezlerinin baskı-
lanmasıdır; bu da *ceza ve korkunun haz ve ödüle baskın
geldiğini* gösterir.

Öfke—Ceza Merkezleriyle Bağlantısı

Hipotalamusun ve diğer limbik yapıların ceza merkezle-
riyle ilgili olan ve çok iyi tanımlanmış duygusal davranış
modeli *öfkedir*. Bu, aşağıdaki şekilde tanımlanır:

Beynin ceza merkezlerinin, özellikle de hipotalamusun
periventriküler alanı ve lateral hipotalamusun uyarılması
hayvanda (1) savunma postürünün oluşmasına, (2) pen-
çelerin gerilmesine, (3) kuyruk kaldırmaya, (4) tıslamaya,
(5) tükürük salgılamaya, (6) hırlamaya, (7) tüylerin dikleş-
mesine, gözlerin açılmasına ve pupillanın genişlemesine
sebeptir. Ayrıca çok hafif bir kıskırtma bile ani bir sal-
dırağı geçmesine sebep olur. Bu genelde, şiddetle ceza-
landırılmış bir hayvandan beklenilebilecek bir davranış
modelidir ve *öfke* olarak adlandırılır.

Neyse ki normal bir hayvanda öfke olgusu, temelde
hipotalamusun ventromedyal çekirdeklerinden gelen bas-
kılayıcı uyarılarla kontrol altında tutulmaktadır. Ayrıca
hipokampus ve ön limbik korteks bölümleri, özellikle ön
singulat giruslar ve girus subkallozum öfke olgusunu bas-
kılamaya yardımcı olur.

Sakinleşme ve Uysallık. Ödül merkezleri uyarıldı-
ğında tam tersi bir duygusal davranış biçimi oluşur: sakin-
leşme ve uysallık.

Ödül ve Cezanın Davranıştaki Önemi

Hemen hemen yaptığımız herşey bir bakıma ödül ve
cezayla ilgilidir. Eğer ödüllendirme getirecek bir iş yapı-
yorsak ona devam ederiz, eğer cezalanma söz konusu
ise işi bırakırız. Bu nedenle; ödül ve ceza merkez-
leri şüphesiz, fiziksel aktivitelerimizin, dürtülerimizi,
nefretimizin, motivasyonlarımızın kontrolünde en
önemlilerindendir.

Trankilizanların Ödül ve Ceza Merkezleri Üzerindeki
Etkisi. Klorpromazin gibi bir trankilizanın (sakinleşti-

rici) uygulanması genellikle ödül ve ceza merkezlerinin
her ikisini birden baskılar; dolayısıyla hayvanın duygusal
tepkilerini azaltır. Onun için psikotik durumlarda tranki-
lizanların hipotalamus ve limbik sistemle bağlantılı bir-
çok önemli davranış alanını baskılayarak etki yaptıkları
sanılmaktadır.

Öğrenme ve Bellekte Ödül ve Cezanın Önemi - Alışma ve Pekiştirme

Hayvan deneyleri, bir ödül ya da cezaya neden olma-
yan duysal deneyimlerin çok güç hatırlandığını gös-
termiştir. Beyinden elde edilen elektriksel kayıtlar yeni
deneyimlenen duysal uyarıların daima çeşitli kortikal
alanları uyardığını gösterir. Fakat uyaran tekrar tekrar
uygulanırsa da duysal deneyim bir ceza veya ödül duygusu
doğurmuyorsa korteks yanıtları neredeyse tamamen
söner. Böylece hayvan özgül duysal uyarana *alışır* ve
artık onu ihmal eder.

Eğer uyaran nötr olmak yerine ceza ya da ödüllendirmeye
neden oluyorsa korteks yanıtı uyarı tekrarlandıkça söne-
ceği yerde daha da şiddetlenir; burada yanıtın *pekiştiril-
diğinden* söz edilir. Bir hayvan ödül ve cezaya neden olan
duyular için kuvvetli bellek izleri oluştururken sıradan
duysal uyarılara karşı tam bir alışma geliştirir.

Limbik sistemin ceza ve ödül merkezlerinin öğrendi-
ğimiz bilginin seçilmesinde önemli rolü olduğu açıktır;
genellikle bilginin yüzde 99'u atılır yüzde 1'den azı da bel-
lekte saklanır.

Limbik Sistemin Diğer Bölümlerinin Özgül İşlevleri

Hipokampusun İşlevleri

Hipokampus, serebral korteksin, lateral ventrikülün iç
kısının ventral yüzeyini oluşturmak üzere içe doğru
katlanan uzamış parçasıdır. Hipokampusun bir ucu amig-
daloid çekirdeklere dayanır; bir kenarı da temporal lobun
ventromedyal korteksini oluşturan parahipokampal girus
ile kaynaşır.

Hipokampus ona bağlı temporal ve paryetal lob yapıları
ile birlikte *hipokampal formasyon* olarak adlandırılır ve
serebral korteks, amigdala, hipotalamus, septum, mami-
ler cisimleri gibi temel limbik sistem bölgeleriyle sayısız,
ama ağırlıklı olarak dolaylı bağlantı gösterir. Hemen her
tür duysal deneyim hipokampusun hiç olmazsa küçük
bir bölümünü aktive eder; buna karşılık hipokampus,
özellikle en büyük iletişim yolu olan *forniks* yoluyla ön
talamus, hipotalamus ve limbik sistemin diğer bölgelerine
sinyaller gönderir. Böylece hipokampus, daha sonra da
görülebileceği gibi, gelen duysal sinyalleri, farklı amaçlar
için uygun davranışları başlatmak üzere içerisinden geçi-
ren ek bir kanal rolü oynar. Diğer limbik yapılarda olduğu

gibi hipokampusun değişik alanlarının uyarılması da öfke, edilgenlik, aşırı seks güdüsü gibi hemen her türlü davranış biçiminin görülmesine sebep olur.

Hipokampusun diğer bir özelliği aşırı uyarılabilmesidir; örneğin hafif elektriksel uyaranlar hipokampus bölgelerinde uyaran kesildikten sonra bile saniyeler boyunca devam eden bölgesel epileptik nöbetlere neden olur; bu da hipokampusun belki normal işlevsel koşullarda bile uzun süren sinyaller yaydığını gösterir. Hipokampus nöbetleri sırasında nöbet sürdüğü sürece insanlar koku, görme, işitme, dokunma ve bunun gibi halüsinasyonlar içeren çeşitli psikomotor deneyimler yaşarlar; kişi bilincini kaybetmemiş olsa ve yaşananların gerçek olmadığını bilse bile bu halüsinasyonlar baskılanamaz. Hipokampusun bu aşırı uyarılabilme nedenlerinden biri belki de hipokampus korteksinin bazı alanlarının beynin diğer bölgeleri gibi altı tabaka değil üç sinir hücresi tabakasından oluşmasıdır.

Hipokampusun Öğrenmedeki Rolü

Hipokampusların Çift Taraflı Çıkarılması-Öğrenme Yeteneğinin Kaybı. Hipokampuslar epilepsi tedavisi için az sayıda insanda cerrahi girişimle çift taraflı olarak çıkarılmıştır. Bu insanlar önceden öğrenilmiş anıları tatminkar bir şekilde hatırlayabilmekte, ancak sözel simgelere dayanan yeni bilgi edinemedektedirler. Gerçekten de, her gün ilişkide oldukları insanların isimlerini bile öğrenemezler. Yine de günlük aktiviteleri sırasında gerçekleşen olayları bir an için hatırlayabilirler. Böylece, saniyeler ile birkaç dakika arasında değişen kısa süreli bellek oluşturabilirler ama birkaç dakikadan fazla uzun süreli bellek oluşturma yetenekleri ya kısmen ya da tamamen yok olmuştur. Bu, Bölüm 57'de tartışılan *anterograd amnezi* denilen olgudur.

Hipokampusun Öğrenmedeki Teorik İşlevi. Hipokampus olfaktör korteksin bir bölümü olarak gelişmiştir. Aşağı sınıf hayvanlarda bu korteks hayvanın ne yiyeceğini, hangi nesnenin tehlikeli olduğunu, hangi kokunun sekse davet ettiğini saptamakta önemli rol oynar; yani ölüm-kalım önemi taşıyan kararları alır. Beynin en erken evrimsel gelişiminde hipokampus muhtemelen, gelen duysal sinyallerin önemini ve önem derecesini belirleyen ve kritik kararlar alan bir nöron mekanizmasını oluşturmuştur. Bu kritik karar alma yeteneği bir kez oluştuktan sonra belki de beynin geri kalan kısmı aynı karar için yine ona başvurur. Hipokampus bir nöron sinyalinin önemli olduğunu bildirdiğinde, bu bilgi belgeye yönlendirilir.

Kişi nötr uyaranlara çabucak alıştığı halde zevk veya ağrıya sebep olan duysal bir deneyim daha gayretli bir şekilde öğrenilir. Bu işlemin oluşumunu sağlayan mekanizma nedir? Hipokampusun kısa-süreli belleğin uzun-süreli belleğe çevrilmesine yol açan dürtüyü sağladığı ileri sürülmüştür; yani hipokampus, yeni bilgi kalıcı olarak depolanıncaya kadar, tekrarlanması gereken bazı sinyalleri

leri depo alanlarına taşımaktadır. Mekanizma ne olursa olsun hipokampuslar olmadan sözel ya da simgesel uzun-süreli anıların *pekiştirilmesi* ya zayıf olur ya da mümkün olmaz.

Amigdalanın İşlevleri

Amigdala her temporal lobun medyal ön kutbunun korteksinin hemen altında bulunan çekirdek topluluğudur. Limbik sistemin diğer bölgeleriyle olduğu gibi hipotalamusla da çok sayıda iki yönlü bağlantıları vardır.

Aşağı sınıf hayvanlarda amigdala büyük ölçüde koku uyaranlarıyla ve onların limbik beyinle olan karşılıklı bağlantıları ile ilişkilendirilir. Bölüm 53'de belirtildiği gibi koku traktusunun en büyük kollarından biri, amigdalanın *kortikomedyal çekirdekler* olarak adlandırılan kısmında sonlanır. Bu bölge temporal lobun olfaktör piriform alanında, hemen korteksin altında yer alır. İnsanda amigdalanın bir başka bölümü olan *bazolateral çekirdekler*, bu olfaktör parçadan çok daha fazla gelişmiştir; genellikle koku uyaranlarıyla bağlantılı olmayan davranış aktivitelerinde önemli roller oynar.

Amigdala, limbik korteksin bütün bölümlerinden olduğu kadar, temporal, pariyetal, oksipital lobların neokorteksinin, özellikle de işitsel ve görsel asosiyasyon alanlarından nöron sinyalleri alır. Bu çok yönlü bağlantıları sayesinde amigdala, limbik sistemin kişinin dünyadaki yerini gördüğü "pencere"si olarak adlandırılmıştır. Amigdala sinyalleri (1) yukarıdaki kortikal alanlara (2) hipokampusa (3) septuma (4) talamusa ve (5) özellikle hipotalamusa iletir.

Amigdalayı Uyarmanın Etkileri. Genelde amigdalanın uyarılması hemen hemen hipotalamus uyarılmasında görülen bütün etkileri ve diğer bazı etkileri doğurur. Hipotalamus aracılığıyla oluşan etkiler (1) arteriyel basınçta düşme veya yükselme, (2) kalp atım hızının artması veya azalması, (3) sindirim sisteminde hareket ve salgının artması veya azalması, (4) dışkılama ve işeme, (5) pupillanın genişlemesi ya da nadiren daralması, (6) piloereksiyon, (7) çeşitli ön hipofiz hormonlarının, özellikle gonadotropinlerin ve adrenokortikotrop hormonların salgılanmasıdır.

Hipotalamus aracılığı ile oluşan etkilerden başka, amigdalanın uyarılması farklı tipte istemsiz hareketlere neden olur. Bunlar (1) başı kaldırma, vücudu bükme gibi tonik hareketler, (2) dönme hareketleri, (3) bazen klonik, ritmik hareketler, (4) koku, yeme, yalanma, çiğneme ve yutma ile bağlantılı farklı tipte hareketleri içerir.

Ayrıca bazı amigdaloid çekirdeklerin uyarılması, öfke, kaçma, şiddetli ağrı, ceza ve korku ile karakterize olan, daha önce hipotalamus uyarılmasıyla ortaya çıktığı belirtilen öfke modeline benzer bir davranış kalıbına neden olur. Diğer amigdaloid çekirdeklerin uyarılması da ödüllendirme ve zevk tepkileri verebilir.

Son olarak, amigdalanın başka kısımlarının uyarılması ereksiyon, çiftleşme hareketleri, ejakülasyon, ovülasyon, uterus faaliyeti, erken doğum gibi cinsel yanıtlara neden olur.

Amigdalanın İki Taraflı Çıkarılmasının Etkileri-Klüver-Bucy Sendromu. Bir maymunda her iki temporal lobun ön bölge-leri harap edildiğinde sadece temporal korteks bölümleri değil, temporal lobların içinde yer alan amigdalalar da haraplanır. Bu durum, *Klüver-Bucy sendromu* denilen bir seri davranış değişikliklerine sebep olur. Bu hayvanlarda (1) aşırı korkusuzluk (2) herşeye karşı aşırı merak, (3) çabuk unutma, (4) her nesneyi ağza götürme, hatta sert nesneleri yemeye çalışma (5) sıklıkla yavru hayvanlarla hatta farklı cinsiyet veya türden hayvanlarla bile çiftleşmeye çalışacak denli aşırı cinsel dürtüler bulunur. Benzeri lezyonlar insanlarda nadir görülmesine rağmen, hasta insanlar da maymundan çok farklı reaksiyon vermezler.

Amigdalanın Genel İşlevi. Amigdalalar yarı bilinçli bir düzeyde çalışan davranışsal bilinç alanı gibi görünmektedir. Aynı zamanda kişinin çevresi ve düşünceleri ile ilgili anlık durumunu limbik sisteme yansıtırlar. Bu bilgilere dayanarak amigdalaların kişinin her duruma uygun bir davranış yanıtı oluşturmasını sağladığına inanılmaktadır.

Limbik Korteksin İşlevi

Limbik sistemin en az anlaşılmış kısmı, limbik korteks denilen ve subkortikal limbik yapıları saran serebral korteks halkasıdır. Bu bölge, korteksin geri kalan kısımlarından limbik sisteme ve aynı zamanda ters yöne sinyallerin iletiildiği bir geçiş alanı işlevi görür. Bu yüzden limbik korteks gerçekte *davranışı kontrol eden* serebral bir *asosiyasyon alanı* gibidir.

Limbik korteksin değişik bölgelerinin uyarılması bunların işlevleri hakkında gerçek bir bilgi vermemiştir. Bununla birlikte, limbik sistemin bölgelerinin uyarılmasında tanımlanan bütün davranış modelleri, limbik korteksin değişik kısımları uyarıldığında da oluşturulabilir. Keza bazı limbik korteks alanlarının çıkarılması da hayvan davranışında aşağıdaki gibi bazı kalıcı değişikliklere neden olur.

Ön Temporal Korteksin Çıkarılması. Ön temporal korteks çift taraflı çıkarıldığında hemen daima amigdalalar da zarar görür. Bu konu daha önce tartışılmış ve Klüver-Bucy sendromunun oluştuğuna değinilmiştir. Hayvan özellikle tüketici bir davranış geliştirir; önüne gelen her şeyi yoklar, uygun olmayan hayvanlara ve cansız nesnelere karşı şiddetli seks güdüsü gösterir; bütün korkusunu kaybeder ve bütün bunların yanısıra uysallaşır.

Arka Orbital Frontal Korteksin Çıkarılması. Orbital frontal korteksin çift taraflı çıkarılması yoğun motor huzursuzluk sonucu uykusuzluğa sebep olur; hayvan sürekli hareket halindedir ve neredeyse hiç oturmada sürekli dolaşır.

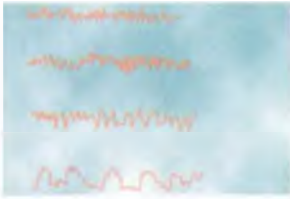
Ön Singulat ve Subkallozal Girusların Çıkarılması. Bu iki girus limbik korteksin prefrontal serebral korteks ile subkortikal yapılar arasındaki bağımlı oluşturur. Bu girusların çift taraflı harabiyeti septum ve hipotalamustaki öfke merkezlerini prefrontal inhibitör etkiden kurtarır. Onun için hayvan hırçınlaşabilir ve normal halinden daha çok öfke nöbetleri gösterir.

Özet. Daha ileri bilgiler edinilinceye kadar, belki de en iyisi limbik kortikal alanların, davranış biçimlerini kontrol eden subkortikal limbik yapıların işlevleri ile serebral korteksin özgül alanlarının işlevleri arasında, orta derece ilişkilendirici bir konumda olduğunu kabul etmektir. O halde, ön temporal kortekste özellikle tat ve koku asosiyasyonları bulunur. Parahipokampus giruslarında karmaşık işitsel asosiyasyonları ve arka temporal lobun Wernicke alanından kaynaklanan karmaşık düşünce asosiyasyonları bulunma eğilimindedir. Orta ve arka singular kortekste ise duysal motor davranış asosiyasyonlarının bulunduğu inanılır.

Kaynaklar

- Adell A, Celada P, Abellan MT, et al: Origin and functional role of the extracellular serotonin in the midbrain raphe nuclei, *Brain Res Brain Res Rev* 39:154, 2002.
- Bechara A, Damasio H, Damasio AR: Role of the amygdala in decision-making, *Ann N Y Acad Sci* 985:356, 2003.
- Bird CM, Burgess N: The hippocampus and memory: insights from spatial processing, *Nat Rev Neurosci* 9:182, 2008.
- Ehrlich I, Humeau Y, Grenier F, et al: Amygdala inhibitory circuits and the control of fear memory, *Neuron* 62:757, 2009.
- Guillery RW: Branching thalamic afferents link action and perception, *J Neurophysiol* 90:539, 2003.
- Heinricher MM, Tavares I, Leith JL, et al: Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity, *Brain Res Rev* 60:214, 2009.
- Holland PC, Gallagher M: Amygdala—frontal interactions and reward expectancy, *Curr Opin Neurobiol* 14:148, 2004.
- Joels M, Verkuyl JM, Van Riel E: Hippocampal and hypothalamic function after chronic stress, *Ann N Y Acad Sci* 1007:367, 2003.
- Jones EG: Synchrony in the interconnected circuitry of the thalamus and cerebral cortex, *Ann N Y Acad Sci* 1157:10, 2009.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of Neural Science*, ed 4, New York, 2000, McGraw-Hill.
- LeDoux JE: Emotion circuits in the brain, *Annu Rev Neurosci* 23:155, 2000.
- Lumb BM: Hypothalamic and midbrain circuitry that distinguishes between escapable and inescapable pain, *News Physiol Sci* 19:22, 2004.
- Neves G, Cooke SF, Bliss TV: Synaptic plasticity, memory and the hippocampus: a neural network approach to causality, *Nat Rev Neurosci* 9:65, 2008.
- Pessoa L: On the relationship between emotion and cognition, *Nat Rev Neurosci* 9:148, 2008.
- Phelps EA, LeDoux JE: Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior, *Neuron* 48:175, 2005.
- Roozendaal B, McEwen BS, Chattarji S: Stress, memory and the amygdala, *Nat Rev Neurosci* 10:423, 2009.
- Sah P, Faber ES, Lopez De Armentia M, et al: The amygdaloid complex: anatomy and physiology, *Physiol Rev* 83:803, 2003.
- Sara SJ: The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition, *Nat Rev Neurosci* 10:211, 2009.
- Ulrich-Lai YM, Herman JP: Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses, *Nat Rev Neurosci* 10:397, 2009.
- Vann SD, Aggleton JP: The mammillary bodies: two memory systems in one? *Nat Rev Neurosci* 5:35, 2004.
- Woods SC, D'Alessio DA: Central control of body weight and appetite, *J Clin Endocrinol Metab* 93(11 Suppl 1):S37, 2008.

Beynin Etkinlik Durumları- Uyku, Beyin Dalgaları, Epilepsi, Psikozlar



Hepimiz beynin uyku, uyanıklık, aşırı uyarılma gibi birçok farklı etkinlik durumunu ve hatta neşe, depresyon ve korku gibi farklı duygudurum düzeylerini biliriz. Tüm bu durumlar,

yine beyinde üretilen farklı uyarıcı ve baskılayıcı güçlerin sonucudur. Bölüm 58'de beynin geniş bölümlerini aktive etme yeteneğine sahip farklı sistemleri tanıtırken, bu konuyu kısmen tartışmaya başlamıştık. Bu bölümde, uykudan başlayarak beynin özgül durumları hakkında bilinenleri kısaca gözden geçireceğiz.

Uyku

Uyku, kişinin duysal veya diğer uyarılarla uyandırılabilmesi için bilinçsizlik durumu olarak tanımlanmaktadır. Kişinin bilinçsizlik durumundan uyandırılmadığı *komadan* ayırt edilmelidir. Uykunun, çok hafif uykudan çok derin uykuya kadar uzanan farklı düzeyleri vardır; uyku araştırmacıları uykuyu, aşağıdaki şekilde farklı niteliklere sahip tümüyle farklı iki tipe ayırmaktadırlar.

Uykunun İki Tipi – Yavaş Dalga Uykusu ve Hızlı Göz Hareketi (REM) Uykusu. Kişi her gece, birbirini izleyen iki farklı uyku tipinden oluşan aşamalar yaşar. Bunlardan (1) ilki, daha sonra tartışacağımız gibi beyin dalgaları çok güçlü ve çok düşük frekanslı olduğu için *yavaş dalga uykusu* (2) ikincisi ise, kişi uykuda olmasına karşın gözlerde hızlı hareketler oluştuğu için *hızlı-göz hareketi (rapid-eye-movement, REM) uykusu* olarak adlandırılır.

Her gece uyunan uykunun büyük kısmı yavaş-dalga uykusu tipindedir; bu, kişinin saatler boyunca uyanık kaldıktan sonra uykusunun ilk saatindeki derin ve dinlendirici tipteki uykudur. Buna karşın, REM uykusu genç erişkinde uyku süresinin yüzde 25'ini kaplayan dönemler şeklinde ortaya çıkar; bu dönemler normalde her 90 dakikada bir yinelenir. Bu uyku tipi pek sakın değildir ve genellikle canlı düşlerle ilişkilidir.

Yavaş-Dalga Uykusu

Çoğumuz, en son 24 saatten fazla uyanık kaldığımız bir dönemin ardından uykuya daldıktan sonraki ilk saati anımsadığımızda derin yavaş-dalga uykusunun özelliklerini anlayabiliriz. Bu uyku son derece dinlendiricidir ve hem periferik damar tonusunda, hem de diğer birçok vejetatif vücut işlevlerinde azalmayla birlikte gider. Örneğin, kan basıncında, solunum hızında ve bazal metabolizmada %10-30 azalma gözlenir.

Yavaş-dalga uykusu "düşsüz uyku" olarak adlandırılmakla birlikte yavaş-dalga uykusu sırasında da düş görülmekte, hatta bazen kabuslar ortaya çıkmaktadır. Yavaş-dalga uykusu ve REM uykusu sırasında görülen düşler arasındaki fark, REM uykusu sırasında görülen düşlerin daha fazla vücut kas aktivitesi ile bağlantılı olmasıdır. Yavaş-dalga uykusu sırasında görülen düşler ise bellekte pekiştirilmedikleri için genellikle hatırlanmazlar.

REM Uykusu (Paradoksal Uyku, Desenkronize Uyku)

Normal bir gece uykusunda, 5-30 dakika süren REM uykusu dilimleri genellikle ortalama 90 dakikada bir ortaya çıkar. Kişi çok uykulu ise, REM uyku dilimleri kısadır ve hatta ortadan kalkabilir. Tersine, kişi gece boyunca gittikçe daha fazla dinlendikçe REM uykusu dilimleri gittikçe uzar.

REM uykusunun bazı önemli özellikleri vardır:

1. Genellikle aktif düş görme ve aktif vücut kas hareketleriyle birlikte giden aktif bir uyku şeklidir.
2. Kişi, yavaş-dalga uykusuna göre duysal uyarılarla daha zor uyanır; ancak kişi sabahları genellikle REM uykusu sırasında kendiliğinden uyanır.
3. Omurilik kas kontrolü alanlarının güçlü biçimde basıldığını gösterir şekilde tüm vücutta kas tonusu son derece azalmıştır.
4. Kalp ve solunum hızı, düş görme durumuna bağlı olarak düzensizleşir.

5. Periferik kasların aşırı baskılanmasına karşın düzensiz kas hareketleri oluşur. Bunlar gözlerin hızlı hareketlerine ek olarak ortaya çıkar.
6. Beyin REM uykusunda oldukça aktiftir ve toplam beyin metabolizması %20 ölçüsünde artabilir. Elektroensefalogram (EEG) uyanıklıkta oluşana benzer bir beyin dalgası örüntüsü gösterir. Bu uyku tipi, beyindeki yüksek etkinliğe rağmen kişinin uyuması bir paradoks olduğu için, *paradoksal uyku* olarak da adlandırılır.

Özetle, REM uykusu beynin oldukça aktif olduğu bir uyku tipidir. Ancak, REM uykusu sırasındaki beyin etkinliği, kişinin çevresindekilerden tümüyle haberdar olmasını sağlamaya uygun bir yöne yönlendirilmemektedir ve bu nedenle kişi gerçekten uykudadır.

Temel Uyku Kuramları

Uykunun Aktif Bir İnhibisyon Sürecinin Sonucu Olduğuna İnanılmaktadır. Eski bir uyku kuramına göre, *retiküler aktive edici sistem* adını alan üst beyin sapının uyarıcı alanları, uyanık geçirilen gün boyunca yorulmakta ve bunun sonucunda inaktif hale geçmektedir. Bu *uykunun pasif kuramı* olarak adlandırılmaktadır. Önemli bir deney, bu görüşü, *uykunun aktif bir inhibitör sürecin sonucunda ortaya çıktığı* yönündeki güncel kanaate dönüştürmüştür: Beyin sapının orta pons bölgesinde kesilmesinin korteksi hiçbir zaman uyuyamayan bir beyne yol açtığı keşfedilmiştir. Diğer bir deyişle, beyin sapında orta pons düzeyinin altında, beynin diğer bölgelerini baskılayarak uykuya yol açan bir merkezin varlığı gerekli görünmektedir.

Uykuya Yol Açabilen Nöron Merkezleri, Nörohümorale Maddeler ve Mekanizmalar - Serotonin İçin Olası Bir Özgül Rol

Beynin birkaç özgül alanının uyarılması doğal uykuya benzer niteliklerde uyku oluşturmaktadır. Bu alanların bazıları şunlardır:

1. Neredeyse doğal uykuya neden olan en belirgin uyarım alanı, *ponsun alt yarısı ve medullada yer alan rafe çekirdekleridir*. Bu çekirdekler, orta hattaki özel nöronların oluşturduğu ince bir tabaka şeklindedir. Bu çekirdeklerden çıkan sinir lifleri, yerel olarak beyin sapı retiküler formasyonuna ve aynı zamanda yukarı doğru talamus, hipotalamus, limbik sistemin çoğu alanı ve hatta beynin neokorteksine doğru yayılmaktadır. Ayrıca, lifler aşağı doğru omuriliğe uzanıp arka boynuzda sonlanarak, Bölüm 48'de tartışıldığı gibi ağrı dahil olmak üzere giren duysal sinyalleri baskılayabilirler. Bu rafe nöronlarının lif sonlanmalarının çoğu *serotonin* salgılar. Bir hayvana serotonin yapımını durduran bir ilaç uygulandığında, hayvan genellikle bunu izleyen birkaç gün boyunca uyuyamamaktadır. Bu nedenle, serotoninin uyku oluşumu ile ilgili temel bir transmitter madde olduğu varsayılmaktadır.

2. *Nukleus traktus solitarius* içindeki bazı alanların uyarılması da uyku oluşturmaktadır. Bu çekirdek, vagus ve glossofaringeal sinirlerle gelen viseral duysal sinyallerin omurilik ve ponsdaki sonlanma bölgesidir.
3. Uyku, (1) hipotalamusun özellikle suprakiazmal alandaki rostral kısmı ve (2) talamusun yaygın çekirdeklerindeki bazı alanlar dahil olmak üzere diensefalonun çeşitli bölgelerinin uyarılmasıyla da desteklenmektedir.

Uyku Kolaylaştırıcı Merkezlerdeki Lezyonlar Yoğun Uyanıklığa Yol Açabilir. Rafe çekirdeklerindeki belirli lezyonlar yüksek bir uyanıklık düzeyine yol açarlar. Bu, *anteriyor hipotalamusun medyal rostral suprakiazmal alanındaki* iki taraflı lezyonlar için de geçerlidir. Her iki durumda da, mezensefalonun ve ponsun üst kısmının uyarıcı retiküler çekirdekleri, baskılamadan kurtularak yoğun uyanıklığa yol açıyor gibi görünmektedir. Gerçekten, ön hipotalamusun lezyonları bazen hayvanda yorgunluktan ölüme neden olacak kadar yoğun uyanıklığa yol açar.

Uykuya İlişkili Diğer Olası Transmitter Maddeler. Deneyler, birkaç gün uyanık tutulan hayvanların beyin-omurilik sıvılarında, kan veya idrarlarında, diğer bir hayvanın ventrikül sistemine enjekte edildiğinde uykuya yol açan bir madde veya maddeler bulunduğunu göstermiştir. Olası bir madde olarak, birkaç gün uyanık tutulan hayvanların beyin-omurilik sıvıları ve idrarlarında biriken düşük molekül ağırlıklı bir madde olan *mura-mil peptit* saptanmıştır. Bu uyku oluşturmaya maddenin sadece mikrogramları üçüncü ventriküle enjekte edildiğinde, birkaç dakika içinde doğal uyku oluşmakta ve hayvan saatlerce uyuyabilmektedir. Benzer etkiye sahip diğer bir madde, uyuyan hayvanların kanından izole edilen bir nonapeptittir. Henüz molekül yapısı belirlenmemiş olan üçüncü bir uyku faktörü de birkaç gün uyanık tutulan hayvanların beyin saplarının nöron dokusundan saflaştırılmıştır. Uzmanmış uyanıklık durumunun, uyku faktör veya faktörlerinin beyin sapı ve beyin-omurilik sıvısında ilerleyici olarak birikimine yol açarak uykuya neden olması olasıdır.

REM Uykusunun Olası Nedeni. Yavaş-dalga uykusunun neden periyodik olarak REM uykusuyla bölündüğü anlaşılmamıştır. Ancak, asetilkolinin etkisini taklit eden ilaçlar REM uykusunun ortaya çıkışını artırmaktadır. Bu nedenle, üst beyin sapı retiküler formasyonunda asetilkolin salgılayan büyük nöronların yaygın lifleri ile beynin birçok kısmını uyardığı ileri sürülmüştür. Bu uyarıların, kuramsal olarak, beyinde sinyallerin uyanıklık durumuna özgü normal bilinçli farkındalığı oluşturmaya neden olacak şekilde yönlendirilmemelerine karşın, REM uykusunda beynin belirli bölgelerinde aşırı aktiviteye neden olabilirler.

Uyku ve Uyanıklık Arasındaki Döngü

Buraya değin yapılan tartışmalar sadece uykuya ilişkili olan nöron alanlarını, transmitterleri ve mekanizmaları ele almıştır. Uyku-uyanıklık döngüsünün döngüsel, karşı-

lıklı işleyişini ise açıklamamıştır. Bu konuda bugüne değin kesin bir açıklama bulunmamaktadır. Bu nedenle, uyku-uyanıklık döngüsünü açıklamak üzere aşağıdaki olası mekanizmayı önerebiliriz.

Uyku merkezleri aktive olmadıklarında, mezensefalonda ve üst ponsun retiküler çekirdekleri baskıdan kurtulur ve böylelikle retiküler aktive edici çekirdeklerin kendiliğinden aktif duruma geçmesine olanak sağlar. Bu, hem serebral korteksi hem de periferik sinir sistemini uyarır ve her iki sistem de retiküler çekirdekleri daha da aktifleyecek *pozitif geribildirim* işaretleri gönderirler. Tüm bu pozitif geribildirim etkinliği nedeniyle, uyanıklık bir kez oluştuğunda kendisini sürdürmek yönünde doğal bir eğilim gösterir.

Bunun ardından, beyin saatler boyunca aktif durumda kaldıktan sonra, olasılıkla aktive edici sistem içindeki nöronlar bile yorulurlar. Bunun sonucunda, mezensefalondaki retiküler çekirdeklerle korteks arasındaki pozitif geribildirim döngüsü zayıflar ve uyku merkezlerinin uykuyu destekleyici etkileri baskınlaşarak uyanıklık durumundan uyku durumuna hızlı bir geri dönüşe yol açar.

Bu genel kuram, uykudan uyanıklığa ve uyanıklıktan uykuya hızlı geçişleri açıklayabilir. Aynı zamanda, uyarılmayı ve kişinin zihni bir düşünceyle meşgul olduğunda ortaya çıkan uykusuzluğu ve vücudun fiziksel etkinliği ile ortaya çıkan uyanıklığı da açıklayabilir.

Uykunun Fizyolojik Etkileri Henüz Bilinmemektedir

Uykunun önemli işlevleri olduğuna pek şüphe yoktur. Tüm memelilerde mevcuttur ve tam yoksunluk sonrasında genellikle bir "arayı kapama" veya "geri tepme" uykusu dönemi gelir; seçici olarak REM veya yavaş dalga uykusundan yoksun bırakma durumunda ise uykunun bu özgül evrelerinin seçici olarak geri tepmesi söz konusudur. Birkaç gün boyunca hafif uyku kısıtlaması dahi kişinin bilişsel ve fiziksel performansını, genel üretkenliğini ve sağlığını bozabilir. Uykunun homeostaz üzerindeki yaşamsal rolünü belki de en net şekilde 2 ila 3 hafta uyku yoksunluğu çeken sıçanların ölebilmesi göstermektedir. Uykunun aşıkara önemine karşın neden yaşamın vazgeçilmez bir parçası olduğuna ilişkin bilgilerimiz ise hala sınırlıdır.

Uyku başlıca iki tipte fizyolojik etkiye sahiptir: Birincisi sinir sisteminin kendisi üzerine olan etkiler ve ikincisi vücudun diğer işlevsel sistemleri üzerine olan etkiler. Sinir sistemi üzerine etkileri çok daha önemlidir. Çünkü, boyun hizasında omurilik kesisi olan (ve dolayısıyla kesi bölgesinin altında uyku-uyanıklık döngüsü olmayan) bir kişinin vücudunda kesi seviyesi altında uyku ve uyanıklık döngüsünün yokluğuna bağlanabilecek zararlar görülmez.

Ancak, uykudan yoksunluk, merkezi sinir sistemi işlevlerini kesinlikle etkiler. Uzun süren uyanıklık, genellikle düşünme süreçlerinde ilerleyici bozukluklara ve hatta bazen anormal davranışsal aktivitelere neden olur. Hepimiz, uzun süren bir uyanıklık döneminin sonunda düşüncelerimizin bulanıklaştığını biliriz. Buna ek olarak,

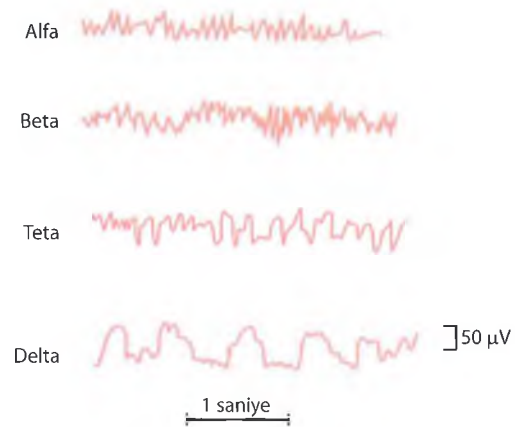
kişi uykusuz kalmaya zorlandığında sinirlilik gösterir ve hatta psikotik hale gelebilir. Bu nedenle, uykunun çeşitli yollardan hem beyin aktivitesinin normal düzeyini koruduğunu hem de merkezi sinir sisteminin farklı işlevleri arasındaki normal "dengeyi" sağladığını varsayabiliriz. Bu, elektronik analog bilgisayarların uzun kullanım dönemleri sonunda "sıfırlanması" gerekliliğine benzetilebilir. Çünkü, bu tür bilgisayarlar çalıştıkları süreçte adım adım "başlangıç durumlarından" sapmaya başlarlar. Bazı beyin bölgelerinin uyanıklık sırasında aşırı kullanımı nedeniyle, bu alanlarla sinir sisteminin geri kalan kısımları arasındaki dengenin bozulması sonucunda, aynı etkinin merkezi sinir sisteminde de oluştuğunu varsaymak akla yakındır.

Uykunun (1) nöral olgunlaşma, (2) öğrenme ve belleğin kolaylaştırılması, (3) biliş, ve (4) metabolik enerjinin korunmasını da içeren birçok işleve sahip olduğu kabul edilmektedir. Bu işlevlerin her biri ve uykunun fizyolojik anlamları için bazı kanıtlar mevcuttur; ancak bu düşüncelerin her birini destekleyen kanıtlar tartışmalıdır. *Uykunun temel değerinin nöron merkezleri arasındaki doğal dengeleri yenilemek* olduğunu kabul edebiliriz. Uykunun özgül fizyolojik işlevleri ise gizemini sürdürmektedir ve çok sayıda araştırmaya konu olmaktadır.

Beyin Dalgaları

Beyin yüzeyinden ve hatta kafanın dış yüzeyinden elde edilen elektriksel kayıtlar, beynin sürekli bir elektriksel etkinliğe sahip olduğunu göstermektedir. Elektriksel etkinliğin hem şiddeti hem de içerdiği örüntüler, büyük ölçüde, *uyku, uyanıklık ve epilepsi* ve hatta *psikozlar* gibi beyin hastalıkları nedeniyle beynin çeşitli bölümlerinin uyarılma düzeyinde ortaya çıkan değişimler tarafından belirlenmektedir. Şekil 59-1'de gösterilen elektriksel potansiyellerdeki salınımlar *beyin dalgaları* olarak ve kaydın tümü de EEG (elektroensefalogram) olarak adlandırılır.

Beyin dalgalarının kafatası yüzeyindeki genlikleri 0 ila 200 mikrovolt arasında, frekansları ise birkaç saniyede bir ile saniyede 50 veya üstü arasında değişir. Dalgaların karakteri serebral korteksin ilgili bölgelerindeki etkinlik düzeyine bağlıdır ve dalgalar uyanıklık, uyku ve koma durumları arasında büyük farklılıklar gösterir.



Şekil 59-1 Normal elektroensefalogramdaki beyin dalgalarının çeşitli tipleri.

Beyin dalgaları çoğu zaman düzensizdir ve EEG'de genel bir örüntünün tanımlanması olanaksızdır. Diğer zamanlarda ise farklı örüntüler ortaya çıkar. Bunlardan bazıları, daha sonra tartışılacak olan epilepsi gibi beyin hastalıklarına özgü örüntülerdir.

Normal kişilerde EEG'deki dalgaların çoğu Şekil 59-1'de de gösterildiği gibi *alfa*, *beta*, *teta* ve *delta* dalgaları olarak sınıflandırılabilirler.

Alfa dalgaları saniyede 8-13 arası frekanslardaki ritmik dalgalar ve uyanık ve sakin dinlenme beyin aktivitesi sırasında uyanık erişkinlerin hemen tümünün EEG'sinde bulunurlar. Bu dalgalar en güçlü olarak oksipital bölgede ölçülmekle birlikte, parietal ve frontal bölgelerde de gözlenirler. Voltajları genellikle 50 mikrovolt civarındadır. Derin uyku sırasında alfa dalgaları ortadan kalkar.

Uyanık durumdaki kişinin dikkati özel tipte bir zihinsel etkinliğe yönlendirildiğinde, alfa dalgaları yerini senkron olmayan, yüksek frekanslı ve fakat düşük genlikli *beta* dalgalarına bırakır. Şekil 59-2, gözlerin aydınlık ortamda açılması ve daha sonra kapanmasının alfa dalgaları üzerine etkilerini göstermektedir. Görsel duyumlarının alfa dalgalarını ani olarak durdurduğuna ve bunların yerine düşük genlikli senkron olmayan beta dalgalarının ortaya çıktığına dikkat ediniz.

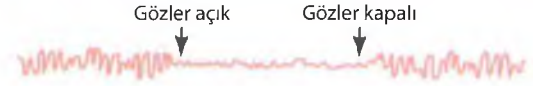
Beta dalgaları, saniyede 14'ten yüksek sıklıktadır ve saniyede 80 döngüye kadar çıkabilir. Daha çok beyin parietal ve frontal alanlarından bu bölgelerin özgül aktivasyonu sırasında kaydedilir.

Teta dalgaları saniyede 4 ila 7 döngü arasında bir sıklığa sahiptir. Normal olarak çocukların parietal ve temporal bölgelerinde gözlenmekle birlikte, bazı erişkinlerde düşük kırıklığı gibi duygusal stres koşullarında da ortaya çıkabilir. Teta dalgaları sıklıkla dejeneratif beyin durumları gibi birçok beyin hastalıklarında da ortaya çıkar.

Delta dalgaları EEG'nin sıklığı saniyede 3,5'tan az olan tüm dalgalarını içerir ve voltajları genellikle diğer beyin dalgalarının çoğuna göre iki ila dört kez daha yüksektir. Çok derin uykuda, çocuklukta ve ciddi organik beyin hastalıklarında ortaya çıkar. Subkortikal kesiyile korteksi talamustan ayrılan deney hayvanlarının kortekslerinde de oluşur. Dolayısıyla, delta dalgaları beyin daha aşağı bölgelerindeki etkinliklerden bağımsız olarak kortekste oluşabilir.

Beyin Dalgalarının Kaynağı

Beyindeki tek bir nöron veya tek bir sinir lifinin deşarjı hiçbir zaman kafa yüzeyinden kaydedilemez. Ancak, binlerce hatta milyonlarca nöron veya lif *senkron (eşzamanlı)* olarak *ateşlediğinde*, tek tek nöron veya liflerin potansiyelleri kafatası yüzeyinden ölçülmeye yetecek ölçüde toplanmış olur. Yani, kafatası üzerinden kaydedilen beyin dalgalarının şiddeti, beyindeki toplam elektriksel etkinlik düzeyi tarafından değil, birbiriyle *senkron* ateşleyen nöronların ve liflerin sayısı



Şekil 59-2 Gözler açıldığında *alfa* ritminin yerini senkron olmayan, düşük voltajlı *beta* ritmine bırakması.

tarafından belirlenir. Gerçekten, güçlü fakat *non-senkronize* sinir sinyalleri genellikle zıt polaritede oldukları için birbirlerini sıfırlarlar. Bu, gözler kapatıldığında serebral kortekste bir çok nöronun saniyede 12 civarında bir frekansta senkron deşarjlarının *alfa dalgalarını* oluşturduğunu gösteren Şekil 59-2'de görülmektedir. Daha sonra gözler açıldığında, beyin etkinliği büyük ölçüde artmakta, ancak sinyallerin senkronizasyonu o denli azalmaktadır ki beyin dalgaları birbirini sıfırlamaktadır. Bunun sonucunda *beta dalgaları* adını alan, genelde yüksek fakat düzensiz bir frekansta sahip, ancak düşük voltajlı dalgalar ortaya çıkmaktadır.

Alfa Dalgalarının Kaynağı. Talamusla kortikal bağlantılar olmadan kortekste alfa dalgaları *oluşmamaktadır*. Buna karşılık, talamusu çevreleyen özgül olmayan *retiküler çekirdeklerin* ve talamus içinde yer alan "yaygın" çekirdeklerin uyarılması, talamokortikal sistemde alfa dalgalarının doğal sıklığı olan saniyede 8-13 frekansta dalgaların oluşumuna yol açmaktadır. Bu nedenle, alfa dalgalarının, olasılıkla beyin sapındaki retiküler aktive edici sistemi de içeren bu yaygın talamokortikal sistemde kendiliğinden oluşan geribildirim salınımlarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu salınım, olasılıkla hem alfa dalgalarının tekrarlanma sıklıklarını hem de her dalga sırasında milyonlarca kortikal nöronun senkron aktivasyonunu sağlamaktadır.

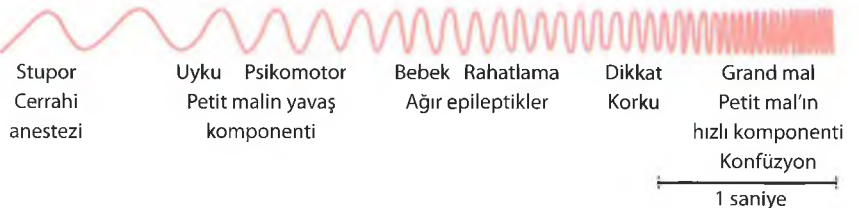
Delta Dalgalarının Kaynağı. Talamustan kortekse giden lif demetlerinin kesilmesi, korteksin talamik aktivasyonunu durdurmakta ve bu şekilde alfa dalgalarını ortadan kaldırmakta, ancak korteksteki delta dalgalarını engellemektedir. Bu, delta dalgalarını oluşturan bazı senkronizasyon mekanizmalarının, beyin daha alt düzeydeki yapılarından bağımsız olarak, korteksteki nöron sisteminin kendi içinde gerçekleşebildiğini göstermektedir.

Delta dalgaları derin yavaş-dalga uykusunda da oluşmaktadır; bu durumda, korteksin büyük ölçüde talamus ve diğer alt merkezlerin aktive edici etkilerinden kurtulduğu düşünülmektedir.

Serebral Etkinliğin Değişik Derecelerinin EEG'nin Frekansı Üzerine Etkisi

Serebral etkinliğin derecesi ile EEG ritminin ortalama frekansı arasında, etkinlik arttıkça frekansta da artma şeklinde genel bir ilişki bulunmaktadır. Bu durum, delta dalgalarının stupor, cerrahi anestezi ve uyku sırasında; teta dalgalarının psikomotor durumlarda ve bebeklerde; alfa dalgalarının gevşeme durumunda; ve beta dalgalarının yoğun zihinsel etkinlik durumunda ortaya çıktığını gösteren Şekil 59-3'te

Şekil 59-3 Değişik düzeylerdeki serebral etkinliğin elektroensefalogramın temel ritmi üzerine etkisi. (Gibbs FA, Gibbs EL: Atlas of Electroencephalography, 2nd Ed. vol I: Methodology and Controls. 1974. Prentice-Hall Inc., Upper Saddle River, NJ izniyle yeniden çizim.)



görülmektedir. *Zihinsel etkinlik sırasında, artan korteks etkinliğine karşın dalgalar genellikle senkronize olmamakta ve Şekil 59-2'de gösterildiği gibi elektriksel genlik belirgin ölçüde azalmaktadır.*

Uyanıklık ve Uykunun Değişik Aşamalarında EEG Değişimleri

Şekil 59-4 tipik bir kişinin, uyanıklık ve uykunun farklı aşamalarındaki EEG örüntülerini göstermektedir. Şeklin ilk iki EEG'sinde görüldüğü gibi, dikkatli uyanıklık yüksek-frekanslı *beta dalgaları* ile ilişkiliyken, sakin uyanıklık genellikle *alfa dalgaları* ile bir aradadır.

Yavaş dalga uykusu dört aşamaya ayrılmıştır. Yüzeysel bir uyku olan ilk aşamada, EEG dalgalarının voltajı düşüktür. Bu, "*uyku içcikleri*" (dönemsel olarak oluşan ve kısa, iğ şeklinde alfa dalgası paketleri) ile kesintiye uğramaktadır. Yavaş-dalga uykusunun 2., 3. ve 4. evrelerinde, EEG'nin frekansı gittikçe azalarak 4. aşamada saniyede sadece bir ila üç dalgaya kadar düşmektedir; bunlar *delta dalgalarıdır*.

Son olarak, Şekil 59-4'ün en alttaki kaydı REM uykusu sırasındaki EEG'yi göstermektedir. Genellikle bu beyin dalgası örüntüsüyle uyanık ve aktif bir kişinininki arasındaki farkı belirtmek güçtür. Dalgalar, normalde uyanıklıkta gözlemlendiği gibi desenkronize sinirsel etkinliği düşündürecek şekilde düzensiz ve yüksek-frekanslıdır. Bu nedenle REM uykusu sıklıkla, belirgin beyin etkinliğine karşın nöronların ateşlemesinde eşzamanlılık eksik olduğu için, *desenkronize uyku* olarak adlandırılır.

Epilepsi

Epilepsi ("nöbet" olarak da adlandırılır) merkezi sinir sisteminin bir kısmının veya tümünün *denetimsiz* aşırı etkinliği ile tanımlanır. Epilepsiye eğilimli kişi, sinir sisteminin (veya epileptik duruma eğilimli sinir sistemi bölümünün) bazal uyarılabilirlik düzeyi belirli bir kritik eşiği aştığında nöbet geçirir. Uyarılabilirlik bu eşiğin altında tutulduğu sürece nöbet oluşmaz.



Şekil 59-4 Uyanıklık ve uykunun farklı evrelerinde beyin dalgalarının karakteristiklerinde ortaya çıkan ilerleyici değişim.

Epilepsi üç büyük tip altında sınıflandırılabilir: *grand mal epilepsi*, *petit mal epilepsi* ve *fokal epilepsi*.

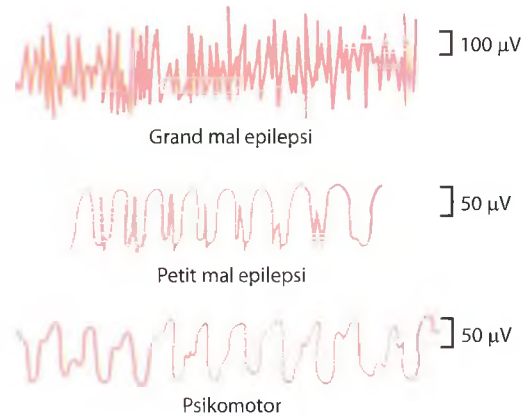
Grand Mal Epilepsi

Grand mal epilepsi beynin, serebral korteks, serebrumun derin kısımları ve hatta beyin sapını da içeren tüm alanlarında aşırı nöron deşarjlarıyla karakterizedir. Omuriliğe iletilen boşalmalar tüm vücudun jeneralize *tonik nöbetlerine* neden olur. Nöbetin sonuna doğru, *tonik-klonik nöbetler* denen ardarada gelen tonik ve spazm tarzında kas kasılmaları ortaya çıkar. Kişi sıklıkla dilini ısırır veya "yutar" ve bazen siyanoz oluşumuna yol açacak ölçüde solunum güçlüğü çeker. Beyinden iç organlara iletilen sinyaller de idrar kaçırma ve defekasyona yol açar.

Alışıl gelmiş grand mal nöbetler birkaç saniye ile 3-4 dakika arasında sürebilir. Tüm sinir sisteminin *nöbet sonrası depresyonu* ile de karakterizedir; kişi nöbet geçtikten sonra 1 dakika ya da dakikalarca stüpor da kalır ve bunu ağır bir yorgunluk ve saatler süren bir uyku izler.

Şekil 59-5'te en üstteki kayıt grand mal nöbetin tonik fazında korteksin hemen hemen tüm bölümlerinde kaydedilen tipik bir EEG eğrisini göstermektedir. Bu, tüm kortekste yüksek voltajlı yüksek frekanslı deşarjların oluştuğunu göstermektedir. Ayrıca, aynı tip deşarjlar, nöbetten sorumlu anormal nöron devresinin, serebrumun iki yarısını eşzamanlı kontrol eden bazal beyin bölgelerini içerdiğini gösterir şekilde beynin her iki yarısında aynı zamanda oluşmaktadır.

Laboratuvar hayvanlarında ve hatta insanlarda, grand mal nöbetler pentilentetrazol isimli ilaç gibi nöron uyarıcılarla başlatılabilir. Nöbetler insülin hipoglisemisi veya doğrudan beyinden geçirilen alternatif elektrik akımlarıyla da oluşturulabilir. Grand mal nöbet sırasında talamustan ve beyin sapının retiküler formasyonundan yapılan elektriksel kayıtlar, bu alanların her ikisinde de serebral korteksten kaydedilene benzer tipik yüksek voltajlı etkinliklerin varlığını gösterir. Bu nedenle, grand mal nöbet olasılıkla sadece talamus ve serebral korteksin anormal etkinliğine değil, aynı zamanda beynin aktive edici sisteminin subtalamik beyin sapı bölümlerinin de anormal etkinliğine bağlı olarak oluşmaktadır.



Şekil 59-5 Epilepsinin çeşitli tiplerinde elektroensefalogram.

Grand Mal Nöbeti Başlatan Nedir? Grand mal nöbet geçiren insanların çoğu epilepsiye kalıtsal yatkınlığa sahiptir. Bu yatkınlık her 50 ila 100 kişiden birinde bulunmaktadır. Bu kişilerde anormal “epileptojenik” devrenin uyarılabilirliğini nöbete yol açacak ölçüde artıran nedenlerden bazıları (1) güçlü duygusal uyarılar, (2) hiperventilasyonla ortaya çıkan alkaloz, (3) ilaçlar, (4) ateş ve (5) şiddetli gürültüler ve parlayan ışıklardır.

Genetik yatkınlığı olmayan insanlarda da beynin herhangi bir kısmındaki travmatik lezyonların belirli tipleri, kısaca ele aldığımız gibi, yerel beyin alanlarının aşırı uyarılmasına yol açabilirler. Bu alanlar da bazen beynin aktive edici sistemine grand mal nöbet oluşturabilecek sinyaller iletirler.

Grand Mal Nöbeti Durduran Nedir? Grand mal nöbet sırasında aşırı nöron etkinliğinin nedeninin tüm beyindeki birçok yansıyan devre yollarının masif eşzamanlı aktivasyonu olduğu varsayılmaktadır. Büyük olasılıkla, nöbeti dakikalar içinde sonlandıran temel neden veya nedenlerden biri, *nöron yorgunluğu*dur. İkinci bir neden ise nöbet sırasında aktive olan inhibitör nöronların yaptığı aktif inhibisyonudur.

Petit Mal Epilepsi

Petit mal epilepsi neredeyse kesin olarak beynin talamokortikal aktive edici sisteminden kaynaklanmaktadır. Genellikle 3 ila 30 saniye süren bilinçsizlik (veya bilinç azalması) dönemleriyle karakterizedir. Bu dönemlerde kişide, genellikle kafa bölgesinde özellikle göz kırpması gibi çekilmeler tarzında kas kasılmaları gözlenir. Bu süreç, bilincin geri dönmesi ve önceki etkinliklerin devamı şeklinde sonlanır. Bu sürecin tamamına *absans sendromu* veya absans epilepsisi adı verilir. Hasta, aylarca aralıklarla böyle bir nöbet geçirebilir veya nadir durumlarda birbirini izleyen sık nöbetler görülebilir. Petit mal nöbetlerin normal seyri, geç çocuklukta başlamak ve 30 yaş civarında kaybolmak tarzındadır. Bazen bir petit mal epilepsi nöbeti grand mal nöbeti başlatabilir.

Petit mal epilepside *diken ve kubbe* şekliyle karakterize beyin dalgası örüntüsü şekil 59-5’in ortadaki kaydında görülmektedir. *Diken ve kubbe* şeklinin serebral korteksin büyük kısmı veya tümünde kaydedilmesi, nöbetin beynin talamokortikal aktive edici sisteminin büyük kısmını veya çoğunu ilgilendirdiğini göstermektedir. Gerçekten de, hayvan çalışmaları petit mal nöbetin, (1) inhibitör talamik retiküler nöronların (bunlar gama-aminobütirik asit [GABA] üreten *inhibitör* nöronlardır) ve (2) *eksitator* talamokortikal ve kortikotalamik nöronların salınımlarından kaynaklandığını göstermektedir.

Fokal Epilepsi

Fokal epilepsi ya serebral korteksin ya da serebrum ve beyin sapınının derin yapılarının sınırlı bölgeleri gibi beynin herhangi bir yerel bölgesi ile ilgili olabilir. Fokal epilepsi hemen her zaman (1) komşu nöron dokusunu çeken bir nedbe, (2) beynin bir bölgesini sıkıştıran bir tümör, (3) beyin dokusunun haraplanmış bir bölgesi, veya (4) doğumsal olarak dengesi bozuk yerel bir nöron devresi gibi yerel bir organik lezyon veya yerel bir işlevsel anomaliden kaynaklanır.

Bu türden lezyonlar, yerel nöronlarda aşırı hızlı deşarjları destekleyebilirler; deşarjların sıklığı saniyede birkaç yüzün üzerine çıktığında komşu korteks alanlarına senkronize dal-

galar yayılmaya başlar. Bu dalgalar büyük olasılıkla giderek korteksin komşu alanlarını da epileptik deşarj bölgesi içine katan *yerel yansıyan devrelerden* kaynaklanmaktadır. Süreç komşu alanlara dakikada birkaç milimetreden saniyede birkaç santimetreye kadar değişebilen hızlarla yayılır. Böyle bir uyarılma dalgası motor kortekse yayılırsa, vücudun karşı tarafında en özgün şekliyle ağız bölgesinde başlayan ve çoğu kez ilerleyici bir şekilde bacaklara doğru, nadiren ise diğer yöne “doğru-adım” ilerleyen bir kas kasılması gözlenir. Buna *jacksonyan epilepsi* adı verilir.

Fokal epileptik bir nöbet beynin tek bir bölgesine lokalize kalabilir, ancak çoğu kez konvülsiyonun başladığı korteks bölgesinden gelen güçlü uyarılar beyin aktive edici sisteminin mezensefalon kısmını öylesine uyarır ki, süreci bir grand mal nöbet de izleyebilir.

Fokal epilepsinin bir başka türü de *psikomotor nöbet* adı verilen nöbetlerdir. Bu nöbetler (1) kısa bir amnezi dönemine; (2) anormal hiddet atağına; (3) ani anksiyete, huzursuzluk veya korkuya; ve/veya (4) kısa bir süre tutarsız konuşmaya veya klişe lafların mırıldanmasına yol açar. Bazen kişi nöbet sırasındaki aktivitelerini anımsamaz, bazen de yaptığı herşeyin bilincinde olmakla birlikte bunları kontrol edemez. Bu tip nöbetler sıklıkla beynin, hipokampus, amigdala, septum ve temporal korteksin bölümleri gibi limbik kısımlarıyla ilgilidir.

Şekil 59-5’in en alt kısmındaki eğri, psikomotor nöbet sırasında kaydedilen, saniyede 2-4 sıklıkta düşük frekanslı kare dalgalar ve bunların üzerine binmiş saniyede 14 kez yinelenen dalgalar şeklindeki tipik bir EEG’yi göstermektedir.

Epileptik Odakların Cerrahi Yöntemle Çıkarılması Sıklıkla Nöbetleri Engellemektedir. EEG fokal epileptik ataklara yatkın organik beyin hastalığı bölgelerinden kaynaklanan anormal sivri dalgaların lokalize edilmesinde kullanılabilir. Böyle bir odak noktası bulunduğu anda, odağın cerrahi olarak çıkarılması sıklıkla gelecekte nöbet oluşumunu engellemektedir.

Psikotik Davranış ve Demans - Özgül Nörotransmitter Sistemlerinin Roller

Çeşitli psikozlu hastalar ve bazı demans tipleri üzerinde yapılan klinik çalışmalar, bu koşulların çoğunun özgül bir nörotransmitter salgılayan nöronların işlevinin azalmasından kaynaklandığını göstermiştir. Söz konusu transmitterin eksikliğini dengeleyecek ilaçların kullanımı bazı hastaların tedavisinde başarılı sonuçlar vermiştir.

Bölüm 56’da Parkinson hastalığının nedeni olan, substansiya nigra’da yer alan ve aksonları kaudat çekirdek ve putamende *dopamin* salgılayan nöronların kaybını tartışmıştık. Yine Bölüm 56’da Huntington hastalığında da, GABA salgılayan ve asetilkolin salgılayan nöronların kaybının, gözlenen *özellik anormal motor örüntülerle* ve hastalarda gelişen *demansla* ilişkili olduğunu vurgulamıştık.

Depresyon ve Manik-Depresif Psikozlar - Norepinefrin ve Serotonin Nörotransmitter Sistemlerinin Azalmış Aktivitesi

Amerika Birleşik Devletlerinde 8 milyon kişide bulunan *mental depresyon psikozunun* beyinde *norepinefrin* veya

serotonin ya da her ikisinin de eksik yapılmasına bağlı olarak oluştuğunu düşündüren birçok kanıt bulunmaktadır. (Yeni kanıtlar bazı başka nörotransmitterleri de sorumlu tutmaktadır.) Depresyonlu hastalar, keder, mutsuzluk, ümitsizlik ve ıstırap duyguları hissederler. Ayrıca, iştah ve cinsel isteklerini yitirirler ve ağır uykusuzluk çekerler. Depresyona karşın bunlarla birlikte sıklıkla psikomotor bir ajitasyon da mevcuttur.

Norepinefrin salgılayan nöronların bir kısmı beyin sapında, özellikle *loqus ceruleus* bölgesinde yer alır. Bunlar yukarıya doğru limbik sistemin, talamusun ve serebral korteksin çoğu bölümüne lifler gönderirler. Ponsun alt yarısının ve medullanın orta hat rafe çekirdeklerindeki çok sayıda serotonin üreten nöron da limbik sistemin birçok kısmına ve bazı diğer beyin bölgelerine lifler göndermektedir.

Depresyonun norepinefrin ve serotonin salgılayan nöronların etkinliğindeki azalmaya bağlı olduğu doğrultusundaki düşüncenin temel bir nedeni, rezerpin gibi norepinefrin ve serotonin salgısını engelleyen ilaçların sıklıkla depresyona yol açmalarıdır. Tersine, depresif hastaların yaklaşık yüzde 70'i norepinefrin ve serotoninin sinir sonlanmalarındaki uyarıcı etkilerini arttıran ilaçlarla etkin şekilde tedavi edilebilmektedir. Bunlara örnek olarak, (1) norepinefrin ve serotoninin bir kez üretildikten sonra yıkımını durduran *monoaminoksidaz inhibitörleri*; ve (2) norepinefrin ve serotoninin sinir sonlanmalarından serbestlenmelerinin ardından geri alınmalarını engelleyerek uzun süre etkinliklerini sürdürmelerini sağlayan *imipramin* ve *amitriptilin* gibi *trisiklik antidepresanlar* verilebilir.

Mental depresyon, yaygın olarak "elektroşok tedavisi" olarak da adlandırılan elektrokonvülsif terapi ile de iyileştirilebilir. Bu tedavide, epileptik nöbetlerdeki benzer jeneralize bir konvülsiyon yaratmak üzere beyinden bir elektrik akımı geçirilir. Bunun norepinefrin aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir.

Bazı mental depresyonlu hastalarda depresyonla mani birbirini izler. Bu tabloya *bipolar hastalık* veya *manik-depresif psikoz* adı verilir ve sadece az sayıda hasta depresif dönemler içermeyen mani gösterir. Norepinefrin ve serotonin yapımını veya etkinliğini azaltan lityum bileşikleri gibi ilaçlar, hastalığın manik döneminin tedavisinde etkili olabilirler.

Norepinefrin ve serotonin sistemlerinin normalde limbik sistemi, kişinin kendisini daha iyi hissedecek, mutluluk yaratacak, iştah ve seks dürtüleri normal düzeyde olacak ve psikomotor dengesi sağlanacak doğrultuda etkiledikleri varsayılmaktadır. Ancak iyi şeylerin fazlası maniyeye yol açabilmektedir. Bu kavramı destekleyen gerçeklerden biri, hipotalamus ve çevresindeki yapılarda yer alan zevk ve ödül merkezlerinin norepinefrin ve serotonin sistemlerinden çok sayıda sinir sonlanması almalarıdır.

Şizofreni – Olasılıkla Dopamin Sisteminin Bir Kısmının Aşırı İşlevi

Şizofreni çok çeşitli biçimler göstermektedir. En sık görülen tipi, sesler duyan veya kendini büyük görme, aşırı korku veya diğer tipte gerçek olmayan duygu yanılsamaları hissedilen kişilerde görülür. Şizofreniklerin çoğu, dış kaynaklara perseküsyon duygusuyla birlikte ileri derecede

paranoidirler. Bütünlüğü olmayan konuşmalar, fikir dağınıklığı gösterir ve anormal düşünce dizileri oluştururlar ve çoğunlukla içe kapanıktırlar ve anormal bir beden duruşuna hatta katılığa sahiptirler.

Şizofreninin şu üç olasılığın biri veya birden fazlasının gerçekleşmesiyle oluştuğunu düşünmek için nedenler vardır: (1) serebral korteksin *prefrontal loblarında* normalde *glutamat* nörotransmitteriyle uyarılan birçok sinapsın işlevinin bozulmasına bağlı olarak nöron sinyallerinin bloke olduğu veya işlevselliğini yitirdiği çok sayıda alanın varlığı; (2) beynin frontal loblarını da içeren davranışla ilgili merkezlerinde *dopamin* salgılayan bir nöron grubunun aşırı uyarılması; ve/veya (3) beynin *hipokampus çevresinde yer alan limbik davranışsal denetleme sisteminin* önemli bir kısmının anormal işlemesi.

Şizofrenide frontal lobların rol oynadığının düşünülmesinde ana neden, maymunlarda prefrontal lobların geniş alanlarında yaygın küçük lezyonlar oluşturarak şizofreni benzeri bir zihinsel aktivite örüntüsünün ortaya çıkarılabilesidir.

Dopaminin şizofreninin nedenlerinden biri olabileceği görüşü, Parkinson hastaları L-dopa adlı ilaçla tedavi edildiklerinde şizofreni benzeri semptomlar ortaya çıktığı için önem kazanmıştır. Bu ilaç beyinde Parkinson hastalığı tedavisinde faydalı olan, ancak aynı zamanda prefrontal lobların çeşitli kısımlarını ve diğer ilgili alanları deprese eden dopamini salgılatmaktadır.

Şizofrenide, hücre gövdeleri mezensefalonun ventral tegmentumunda, substansiya nigranın medyal ve üst kısmında yer alan bir grup dopamin salgılayan nöronun aşırı dopamin salgıladığı ileri sürülmüştür. Bu nöronlar, lifleri limbik sistemin medyal ve anterior kısımlarına, özellikle hipokampus, amigdala, anterior kaudat çekirdek ve prefrontal lobların bazı bölümlerine ulaşan *mezolimbik dopaminerjik sistemi* oluştururlar. Bunların tümü güçlü davranış denetimi merkezleridir.

Şizofreninin dopaminin aşırı yapımına bağlı olduğunu düşünmenin daha önemli bir nedeni, şizofreniyi tedavi etmede etkili olan klorpromazin, haloperidol ve tiyotiksen gibi birçok ilacın dopaminerjik sinir sonlanmalarında dopamin salgılanmasını azaltması veya dopaminin postsinaptik nörondaki etkisini azaltmasıdır.

Son olarak, hipokampusun şizofrenideki olası rolü yakın zamanda *şizofrenide hipokampusun büyüklüğünün*, özellikle de baskın hemisferdeki büyüklüğünün azaldığının öğrenilmesi ile keşfedilmiştir.

Alzheimer Hastalığı - Amiloid Plaklar ve Baskılanmış Bellek

Alzheimer hastalığı beyin erken yaşlanması olarak tanımlanmaktadır ve genellikle orta yaşta başlamakta, hızla ilerleyerek mental gücün çok ileri yaşlardakine benzer şekilde aşırı kaybına yol açmaktadır. Alzheimer hastalığının klinik özellikleri, (1) unutkanlık tipinde bir bellek bozukluğu, (2) dil işlevinde bozulma, ve (3) görsel-mekansal bozukluklardır. Motor ve duysal anomaliler, yürüme bozuklukları ve nöbetler hastalığın geç evrelerine değin pek görülmezler. Alzheimer hastalığındaki tutarlı bir bulgu, limbik yolağın bellek süreçlerini yöneten bölümünde nöron kaybıdır. Bu bellek işlevindeki kayıp yıkıcı düzeydedir.

Alzheimer hastalığı kişinin günlük aktiviteleri gerçekleştirmeye yeteneğinin bozulmasına ve hastalığın geç evrelerinde çeşitli nöropsikiyatrik semptomlara ve davranışsal bozukluklara yol açan ilerleyici ve ölümcül bir nörodejeneratif hastalıktır. Alzheimer hastalığı olan hastalar genellikle hastalık başladıktan sonra birkaç yıl içinde sürekli bakım gerektirecek hale gelmektedirler.

Alzheimer hastalığı yaşlılarda görülen demansın en yaygın şeklidir ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 5 milyon kişinin bu hastalıktan mağdur olduğu tahmin edilmektedir. Alzheimer hastalığı olan kişilerin yüzdesi her beş yaşta iki katına çıkarak, 60 yaşta yüzde 1 iken, 85 yaşta yüzde 30'a çıkmaktadır.

Alzheimer Hastalığı Beyinde Beta-Amiloid Peptidin Birikimiyle Bağlantılıdır. Patolojik olarak, Alzheimer hastalığı olan kişilerin beyinlerinde beta-amiloid peptidi yüksek bulunmaktadır. Peptit, beyin korteks, hipokampus, bazal gangliyonlar, talamus ve hatta serebellum gibi yaygın alanlarında, büyüklüğü 10 ile birkaç yüz mikrometre arasında değişen amiloid plaklarda birikmektedir. Yani, Alzheimer hastalığı bir metabolik dejeneratif hastalık görünümündedir.

Alzheimer hastalığının patogeneğinde beta-amiloid peptidin aşırı birikiminin kilit rolü şu gözlemlere dayanmaktadır: (1) Alzheimer hastalığıyla bağlantılı tüm bilinen mutasyonlar beta-amiloid peptit yapımını arttırmaktadır; (2) Trisomi 21'i olan hastalarda (Down sendromu) amiloid prekürsör protein geninden üç kopya mevcuttur ve bu hastalar Alzheimer hastalığının nörolojik özelliklerini orta yaşlarda göstermektedirler; (3) kolesterolü dokulara taşıyan bir kan proteini olan apolipoprotein E'nin üretimini denetleyen genleri anormal olan hastalarda amiloid depolanması hızlı olmakta ve bu Alzheimer hastalığı riskini büyük ölçüde artırmaktadır; (4) insan amiloid prekürsör proteinini aşırı üreten transgenik farelerde amiloid plakların birikimine bağlı olarak öğrenme ve bellek bozuklukları görülmektedir; ve (5) Alzheimer hastalığı olan insanlarda anti-amiloid antikörlerin oluşumu hastalık sürecini hafifletiyor gibi görünmektedir.

Vasküler Bozukluklar Alzheimer Hastalığının Gelişimine Katkıda Bulunabilirler. Hipertansiyon ve ateroskleroza bağlı serebrovasküler hastalığın Alzheimer hastalığında rol oynayabileceğine ilişkin kanıtlar da birikmektedir. Serebrovasküler hastalık edinsel bilişsel bozukluğun ve demansın ikinci en yaygın nedenidir ve tahminen Alzheimer hastalığında bilişsel bozulmaya katkıda bulunmaktadır. Gerçekten de, hipertansiyon, diyabet, ve hiperlipidemi gibi yaygın serebrovasküler

hastalık risk faktörlerinden çoğunun Alzheimer hastalığının gelişim riskini de büyük ölçüde arttırdığı bilinmektedir.

Kaynaklar

- Beenhakker MP, Huguenard JR: Neurons that fire together also conspire together: is normal sleep circuitry hijacked to generate epilepsy? *Neuron* 62:612, 2009.
- Brayne C: The elephant in the room—healthy brains in later life, epidemiology and public health, *Nat Rev Neurosci* 8:233, 2007.
- Canli T, Lesch KP: Long story short: the serotonin transporter in emotion regulation and social cognition, *Nat Neurosci* 10:1103, 2007.
- Cassidy J, Topol E: Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cholesterol, and misfolded proteins, *Lancet* 363:1139, 2004.
- Cirelli C: The genetic and molecular regulation of sleep: from fruit flies to humans, *Nat Rev Neurosci* 10:549, 2009.
- Cummings JL: Alzheimer's disease, *N Engl J Med* 351:56, 2004.
- de la Torre JC: Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma, and dialectics, *Lancet Neurol* 3:184, 2004.
- Golde TE: Alzheimer disease therapy: can the amyloid cascade be halted?, *J Clin Invest* 111:11, 2003.
- Iadecola C, Park L, Capone C: Threats to the mind: aging, amyloid, and hypertension, *Stroke* 40(3 Suppl):S40, 2009.
- Iadecola C: Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease, *Nat Rev Neurosci* 5:347–360, 2004.
- Jacob TC, Moss SJ, Jurd R: GABA(A) receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition, *Nat Rev Neurosci* 9:331, 2008.
- Kilduff TS, Lein ES, de la Iglesia H, et al: New developments in sleep research: molecular genetics, gene expression, and systems neurobiology, *J Neurosci* 28:11814, 2008.
- Krueger JM, Rector DM, Roy S, et al: Sleep as a fundamental property of neuronal assemblies, *Nat Rev Neurosci* 9:910, 2008.
- McCormick DA, Contreras D: On the cellular and network bases of epileptic seizures, *Annu Rev Physiol* 63:815, 2001.
- Ressler KJ, Mayberg HS: Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders: from the laboratory to the clinic, *Nat Neurosci* 10:1116, 2007.
- Seeman P: Glutamate and dopamine components in schizophrenia, *J Psychiatry Neurosci* 34:143, 2009.
- Selkoe DJ: Alzheimer disease: mechanistic understanding predicts novel therapies, *Ann Intern Med* 140:627, 2004.
- Smith EE, Greenberg SM: Beta-amyloid, blood vessels, and brain function 40:2601, 2009.
- Steinlein OK: Genetic mechanisms that underlie epilepsy, *Nat Rev Neurosci* 5:400–408, 2004.
- Tononi G, Cirelli C: Staying awake puts pressure on brain arousal systems, *J Clin Invest* 117:3648, 2007.
- Viswanathan A, Rocca WA, Tzourio C: Vascular risk factors and dementia: how to move forward? *Neurology* 72:368, 2009.
- Zacchigna S, Lambrechts D, Carmeliet P: Neurovascular signalling defects in neurodegeneration, *Nat Rev Neurosci* 9:169, 2008.

Otonom Sinir Sistemi ve Adrenal Medulla



Otonom sinir sistemi vücudun viseral işlevlerinin çoğunu denetleyen sinir sistemi bölümüdür. Bu sistem arteryel basınç, sindirim sisteminin hareketliliği ve salgılaması,

mesane boşalması, terleme, vücut sıcaklığı ve diğer birçok etkinliğin denetimine yardım eder ve bunlardan bazıları tümüyle, bazıları da kısmen otonom sinir sistemi tarafından denetlenir.

Otonom sinir sisteminin en çok dikkat çeken özelliklerinden biri, iç organlarla ilgili işlevleri hızlı ve güçlü bir şekilde değiştirebilmesidir. Örneğin, 3 ile 5 saniye içinde kalp atım hızını normalin iki katına çıkarabilir ve 10 ile 15 saniye içinde arteryel basıncı ikiye katlayabilir veya tersine 4 ile 5 saniye içinde bayılmaya neden olacak kadar arteryel basıncı düşürebilir. Terleme birkaç saniye içinde başlayabilir ve mesane yine birkaç saniye içinde istemsiz olarak boşalabilir.

Otonom Sinir Sisteminin Genel Organizasyonu

Otonom sinir sistemi başlıca *omurilik*, *beyin sapı* ve *hipotalamusta* yer alan merkezler tarafından etkinleştirilir. Aynı zamanda serebral korteks bölümleri, özellikle limbik korteks, sinyalleri daha alt merkezlere iletebilir ve bu yolla otonom denetimi etkiler.

Otonom sinir sistemi sıklıkla *viseral refleksler* yolu ile de etki gösterir. Bir başka deyişle, bir iç organdan bilinçdışı duysal sinyal otonom gangliyon, beyin sapına veya hipotalamusa ulaşır ve sonra *bilinçdışı refleks yanıtları* olarak, iç organların etkinliğini denetlemek için doğrudan iç organlara geri döner.

Eferent otonom sinyaller vücudun çeşitli organlarına *sempatik sinir sistemi* ve *parasempatik sinir sistemi* olarak adlandırılan iki temel alt bölümle aktarılır. Bu sistemlerin özellikleri ve işlevleri aşağıda ele alınacaktır.

Sempatik Sinir Sisteminin Fizyolojik Anatomisi

Şekil 60-1 periferik sinir sisteminin sempatik sinir sistemi bölümünün genel organizasyonunu göstermektedir. Şekilde özellikle (1) omurganın her iki tarafında uzanan *iki paravertebral sempatik gangliyon zincirinden biri*, (2) *iki prevertebral gangliyon (çölyak ve hipogastrik)* ve (3) gangliyonlardan çıkarak farklı iç organlara giden sinirler görülmektedir.

Sempatik sinirler, omurilikten spinal sinirlerle beraber T-1 ve L-2 segmentleri arasından çıkarlar ve buradan ilk önce *sempatik zincire* ve daha sonra sempatik sinirler tarafından uyarılan doku ve organlara geçerler.

Pregangliyonik ve Postgangliyonik

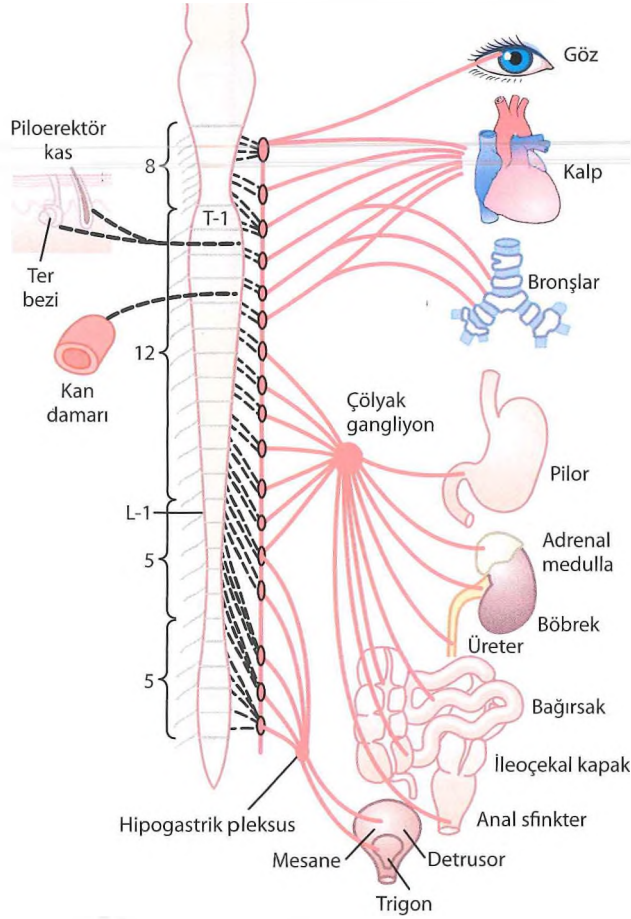
Sempatik Nöronlar

Sempatik sinirler iskelet kası motor sinirlerden şu özellikleriyle ayrılırlar: Omurilikten uyarılan dokuya kadar her sempatik yol, biri *pregangliyonik nöron*, diğeri de *postgangliyonik nöron* olmak üzere iki nörondan oluşur. Buna karşın, iskelet kasına ait motor yolda sadece bir tane nöron bulunur. Her pregangliyonik nöronun hücre gövdesi omuriliğin *intermed-yolateral boynuzunda* bulunur ve aksonu Şekil 60-2'de gösterildiği gibi omuriliğin *anteriyör ön kökünden* ilgili *spinal sinire* geçer.

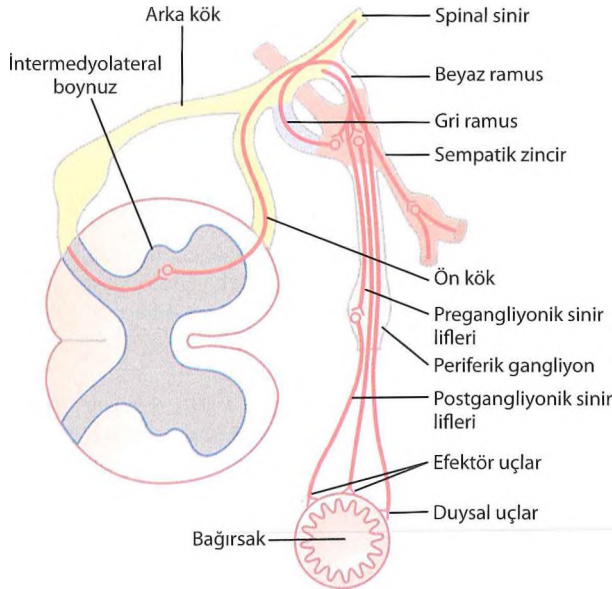
Spinal sinir, spinal kanalı terkettikten hemen sonra pregangliyonik sempatik lifler spinal sinirden ayrılır ve *beyaz ramus* boyunca *sempatik zincirin gangliyonlarından* birine ulaşır. Liflerin daha sonraki rotası ise şu üç yoldan biri olabilir: (1) İçine girdiği gangliyonda postgangliyonik sempatik nöronlarla sinaps yapabilir, (2) yukarı veya aşağı yönelerek zincirdeki diğer gangliyonlardan birinde sinaps yapabilir veya (3) zincir boyunca farklı uzaklıklarda ilerleyebilir ve daha sonra zincirden ayrılan *sempatik sinirlerden* biri ile seyrederek son olarak *periferik sempatik gangliyonda* sinaps yapabilir.

Postgangliyonik sempatik nöron, sempatik zincir gangliyonlarından birinden ya da periferik sempatik gangliyonların birinden başlar. Bu iki kaynağın hangisinden başlarsa başlasın postgangliyonik lifler farklı organlardaki hedeflerine doğru ilerler.

İskelet kaslarının sinirleri içinde sempatik sinir lifleri. Şekil 60-2'de gösterildiği gibi, omuriliğin bütün seviyelerinde postgangliyonik liflerin bir kısmı *gri ramuslar* boyunca sempatik zincirden spinal sinirlere geri dönerler. Bu sempatik liflerin tümü çok ince C-tipi liflerden oluşur ve



Şekil 60-1 Sempatik sinir sistemi. Siyah kesikli çizgiler gri ramuslar içinden geçerek kan damarlarına, ter bezlerine ve piloerektör kaslara dağılmak üzere spinal sinirlere giden postgangliyonik lifleri göstermektedir.



Şekil 60-2 Omurilik, sempatik zincir, spinal sinirler ve periferik sempatik sinirler arasındaki sinirsel bağlantılar.

iskelet kası sinirleri içinde tüm vücuda dağılır. Bunlar kan damarlarını, ter bezlerini ve kılların piloerektör kaslarını denetler. İskelet kası sinir liflerinin yaklaşık %8'inin sempatik liflerden oluşması bu liflerin öneminin büyüklüğüne işaret eder.

Sempatik Sinir Liflerinin Segmentler Halinde Dağılımı. Omuriliğin farklı segmentlerinden başlayan sempatik yollar, aynı segmentlerden çıkan somatik spinal sinir liflerinin vücutta dağıldıkları aynı bölgelere dağılmak zorunda değildir. Bunun yerine, omurilikten ayrılan sempatik liflerden T-1'den çıkanlar genellikle sempatik zinciri yukarı doğru geçerek başa, T-2'den çıkanlar boyuna, T-3, T-4, T-5 ve T-6'dan çıkanlar göğüze, T-7; T-8, T-9, T-10 ve T-11'den çıkanlar karına ve T-12, L-1 ile L-2'den çıkanlar bacaklara dağılırlar. Bu dağılım yaklaşık olarak böyledir; büyük oranda üstüste çakışmalar olur.

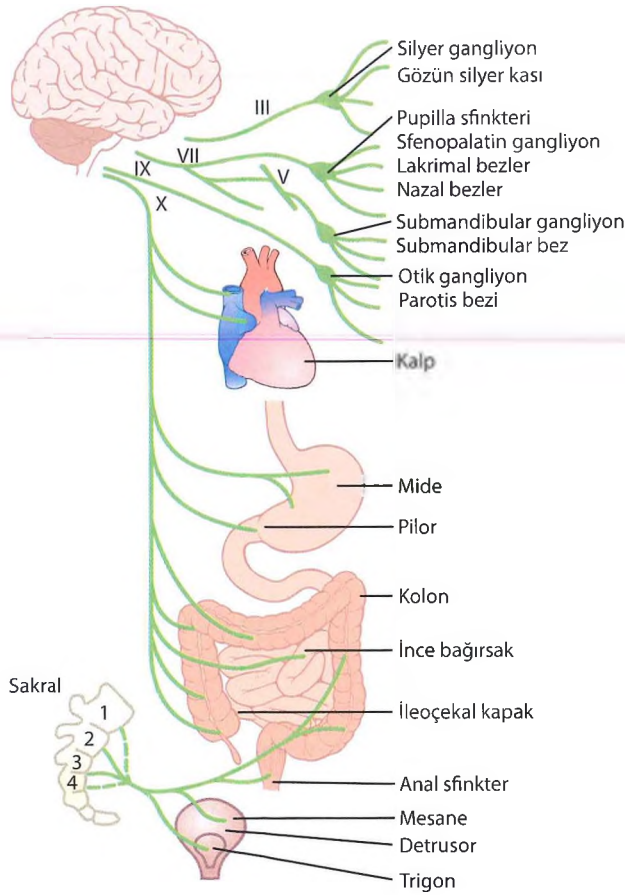
Sempatik sinirlerin organlara dağılımı kısmen embriyoda, her organın kaynaklandığı pozisyona göre belirlenir. Örneğin, kalp, sempatik zincirin boyun bölgesinden birçok sempatik sinir lifi alır; çünkü kalp, toraks içine translokasyondan önce boyun bölgesinden gelişir. Benzer şekilde, karın organları sempatik inervasyonlarının çoğunu alt torasik omurilik segmentlerinden alırlar; çünkü ilk (primitif) bağırsak büyük ölçüde bu bölgeden kaynaklanır.

Adrenal Medullalarda Sempatik Sinir Sonlanmalarının Özel Yapısı. Pregangliyonik sempatik sinir lifleri *sinaps yapmadan* omuriliğin intermedyolateral boynuzundaki hücrelerden çıkarak sempatik zincir ve splanknik sinirler yoluyla ilerleyip sonunda iki adrenal medullaya ulaşırlar. Bu lifler doğrudan adrenal medullada, dolaşıma *epinefrin* ve *norepinefrin* salgılayan değişime uğramış nöronal hücreler üzerinde sonlanır. Bu salgı hücreleri embriyolojik olarak sinir dokusundan gelişir ve kendileri de postgangliyonik nöronlardır. Gerçekten, bu salgı hücreleri gelişmesini tamamlamamış (rudimenter) sinir lifleri içerirler ve bu liflerin uçlarından adrenal hormonlar olan *epinefrin* ve *norepinefrin* salgılanır.

Parasempatik Sinir Sisteminin Fizyolojik Anatomisi

Parasempatik sinir sistemi Şekil 60-3'te gösterilmiştir. Şekilde de görüldüğü gibi, parasempatik lifler merkezi sinir sistemini III, VII, IX ve X. kranyal sinirler, ikinci ve üçüncü sakral spinal sinirler, nadiren de birinci ve dördüncü sakral sinirler üzerinden terk ederler. Tüm parasempatik sinir liflerinin yaklaşık yüzde 75'i *vagus siniri* (X. kranyal sinir) içinde seyrederken vücudun tüm göğüs ve karın bölgelerine dağılır. Bundan dolayı, bir fizyolog parasempatik sinir sisteminin söz ederken çoğu kez iki vagusu anımsar. Vagus sinirleri kalbe, akciğerlere, özofagusu, mideye, ince bağırsakların tümüne, kolonun proksimal yarısına, karaciğere, safra kesesine, pankreasa ve uterusun üst bölümlerine parasempatik sinirler yollar.

Üçüncü kranyal sinir içindeki parasempatik lifler pupillanın sfinkterine ve gözün silyer kasına gider. *Yedinci kranyal sinirden* gelen lifler gözyaşı bezine, nazal ve submandibü-



Şekil 60-3 Parasempatik sinir sistemi.

lar bezlere, dokuzuncu kranyal sinirden gelenler ise parotis bezine geçerler.

Sakral parasempatik lifler *pelvik sinirler* içinde toplanır. Bu sinirler medulla spinalisin her iki yanındaki sakral pleksusu S-2 ve S-3 kökleri düzeyinde terkederler ve bunların periferik lifleri inen kolona, rektuma, mesaneye ve üreterlerin alt bölümüne dağılırlar. Parasempatiklerin bu sakral grubu dış genital organları da inerve ederek ereksiyona neden olur.

Pregangliyonik ve Postgangliyonik Parasempatik Nöronlar. Parasempatik sistemde de aynen sempatik sistemde olduğu gibi, hem pregangliyonik hem de postgangliyonik nöronlar vardır. Fakat bazı kranyal parasempatik sinirler hariç, *pregangliyonik lifler* denetleyecekleri organa kadar kesintisiz bir şekilde giderler. Organ duvarında *postgangliyonik nöronlar* yer alır. Pregangliyonik lifler bu nöronlarla sinaps yapar, sonra bir milimetre ile birkaç santimetre arasında değişen kısa postgangliyonik lifler nöronlardan ayrılarak organ içinde dağılırlar. Parasempatik postgangliyonik nöronların iç organlardaki bu yerleşimi sempatik gangliyonlarınkinden

oldukça farklıdır; çünkü sempatik postgangliyonik nöronların hücre gövdelerinin hemen tamamı uyaracağı organ içerisinde değil, sempatik zincir gangliyonlarında, ya da karındaki diğer gangliyonlar içinde yer alırlar.

Sempatik ve Parasempatik İşlevin Temel Özellikleri

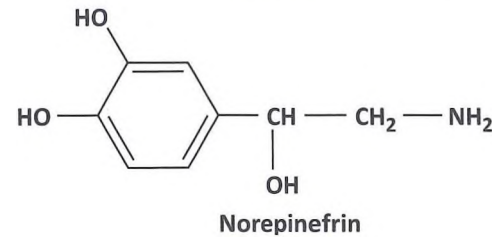
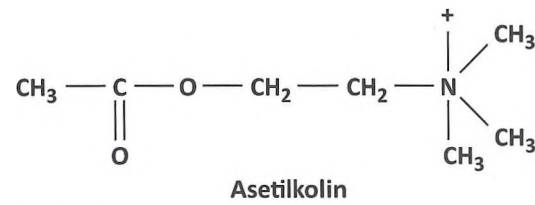
Kolinerjik ve Adrenerjik Lifler-Asetilkolin ya da Norepinefrin Salgılanması

Sempatik ve parasempatik sinir lifleri, iki sinaptik trans-miter maddesinden (*asetilkolin* veya *norepinefrin*) birini salgılar. Asetilkolin salgılayan liflere *kolinerjik*, norepinefrin salgılayan liflere *adrenerjik* denir. Bu kavram epinefrinden türemiştir; adrenal epinefrinin diğer adıdır.

Sempatik ve parasempatik sinir sisteminin her ikisinde de *bütün pregangliyonik nöronlar kolinerjiktir*. Bu nedenle, asetilkolin ya da asetilkolin benzeri maddeler gangliyonlara uygulandığında hem sempatik, hem de parasempatik postgangliyonik nöronları uyarır. *Parasempatik sistemin postgangliyonik nöronlarının tamamına yakın bir kısmı kolinerjiktir*. Diğer yandan, *postgangliyonik sempatik nöronların çoğu adrenerjiktir*, ancak bu tümü için doğru değildir. Çünkü ter bezleri, piloerektör kaslar ve bazı kan damarlarının postgangliyonik sempatik sinir lifleri kolinerjiktir.

Bu yüzden parasempatik sistemin sinir uçlarının tamamına yakını *asetilkolin*, sempatik sinir uçlarının çoğu *norepinefrin*, fakat birkaçı asetilkolin salgılar. Bu nörotransmitterler farklı organlar üzerinde kendilerine özgü sempatik ve parasempatik etkiler gösterirler. Bu nedenle, asetilkolin *parasempatik trans-miter* ve norepinefrin de *sempatik trans-miter* olarak adlandırılır.

Asetilkolin ve norepinefrin molekül yapıları aşağıdaki gibidir:



Postgangliyonik Sinir Sonlanmalarında Transmitter Salgılanması ve Uzaklaştırılmasının Mekanizması

Postgangliyonik Sinir Sonlanmalarından Asetilkolin ve Norepinefrin Salgılanması. Postgangliyonik otonom sinir uçlarının, özellikle parasempatik sinir uçlarının bir bölümü, iskelet kası nöromusküler kavşağı ile benzerlik gösterir; ancak çok daha küçüktür. Bununla birlikte, parasempatik sinir liflerinin birçoğu ve sempatik liflerin hemen hemen tamamı, inerve ettikleri organlardan geçerken efektör hücrelere sadece dokunurlar. Bazı durumlarda uyaracakları hücrelere komşu olan bağ dokusunda sonlanırlar. Bu aksonlar efektör hücrelerin üzerinden veya yanından geçtikleri yerlerde, genellikle *varikozite* adı verilen kese şeklinde genişlemeler oluşturur. Bu varikozitelerde asetilkolin ve norepinefrin transmitterlerinin sentezlendiği ve depolandığı veziküller bulunur. Aynı zamanda bu keseciklerde asetilkolin veya norepinefrin sentezi için gerekli enerjiyi sağlayan adenozin trifosfatın yapıldığı çok sayıda mitokondri vardır.

Bir aksiyon potansiyeli akson sonlanmasına kadar yayıldığı zaman, depolarizasyon süreci, lif zarının kalsiyum iyonlarına olan geçirgenliğini artırarak kalsiyumun sinir sonlanması veya sinir varikoziteleri içine difüzyonuna neden olur. Kalsiyum iyonları sinir sonlanmalarının veya varikozitelerin içeriklerini lif dışına boşaltmalarına neden olur. Böylece transmitter madde salgılanmış olur.

Asetilkolin Sentezi, Salgılanma Sonrası Yıkımı ve Etki Süresi. Asetilkolin kolinerjik sinir liflerinin uçlarında sentezlenir. Bu sentezin çoğu vezikül dışında aksoplazmada gerçekleşir. Daha sonra asetilkolin salgılanıncaya kadar, yüksek bir konsantrasyonda biriktirildiği veziküllerin içine taşınır. Bu sentezin temel kimyasal tepkimesi şöyledir:



Asetilkolin kolinerjik sinir uçlarından salgılandıktan sonra birkaç saniye süreyle sinir sinyal aktarım işlevi yerine getirilinceye kadar dokuda kalır; daha sonra yerel bağ dokusunda kollajen ve glikozaminoglikanlara bağlı olarak bulunan *asetilkolinesteraz* enzimi ile *asetat iyonu* ve *koline* parçalanır. Bu şekilde, asetilkolinin sinyal aktarım ve sonraki yıkım mekanizması, iskelet kası sinir lifleri nöromusküler kavşağında olduğu gibidir. Oluşan kolin, sinir uçlarına geri alınarak yeni asetilkolin sentezinde kullanılır.

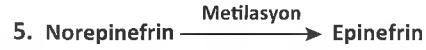
Norepinefrin Sentezi, Uzaklaştırılması ve Etki Süresi. Norepinefrin sentezi adrenerjik sinir liflerinin uçlarındaki aksoplazmada başlar; ancak veziküller içinde tamamlanır. Temel basamaklar şunlardır:

1. Tirozin $\xrightarrow{\text{Hidroksilasyon}}$ Dopa
2. Dopa $\xrightarrow{\text{Dekarboksilasyon}}$ Dopamin

3. Dopaminin vesiküllere taşınması



Adrenal medullada bu tepkime bir adım daha ilerleyerek, aşağıda görüldüğü gibi, norepinefrinin yüzde 80'inin epinefrine dönüşmesini sağlar:



Norepinefrin sinir uçlarından salgılandıktan sonra salgılanma bölgesinden üç yolla uzaklaştırılır: (1) Aktif transport ile adrenerjik sinir sonlanmasına gerialım. Salgılanan norepinefrinin yüzde 50 ile 80'i bu yolla uzaklaştırılır. (2) Sinir sonlanmasından çevredeki vücut sıvılarına ve oradan da kana geçiş. Kalan norepinefrinin büyük bir bölümü bu yolla uzaklaştırılır; ve (3) Küçük bir miktarın enzimlerle parçalanarak uzaklaştırılması. Bu enzimlerden biri sinir sonlanmalarında bulunan *monoamin oksidaz*, diğeri de bütün dokularda yaygın olarak bulunan *katekol-O-metil transferaz*dır.

Genellikle, doğrudan dokuya salgılanan norepinefrin sadece birkaç saniye aktif durumda kalır. Bu da norepinefrinin dokudan gerialımının ve difüzyon ile uzaklaştırılmasının hızlı olduğunu gösterir. Bununla birlikte, adrenal medulladan kana salgılanan norepinefrin ve epinefrin, bazı dokulara yayılıp katekol-O-metil transferaz ile parçalanıncaya kadar aktif halde kalır. Bu parçalanma başlıca karaciğerde olur. Bu nedenle, norepinefrin ve epinefrin kana salgılandığında 10 ile 30 saniye kadar çok etkindir; ancak etkinlikleri bir ile birkaç dakika içinde azalarak kaybolur.

Efektör Organlardaki Reseptörler

Otonom sinir uçlarından salgılanan asetilkolin, norepinefrin veya epinefrin, efektör organı uyarmak için önce efektör hücrelerde özgül *reseptörlere* bağlanmak zorundadır. Reseptör, hücre zarının dış yüzündedir ve prostetik bir grup olarak, hücre zarını enine ve tümüyle kateden bir protein molekülüne bağlanır. Transmitter madde, reseptöre bağlandığında bu durum protein molekülünde üç boyutlu yapı değişikliğine yol açar. Değişime uğrayan protein molekülü sıklıkla (1) hücre zarının geçirgenliğinde bir veya birden fazla iyonla karşı değişiklik sağlayarak veya (2) reseptör proteininin hücre içine bakan diğer ucuna bağlı bir enzimi etkinleştirerek veya etkisizleştirerek hücreyi uyarır ya da baskılar.

Zar Geçirgenliği Değişimiyle Efektör Hücrenin Uyarılması veya Baskılanması. Reseptör proteini hücre zarının integral bir parçası olduğundan, reseptör proteinlerinin yapısal değişikliği protein molekül-leri içindeki açıklıklardan oluşan *iyon kanallarını açar veya kapatır*. Böylece, hücre zarının çeşitli iyonlara karşı geçirgenliği değişmiş olur. Örneğin, sodyum ve/veya kalsiyum iyon kanalları sık sık açılır ve ilgili iyonların hücre içine hızla girmesini sağlayarak genellikle hücre zarının depolarizasyonuna ve hücrenin *uyarılmasına*

neden olur. Başka bir durumda potasyum kanalları açılır, potasyum iyonlarının hücre dışına çıkması sonrası hücre *inhibe* olur. Çünkü elektropozitif potasyum iyonlarının hücre dışına çıkması, hücre içinin negatifliğini artırır (hiperpolarizasyon). Ayrıca bazı hücrelerde değişen hücre içi iyon ortamı hücre içi bir etkiye neden olur, örneğin hücre içi kalsiyumun doğrudan etkisiyle düz kas kasılması teşvik edilir.

Hücreiçi "İkinci Haberci" Enzimlerinin Değişimi Aracılı Reseptör Etkisi. Reseptör işlevi için diğer bir yol, hücreiçi bir enzimi (veya hücreiçi başka bir kimyasal) etkinleştirmek veya etkisizleştirmektir. Enzim çok kere reseptörün hücre içine bakan ucundaki bir reseptör proteinine bağlıdır. Örneğin, epinefrin hücrenin dışında bulunan reseptörüne bağlanması, hücre içindeki *adenil siklaz* enziminin etkinliğini artırır ve bu daha sonra *siklik adenozin monofosfat* (cAMP) oluşumunu sağlar. Birçok farklı hücreiçi etkinlik cAMP tarafından başlatılabilir; kesin etkinin nasıl olacağı efektör hücrenin kimyasal mekanizmasına bağlıdır.

Böylece, bir otonom transmitter maddenin nasıl bazı organlarda baskılamaya, diğerlerinde ise uyarmaya neden olduğu kolayca anlaşılmaktadır. Bu, genellikle hücre zarındaki reseptör proteinin yapısı ve reseptöre bağlanmasının bu proteinin şekilsel durumuna olan etkisi ile belirlenir. Sonuçta, her bir organda oluşan etki diğerlerinden tümüyle farklıdır.

Başlıca İki Tip Asetilkolin Reseptörü Vardır- Muskarinik ve Nikotinik Reseptörler

Asetilkolin iki tip *reseptörü* etkinleştirir. Bunlar *muskarinik* ve *nikotinik* reseptörlerdir. Bu adların verilmesinin nedeni, bir cins zehirli mantardan elde edilen bir zehir olan muskarinin sadece muskarinik reseptörleri etkinleştirmesi ve nikotinik reseptörleri etkinleştirmemesi; buna karşılık nikotinin sadece nikotinik reseptörleri etkinleştirmesidir. Asetilkolin ise her iki reseptörü de etkinleştirmektedir.

Muskarinik reseptörler, parasempatik sinir sisteminin postgangliyonik nöronları tarafından uyarılan bütün efektör hücrelerde bulunduğu gibi, sempatik sistemin postgangliyonik kolinerjik nöronlarının uyardığı hücrelerde de bulunur.

Nikotinik reseptörler hem sempatik, hem de parasempatik sistemlerin pregangliyonik ve postgangliyonik nöronları arasındaki sinapslarda bulunur. (Bu reseptörler ayrıca birçok otonom olmayan sinir sonlanmalarında yer alır. Örneğin, nöromusküler kavşaktaki iskelet kası liflerinin zarlarında [Bölüm 7'de tartışılmıştır] bulunur.)

Bu iki tip reseptörün anlaşılması özellikle önemlidir; çünkü bu iki tip reseptörden birini veya diğerini uyararak veya baskılamak için spesifik ilaçlar tıpta sıklıkla kullanılmaktadır.

Adrenerjik Reseptörler-Alfa ve Beta Reseptörler

Adrenerjik reseptörler, *alfa* reseptörler ve *beta* reseptörler olmak üzere iki çeşittir. Beta reseptörler β_1 , β_2 ve β_3 reseptörler olarak ayrılmaktadır; çünkü belirli

kimyasallar sadece bazı beta reseptörleri etkilemektedir. Ayrıca, alfa reseptörleri de α_1 ve α_2 reseptörler olmak üzere iki çeşittir.

Adrenal medulla tarafından kana salgılanan norepinefrin ve epinefrin, alfa ve beta reseptörlerini uyarma açısından bazı farklılıklar gösterir. Norepinefrin özellikle alfa reseptörleri uyarırken, beta reseptörlerini çok zayıf bir şekilde uyarır. Diğer taraftan, epinefrin her iki tip reseptörü yaklaşık eşit düzeyde uyarmaktadır. Bu nedenle, norepinefrin ve epinefrinin farklı efektör organlardaki göreceli etkileri, organda bulunan reseptörlerin tipine bağlıdır. Eğer bunların tümü beta reseptörü ise, epinefrin daha etkin bir uyarıcı olacaktır.

Tablo 60-1'de sempatiklerle denetlenen bazı sistem ve organlarda alfa ve beta reseptörlerin dağılımı verilmiştir. Bazı alfa işlevleri uyarıcı olurken, diğerlerinin baskılayıcı olduğuna dikkat ediniz. Bunun gibi, bazı beta işlevleri uyarıcı ve diğerleri de baskılayıcıdır. Demek ki alfa ve beta reseptörlerinin uyarma ve baskılamayla zorunlu bir ilişkisi yoktur; fakat bu durum tamamen belli bir efektör organdaki reseptörlere hormonların afinitesiyle ilişkilidir.

Kimyasal olarak epinefrin ve norepinefrine benzeyen sentetik bir hormon olan *izopropil norepinefrin*, beta reseptörler üzerinde son derece güçlü bir etki gösterirken, alfa reseptörlere karşı etkisizdir.

Sempatik ve Parasempatik Uyarımın Uyarıcı ve Baskılayıcı Etkisi

Tablo 60-2'de parasempatik ve sempatik sinirlerin uyarımının vücudun farklı viseral organlarının işlevleri üzerine etkileri listelenmiştir. Bu tabloya göre, *sempatik uyarımın bazı organlarda uyarıcı, diğerlerinde ise baskılayıcı etkili olduğu görülmektedir. Aynı şekilde parasempatik uyarım da bazı organlarda uyarma, diğerlerinde baskılama yapar.* Ayrıca sempatik uyarım bazı organlarda uyarılamaya yol açarken, parasempatik uyarım baskılama yapar; bu da iki sistemin bazen birbirine zıt çalıştıklarını göstermektedir.

Tablo 60-1 Adrenerjik Reseptörler ve Fonksiyonları.

Alfa Reseptör	Beta Reseptör
Vazokonstriksiyon	Vazodilatasyon (β_2)
İrisin dilatasyonu	Kalbin hızlanması (β_1)
Bağırsakta gevşeme	Kalp kasında güç artışı (β_1)
Bağırsak sfinkterinin kasılması	Bağırsakta gevşeme (β_2) Uterusun gevşemesi (β_2)
Pilomotor kasılma	Bronkodilatasyon (β_2)
Mesane sfinkterinin kasılması	Kalori oluşumu (β_2)
Nörotransmitter serbestlenmesinin baskılanması (α_2)	Glikojenoliz (β_2) Lipoliz (β_1) Mesane duvarının gevşemesi (β_2) Isı oluşumu (β_3)

Tablo 60-2 Vücudun Çeşitli Organları Üzerine Otonom Etkiler.

Organ	Sempatik Uyarılmanın Etkisi	Parasempatik Uyarılmanın Etkisi
Göz		
Pupilla	Dilatasyon	Konstriksiyon
Silyer kas	Hafif gevşeme (uzak görmede)	Konstriksiyon (yakın görmede)
Bezler	Vazokonstriksiyon ve az miktarda sekresyon	Bol sekresyon uyarımı (enzim salgılayan bezlerden birçok enzim içerecek biçimde)
Nazal		
Gözyaşı		
Parotis		
Submandibül		
Mide		
Pankreas		
Ter bezleri	Bol terleme (kolinerjik)	Avuç içinde terleme
Apokrin bezler	Koyu, kokulu sekresyon	Etkisiz
Kan damarları	Çoğunlukla konstriksiyon	Çoğunlukla az etkili veya etkisiz
Kalp		
Kas	Hızda artma Kasılma kuvvetinde artma	Hızda azalma Kasılma kuvvetinde azalma (özellikle atriyumlarda)
Koroneler	Dilatasyon (β_2); konstriksiyon (α)	Dilatasyon
Akciğerler		
Bronşlar	Dilatasyon	Konstriksiyon
Kan damarları	Hafif konstriksiyon	? Dilatasyon
Bağırsak		
Lümen	Peristaltizm ve tonusta azalma	Peristaltizm ve tonusta artma
Sfinkter	Tonusta artma (çoğunlukla)	Gevşeme (çoğunlukla)
Karaciğer	Glikoz serbestlemesi	Az miktarda glikojen sentezi
Safra kesesi ve safra yolları	Gevşeme	Kasılma
Böbrek	İdrar çıkışında azalma ve renin salgısında artma	Etkisiz
Mesane		
Detrusör	Gevşeme (hafif)	Kasılma
Trigon	Kasılma	Gevşeme
Penis	Ejakülasyon	Ereksiyon
Sistemik arteriyoller		
Karın içi organlar	Konstriksiyon	Etkisiz
Kas	Konstriksiyon (adrenerjik α) Dilatasyon (adrenerjik β_2) Dilatasyon (kolinerjik)	Etkisiz
Deri	Konstriksiyon	Etkisiz
Kan		
Koagülasyon	Artma	Etkisiz
Glikoz	Artma	Etkisiz
Lipitler	Artma	Etkisiz
Bazal metabolizma	%100'e kadar artma	Etkisiz
Adrenal medulla sekresyonu	Artma	Etkisiz
Mental aktivite	Artma	Etkisiz
Piloerektör kaslar	Kasılma	Etkisiz
İskelet kası	Glikojenolizde artma Kuvvet artışı	Etkisiz
Yağ hücreleri	Lipoliz	Etkisiz

dir. Fakat, birçok organ iki sistemden biri tarafından baskın olarak denetlenir.

Belirli bir organda sempatik veya parasempatik uyarımın uyarı mı yoksa baskılama mı yapacağını açıklayan bir genelleme yoktur. Bu nedenle, sempatik ve parasempatik işlevi anlamak için Tablo 60-2'de görüldüğü gibi, bu iki sinir sisteminin her organdaki farklı işlevlerinin tümünü öğrenmek gerekmektedir. Bu işlevlerden bazılarının aşağıda olduğu gibi daha ayrıntılı biçimde açıklanmaya gereksinimi vardır.

Sempatik ve Parasempatik Uyarımın Bazı Belli Organlara Etkisi

Gözler. Gözün iki işlevi otonom sinir sistemi tarafından denetlenir. Bunlar (1) pupilla açıklığı ve (2) merceğin odaklanmasıdır.

Sempatik uyarı *irisin meridyonal liflerini kasarak pupillayı genişletirken*, parasempatik uyarı *irisin sirküler kaslarını kasarak pupillayı daraltır*.

Bölüm 51'de açıklandığı gibi, pupillayı denetleyen parasempatikler, göze fazla ışık geldiği zaman refleks olarak uyarılırlar. Bu refleks, pupilla açıklığını küçültür ve retinaya düşen ışık miktarını azaltır. Diğer taraftan, heyecan durumunda sempatikler uyarılır ve böylece pupilla açıklığı büyür.

Merceğin odaklanması, hemen tümüyle parasempatik sinir sistemi tarafından denetlenir. Mercek normalde radyal ligamentlerinin içsel (intrensek) elastik gerimi ile yassı durumda tutulur. Parasempatik uyarı, mercek radyal ligamentlerini dıştan halka şeklinde çevreleyen ve düz kas liflerinden oluşan *silyer kası* kasar. Bu kasılma ligamentin gerimini düşürür ve merceğin daha dışbükey (konveks) olmasını sağlar. Bu, gözün yakındaki nesnelere odaklanmasına neden olur. Odaklanma mekanizması Bölüm 49 ve 51'de gözün işlevleri ile ilgili olarak tartışılmıştır.

Vücuttaki Bezler. *Nazal, lakrimal, tükürük* ve birçok *sindirim sistemi bezleri* parasempatik sinir sistemi tarafından şiddetli uyarıldığında, genellikle bol miktarda sulu bir salgı yaparlar. Sindirim kanalı bezlerinden kanalın yukarı bölümündekiler (özellikle ağız ve midede bulunanlar) parasempatikler tarafından çok güçlü uyarılır. İnce ve kalın bağırsaktaki bezler öncelikle ince bağırsaktaki yerel etkenler ve *intestinal enterik sinir sistemi* ile, çok daha zayıf olarak da otonom sinirler ile denetlenir.

Sempatik uyarı, sindirim kanalındaki salgı hücrelerinin çoğuna doğrudan etki ederek yüksek oranda enzim ve mukus içeren derişik bir salgının oluşmasını sağlar. Ayrıca sempatik uyarı, salgı bezlerini besleyen kan damarlarının daralmasına yol açar ve bu yolla bazen bezlerin salgı hızını azaltır.

Sempatik sinirlerin uyarımı *ter bezlerinin* çok miktarda ter salgılamasına neden olurken, parasempatik sinirlerin uyarımı hiçbir etki yapmaz. Diğer yandan, ter bezlerine giden sempatik liflerin çoğu *kolinerjiktir* (avuç içi ve ayak tabanına giden çok az miktardaki adrenerjik lifler hariç); oysa diğer sempatik liflerin tamamına yakını adrenerjiktir. Ayrıca, ter bezleri temel olarak hipotalamusta parasempatik merkezler olarak kabul edilen merkezler tarafından uyarılır. Böylece terleme her ne kadar anatomik olarak sempatik sinir sistemi ile dağılan sinir lifleri ile denetleniyorsa da, parasempatik bir işlev olarak kabul edilebilir.

Koltuk altı *apokrin bezleri* sempatik uyarı sonucu koyu ve kokulu bir salgı yapar; ancak parasempatik uyarıya yanıt vermez. Bu salgı kayganlaştırıcı bir işlev göstererek omuz eklemine altında iç yüzeylerin kayma hareketlerini kolaylaştırır. Apokrin bezler, embriyolojik olarak ter bezleri ile yakın ilişkili olmalarına karşın, kolinerjik liflerden daha çok adrenerjik lifler ile ve merkezi sinir sisteminin parasempatik merkezlerinden çok, sempatik merkezleri ile denetlenir.

Gastrointestinal Sistemin İntramural Sinir Pleksusu. Gastrointestinal sistem, *intramural pleksus* veya *intestinal enterik sinir sistemi* olarak bilinen kendi intrinsik sinir sistemine sahiptir. Bununla beraber, beyinden kaynaklanan hem parasempatik hem de sempatik uyarı, özellikle intramural pleksustaki özgül etkileri artırarak veya azaltarak sindirim yollarının etkinliğini değiştirebilir. Parasempatik uyarı, genellikle itici kasılmayı (peristaltizmi) artırarak ve sfinkterleri gevşeterek sindirim kanalındaki içeriğin kanal boyunca hızlı bir şekilde ilerlemesini sağlar. Bu ilerletici etki daha önce tanımlandığı gibi sindirim yollarındaki birçok bezin salgılama hızının eşzamanlı artışıyla birlikte gider.

Sindirim sisteminin normal işlevi sempatik uyarıya fazla bağımlı değildir. Bununla beraber, güçlü sempatik uyarı peristaltizmi baskılar ve sfinkterlerin tonusunu artırır. Net sonuç besinlerin kanal boyunca ilerlemesinin büyük ölçüde yavaşlaması ve bazen de kabızlığa neden olacak kadar sekresyonun azalmasıdır.

Kalp. Sempatik uyarı genellikle kalbin tüm etkinliğini artırır. Bu hem kalp frekansının, hem de kalp kasılma kuvvetinin artışıyla birlikte seyreder.

Parasempatik uyarı genelde zıt etki yapar (kalp hızı ve kalp kasılma kuvveti azalır). Bu etkileri başka bir şekilde ifade etmek gerekirse, ağır egzersizde sempatik uyarı kalbin pompa etkinliğini artırırken, parasempatik uyarı azaltır. Parasempatik uyarı, kalbin yorucu etkinlikler arasında dinlenme seviyesine dönüşünü sağlar.

Sistemik Kan Damarları. Sistemik kan damarlarının çoğunluğu, özellikle abdominal organların ve ekstremitelerin deri damarları, sempatik uyarı ile daralır. Parasempatik uyarı, yüzün kızaran bölgeleri gibi sınırlı bölgelerdeki damarların genişlemesi hariç, kan damarlarının çoğuna neredeyse hiç etki yapmamaktadır. Bazı koşullarda sempatiklerin beta işlevi, normal sempatik vasküler daralma yerine, vasküler genişlemeye yol açar; ancak bu genellikle çoğu kan damarlarında beta etkinliklere baskın olan sempatik alfa vazokonstriktör etkilerin bazı ilaçlarla engellenmesi dışında nadiren görülür.

Sempatik ve Parasempatik Uyarımın Arteriyel Basınca Etkisi. Arteriyel basınç iki faktör tarafından belirlenir. Bunlar; kanın kalp tarafından ileriye doğru fırlatılması ve damarlar boyunca kanın akışına karşı gelişen periferik dirençtir. Sempatik uyarı hem kalbin kanı fırlatma gücünü, hem de kan akımına karşı periferik direnci artırarak arteriyel basınçta belirgin *akut* bir artışa neden olur. Ancak, sempatikler aynı anda böbreklerin tuz ve su tutulmasını uyardıkları sürece, kan basıncı üzerine uzun süreli etkileri oldukça azdır.

Diğer taraftan, vagal sinir yoluyla orta derecede parasempatik uyarı kalbin pompalama gücünü azaltırken, periferik direnç üzerine hemen hemen hiçbir etkisi olmaz. Bundan dolayı vagal sinir uyarımının olağan etkisi kan basıncını hafif derecede düşürmek şeklindedir. Ancak *çok güçlü vagal parasempatik* uyarı kalbi neredeyse durdurabilir veya bazen gerçekten birkaç saniye durdurabilir ve arteryel basıncı tamamen veya büyük oranda düşürebilir.

Sempatik ve Parasempatik Uyarının Vücutun Diğer İşlevlerine Etkisi. Sempatik ve parasempatik denetim sistemleri önemli olmaları nedeniyle, burada ayrıntılarıyla ele alınmayan birçok vücut işlevine denetim etkisi, kitabın değişik yerlerinde yeniden tartışılmıştır. Genellikle karaciğer, safra yolları, safra kesesi, üreter, mesane ve bronşlar gibi endodermal yapıların çoğu sempatik uyarı ile baskılanırken, parasempatik uyarı ile uyarılır. Sempatik uyarının metabolik etkileri de vardır: Karaciğerden glikozun serbestlenmesini sağlar, kan glikoz konsantrasyonunu artırır, karaciğer ve kasta glikojenolizi, kas kuvvetini, bazal metabolik hızı ve mental etkinliği artırır. Son olarak, Bölüm 80 ve 81'de açıklandığı gibi, sempatik ve parasempatikler erkek ve dişi cinsel davranışlarının yerine getirilmesi ile de ilişkilidir.

Adrenal Medullanın İşlevi

Adrenal medullaya giden sempatik sinirlerin uyarımı büyük miktarda epinefrin ve norepinefrinin kana salınmasına neden olur ve bu iki hormon kan yoluyla vücutun bütün dokularına taşınır. Ortalama olarak salgının %80 kadarı epinefrin, %20 kadarı da norepinefrindir. Bununla beraber, bu oran farklı fizyolojik koşullarda önemli ölçüde değişir.

Dolaşımdaki epinefrin ve norepinefrinin farklı organlardaki etkisi, doğrudan sempatik uyarım etkisinin neredeyse aynıdır; ancak hormonların kandan uzaklaştırılmaları yavaş olduğundan (2-4 dakikalık sürenin üzerinde) *etkileri 5-10 kat daha uzun sürer*.

Dolaşımdaki norepinefrin, vücutun kan damarlarının çoğunda daralmaya neden olur. Ayrıca kalp etkinliğini artırır, sindirim yollarında baskılanmaya ve gözlerde pupillaların genişlemesine yol açar.

Epinefrinin etkisi hemen hemen norepinefrinin etkisi ile aynıdır, ancak etki şekli bazı farklılıklar gösterir. İlk olarak, epinefrin beta reseptörlerini daha güçlü uyardığından kalple ilgili uyarım üzerine, norepinefrinden daha büyük bir etkiye sahiptir. İkinci olarak, norepinefrinin kastaki kan damarlarında yaptığı güçlü daralmaya oranla, epinefrin çok daha az bir daralma yapar. Kastaki kan damarları bütün vücut damarları içerisinde büyük bir bölüm oluşturduğundan, norepinefrinin toplam perifer direncini artırarak kan basıncını yükseltmesi, özel bir öneme sahiptir. Buna karşın, kalp debisini daha fazla artıran epinefrin, arteryel basınç artışı üzerine etkisi daha küçük boyutludur.

Epinefrin ve norepinefrin etkileri arasındaki üçüncü bir fark, doku metabolizması üzerindeki etkileriyle ilgilidir. Epinefrin, norepinefrine göre 5-10 kat daha büyük bir metabolik etkiye sahiptir. Gerçekten, adrenal medulladan salgılanan epinefrin, bütün vücutun metabolik hızını normalin %100'ü kadar artırabilir ve bu yolla bütün vücutun etkinliği ve uyarılabilirliğini yükseltir. Epinefrin diğer metabolik etkinlikleri de artırır. Örneğin, kas ve karaciğerdeki glikojenolizi ve kana glikoz serbestlenmesini hızlandırır.

Özet olarak, adrenal medullanın uyarımı, tüm vücutta doğrudan sempatik uyarımla hemen hemen aynı etkileri gösteren hormonların salınmasına neden olur. Tek fark, adrenal medulla uyarımında, bu etkilerin uyarım sona erdikten sonra 2-4 dakika gibi bir süre devam etmesidir.

Sempatik Sinir Sistemi İşlevinde Adrenal Medulla'nın Önemi. Çeşitli organlar sempatik sinirlerle doğrudan uyarıldığında, hemen her zaman aynı anda adrenal medulladan da epinefrin ve norepinefrin salıverilir. Böylece, organlar doğrudan sempatik sinirlerle ve dolaylı olarak adrenal medulla hormonları ile olmak üzere eşzamanlı olarak iki yoldan uyarılmış olur. Bu iki yönlü uyarı birbirini destekler ve genellikle birbirinin yerini tutabilir. Örneğin, farklı vücut organlarına giden doğrudan sempatik yolların kesilmesi, bu organların uyarımlarını tamamen ortadan kaldırmaz. Çünkü kan dolaşımına hala norepinefrin ve epinefrin salıverilmektedir ve bunlar organları dolaylı olarak uyarırlar. Aynı şekilde, her iki adrenal medullanın çıkarılması genellikle, sempatik sinir sisteminin çalışması üzerine az ve önemsiz bir etkiye sahiptir; çünkü doğrudan sempatik yollar hemen hemen gerekli bütün işlevleri yerine getirebilmektedir. Böylece, sempatik uyarımın ikili mekanizması, birinin kaybında diğerinin onun yerini tuttuğu bir güvenlik etkeni oluşturur.

Adrenal medullanın bir başka önemi de, doğrudan sempatik liflerle inerve edilmeyen vücut yapılarının epinefrin ve norepinefrin tarafından uyarabilmesidir. Örneğin, vücuttaki tüm hücrelerin ancak çok küçük bir bölümünün doğrudan sempatik liflerle inerve edilmiş olmasına karşın, bu hormonların özellikle de epinefrinin etkisiyle vücuttaki her hücrenin metabolik hızı artar.

Uyaran Sıklığının Sempatik ve Parasempatik Etki Derecesiyle İlişkisi

Otonom sinir sistemi ve somatik sinir sistemi arasındaki özel bir farklılık da otonom efektörlerin tam etkinliği için düşük bir uyaran frekansının yeterli olmasıdır. Genel olarak, her birkaç saniyede sadece bir sinir uyarımı, normal sempatik ve parasempatik etkiyi devam ettirmek için yeterlidir. Bu sinir liflerinin saniyede 10-20 deşarj yapmaları tam bir etkinlik durumuna neden olur. Buna karşılık, somatik sinir sisteminin tam etkinliği için saniyede 50-500 veya daha fazla uyarım gereklidir.

Sempatik ve Parasempatik "Tonus"

Sempatik ve parasempatik sistemler devamlı etkin durumdadır ve bu varolan temel etkinlik düzeyleri sırasıyla *sempatik tonus* ve *parasempatik tonus* olarak bilinir.

Tonusun önemi, *bir sinir sisteminin uyarılan organın aktivitesini hem artırabilmesine hem de azaltabilmesine olanak sağlamasıdır*. Örneğin, sempatik tonus, normal olarak hemen hemen tüm sistemik arteriyollerin çaplarını, en yüksek çapın yaklaşık yarısına kadar daralmış durumda tutar. Sempatik uyarı dozunun artışıyla bu damarlar daha fazla daralabilir. Diğer taraftan, normal tonusun azalmasıyla damarlar genişleyebilir. Eğer arka planda sürekli bir sempatik tonus bulunmasaydı, sempatik sistem yalnızca vazokonstriksiyon yapabilir; asla vazodilatasyon yapamazdı.

Bir başka ilginç tonus örneği de, sindirim yollarındaki parasempatiklerin "tonusu"dur. Cerrahi olarak vagus sinirlerinin kesilmesiyle bağırsakların büyük bölümünün parasempatik inervasyonunun kaldırılması, ciddi ve uzun süreli mide ve bağırsak "atoni"sine neden olabilir. Atoni, gastrointestinal sistemde normal ilerletici hareketin çoğunu engelleyerek ciddi ve uzun süreli kabızlığa yol açar. Bu da gastrointestinal sistemde normal koşullarda parasempatik tonusun gerekliliğini göstermektedir. Bu tonus beyin tarafından azaltılabilir veya artırılabilir. Bu yolla, sindirim yollarının hareketliliği engellenebilir veya etkinleştirilebilir.

Adrenal Medulla Tarafından Belirli Bir Düzeyde Sürekli Salgılanan Epinefrin ve Norepinefrinin Neden Olduğu Tonus. Adrenal medulladan normal dinlenme durumunda salgılanma hızı, epinefrin için yaklaşık 0,2 µg/kg/dak ve norepinefrin için yaklaşık 0,05 µg/kg/dak kadardır. Bu miktarlar önemlidir; çünkü kardiyovasküler sisteme doğrudan giden tüm sempatik yollar kesilse bile, bu miktarlar kan basıncını hemen hemen normal düzeyde tutmaya yeterlidir. Bu nedenle, sempatik sinir sisteminin tonusunun, doğrudan sempatik uyarıya ek olarak, epinefrin ve norepinefrinin temel düzeyde salgılanmasına da bağlı olduğu açıkça görülmektedir.

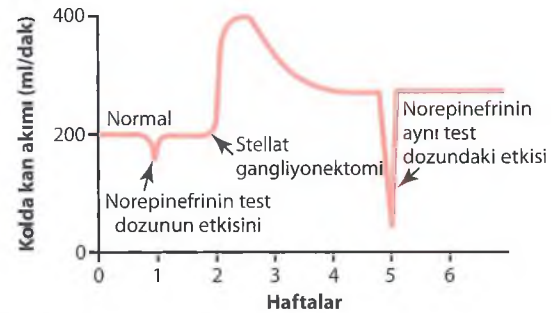
Denervasyon Sonrası Sempatik ve Parasempatik Tonus Kaybının Etkisi. Bir sempatik veya parasempatik sinir kesildikten hemen sonra, inerve ettiği organ sempatik veya parasempatik tonusunu kaybeder. Örneğin, kan damarlarının sempatik sinirlerinin kesilmesi 5-30 saniye içinde en büyüğe yakın bir vazodilatasyona neden olur. Bununla beraber, dakika, saat, gün ya da haftalar içinde damarların düz kaslarının *intrinsek tonusu* artar. Bir başka deyişle, düz kas kasılma kuvvetindeki artışa bağlı olan tonus artışı sempatik uyarıya bağlı değil, düz kas liflerindeki kimyasal uyumlara bağlıdır. Bu intrinsek tonus sayesinde, neredeyse normal bir vazokonstriksiyon yeniden sağlanır.

Sempatik ve parasempatik tonus kaybolduğu zaman efektör organların çoğunda genellikle aynı olaylar gözlenir. Yani, kısa zamanda intrinsek dengeleme gelişerek, organ işlevi hemen hemen normal başlangıç düzeyine geri döner. Bununla beraber, parasempatik sistemdeki kompensasyon bazen aylar sürebilir. Örneğin, kardiyak vagotomiden sonra kalbin parasempatik tonus kaybında köpekte kalp hızı dakikada 160'a kadar yükselir ve 6 ay sonra bile kısmen yüksek kalır.

Denervasyon Sonrası Sempatik ve Parasempatik Organların Denervasyon Aşırı Duyarlılığı

Sempatik veya parasempatik sinirin kesilmesinden bir hafta kadar sonra, inerve edilen organ enjekte edilen norepinefrin veya asetilkoline giderek daha duyarlı duruma gelir. Bu etki, Şekil 60-4'de gösterilmiştir. Sempatiklerin kesilmesinden önce, ön kol kan akımı yaklaşık 200 ml/dak. kadardır ve norepinefrin test dozu kan akımında ancak bir dakika kadar devam eden hafif bir azalma yapar. Daha sonra, stellat gangliyonektomi sonrası normal sempatik tonus kaybolur. İlk olarak, kan akımı damar tonusunun kalkmasından dolayı belirgin olarak artar. Ancak, günler ya da haftalar sonra damar kas yapısının intrinsek tonusu giderek artar; böylece sempatik tonus kaybı büyük oranda dengelenir. Daha sonra norepinefrin tekrar test dozunda verildiğinde, kan akımı daha öncekinden çok daha fazla düşer. Bu da kan damarlarının norepinefrine karşı eskisine oranla 2-4 kat daha duyarlı hale geldiğini göstermektedir. Bu ilginç durum, *denervasyon aşırı duyarlılığı* olarak bilinir. Hem sempatik, hem de parasempatik organlarda görülen bu ilginç durum bazı organlarda diğerlerinden daha belirgindir ve yanıtlar on katına çıkacak kadar artabilir.

Denervasyon Aşırı Duyarlılığının Mekanizması. Denervasyon aşırı duyarlılığının nedeni ancak kısmen bilinmektedir. Sinapslarda norepinefrin veya asetilkolin serbestlenmemesi durumunda, efektör hücrelerin postsinaptik zarlarındaki reseptörlerin sayısının artması (bazen birkaç kat) nedenlerden birisidir. Bu süreç, reseptörlerin çoğaltıcı düzenlemesi (up-regulation) olarak adlandırılır. Böylece, hormonun belirli bir dozu dolaşıma enjekte edildiğinde efektörün cevabı çok büyük oranda artar.



Şekil 60-4 Sempatiktominin kol kan akımına etkisi ve norepinefrinin bir test dozunun sempatiktomiden önce ve sonraki etkileri ile vasküler yapının norepinefrine karşı *aşırı duyarlılığı* görülmektedir.

Otonom Refleksler

Vücudun iç organlarla ilgili işlevlerinin çoğu *otonom refleksler* yoluyla düzenlenir. Bu reflekslerin işlevleri, organ sistemlerinin işlevi ile ilişkili olarak kitabın farklı konularında tartışılmaktadır. Önemlerini belirtmek açısından birkaçına burada kısaca değinelim.

Kalp Damar Sistemiyle İlgili Otonom Refleksler. Kalp damar sistemdeki birçok refleks, özellikle arteriyel kan basıncının ve kalp hızının denetimine yardımcı olur. Bunlardan biri olan *baroreseptör refleks*, Bölüm 18'de kalp-damar sistemiyle ilgili diğer reflekslerle birlikte tanımlanmıştır. Kısaca, *baroreseptörler* adı verilen gerim reseptörleri, karotis arterleri ve aort yayı gibi büyük arterlerin duvarlarında yerleşmişlerdir. Bunlar yüksek basınç ile gerildiği zaman, beyin sapına sinyaller gönderilir. Buradan, kalbe ve kan damarlarına giden sempatik impulslar engellenerek ve parasempatikler uyarılarak arteriyel basıncın normal değerine düşmesi sağlanır.

Sindirim Sistemi Otonom Refleksleri. Sindirim yollarının en üst bölümü ve rektum, temel olarak otonom reflekslerle denetlenir. Örneğin, iştah açıcı besinlerin kokusu veya besinlerin ağızda bulunması, burun ve ağızdan başlayıp beyin sapındaki vagus, glossofaringeus ve salivator çekirdeklere giden sinyalleri başlatır. Bunlar da sinyalleri parasempatik sinirler yoluyla ağız ve midenin salgı bezlerine ileterek, besinler henüz ağıza girmeden önce, sindirim sıvılarının salgılanmasına yol açar.

Sindirim kanalının diğer ucundaki rektum, dışkı ile dolu olduğu zaman gerilir ve buradan kalkan duysal impulslar medulla spinalisin sakral kısmına ulaşır. Buradan başlayan refleks sinyaller, parasempatikler yoluyla tekrar kolonun distal bölümüne gelir. Bunun sonucunda gelişen güçlü peristaltik kasılmalar dışkılamaya neden olur.

Diğer Otonom Refleksler. Mesanenin boşalması da rektumun boşalması gibidir. Mesanenin gerilmesinden doğan impulslar medulla spinalisin sakral bölümüne iletilir. Bu da refleks olarak mesanenin kasılması ve üriner sfinkterlerin gevşemesi sonucu işemeğe yol açar.

Bunun yanında, önemli cinsel refleksler de hem beyinden gelen psikik uyarılarla hem de cinsel organlardan gelen uyarılarla başlatılır. Bu kaynaklardan gelen uyarılar medulla spinalisin sakral bölümünde toplanarak, erkekte başlıca *parasempatik etkinlik ile önce ereksiyona*, ve sonra *da kısmen sempatik etkinlik ile ejakülasyona* neden olur.

Pankreas salgısı, safra kesesinin boşalması, böbreklerden idrar atılması, terleme, kan glikoz düzeyi ve diğer birçok iç organlarla ilgili işlevi denetleyen diğer otonom refleksler kitabın diğer bölümlerinde ayrıntılı olarak tartışılmıştır.

Organların Sempatik ve Parasempatik Sistemler Tarafından Bazı Durumlarda Sınırlı, Diğer Bazı Durumlarda da Kütlesel Uyarımı

Sempatik Sistem Genellikle Kütlesel Boşalımla Yanıt Verir. Çoğu durumlarda, sempatik sinir sisteminin neredeyse bütünü birlikte bir birim gibi boşalım yapar ve bu ilginç durum *kütlesel boşalım*

olarak adlandırılır. Bu, sıklıkla hipotalamusun, dehşet, korku veya şiddetli ağrı ile etkinleşmesi durumunda görülür. Sonuç, kısaca tartışacağımız gibi, *alarm* ya da *stres yanıtı* adı verilen, bütün vücuda yayılan bir tepki durumudur.

Diğer durumlarda sempatik etkinleşme, sistemin izole bölümlerinde ortaya çıkar. Önemli örnekler şöyle sıralanabilir: (1) Isı düzenlenmesi sürecinde sempatikler, sempatiklerle inerve edilen diğer organları etkilemeden, terlemeyi ve derideki kan akımını denetlerler. (2) Birçok "lokal refleksler"e katılan duysal aferent lifler, perifer sinirlerle merkeze, sempatik gangliyonlara ve medulla spinalise doğru giderler ve ileri derecede lokalize olmuş refleks yanıtlara neden olurlar. Örneğin, bir deri bölgesinin ısıtılması bölgesel vazodilatasyona ve bölgesel terlemeye neden olurken, soğutulması zıt etkiler doğurur. (3) Sindirim yollarının işlevlerini denetleyen pek çok sempatik refleks ait sinir yolları medulla spinalise bile girmez; devresini yalnızca paravertebral gangliyonlardan tamamlar. Sempatik sinirlerle tekrar bağırsaklara dönen refleksin eferent kolu bağırsağın motor veya salgılama etkinliğini denetler.

Parasempatik Sistem Genellikle Özgül Lokal Yanıtlara Neden Olur.

Parasempatik sistemin denetim işlevi genellikle büyük ölçüde özgüldür. Örneğin, parasempatik kardiyovasküler refleks genellikle sadece kalbi etkileyerek, kalp hızını artırır ya da azaltır. Bunun gibi, diğer parasempatik refleksler başlıca ağızdaki bezlerde salgılamaya yol açarken, diğer bazı durumlarda mide bezlerinde salgılamaya neden olurlar. Son olarak, dışkılama refleksinin bağırsağın diğer bölümlerine büyük oranda bir etkisi yoktur.

Ancak, birbiriyle yakın ilişkisi olan parasempatik işlevler arasında bağlantı vardır. Örneğin, tükürük salgısı mide salgısından bağımsız olarak ortaya çıkabilir ama, çoğu kez birlikte görülür ve sıklıkla pankreas salgısı da aynı zamanda görülür. Bunun yanında, dışkılama refleksi çoğu kez işeme refleksini de başlatır, sonuçta idrar torbası ve rektum eşzamanlı olarak boşalır. Bunun tersi de olabilir; işeme refleksi, dışkılama refleksinin başlamasına yardım edebilir.

Sempatik Sinir Sisteminin "Alarm" veya "Stres" Yanıtı

Sempatik sinir sisteminin büyük bölümünde aynı anda *kütlesel boşalımın* olması, vücudun şiddetli kas etkinliği yapabilme yetisini birçok yoldan artırır. Bunlar şöyle özetlenebilir:

1. Arteriyel kan basıncının artması
2. Etkin olan kaslarda kan akımı artarken, hızlı motor etkinlik için gereksinim duyulmayan böbrekler ve gastrointestinal sistemde kan akımının azalması
3. Tüm vücutta hücresel metabolizma hızının artması
4. Kan glikoz konsantrasyonunun artması

5. Kasta ve karaciğerde glikolizin artması
6. Kas gücünün artması
7. Mental aktivitenin artması
8. Kan koagülasyon hızının artması

Bütün bu etkilerin toplamı sonucunda kişi başka türlü mümkün olamayacak, güçlü bir fiziksel etkinlik gösterebilir. Genellikle sempatik sistem *mental* veya *fiziksel stresle* uyarıldığından bu sistemin amacının stres durumlarında vücuda fazladan bir etkinlik sağlamak olduğu söylenebilir. Bu durum sempatik *stres yanıtı* olarak adlandırılır.

Sempatik sistem özellikle birçok duygusal durumda kuvvetle etkinleşir. Örneğin, genellikle hipotalamusun uyarımından kaynaklanan öfke durumlarında, sinyaller aşağıya doğru beyin sapı retiküler formasyonu üzerinden omuriliğe iletilerek yaygın sempatik deşarjların oluşmasına neden olur ve yukarıda sıralanan sempatik süreçler hızla ortaya çıkar. Bu durum, sempatik *alarm yanıtı* olarak ve aynı zamanda *savaş veya sığınma yanıtı* olarak da adlandırılır. Çünkü bu koşullarda hayvan yerinde kalıp kavgaya etmeye veya kaçmaya karar verir. Her iki durumda da sempatik alarm yanıtı, hayvanın bundan sonra gelen aktivitelerinin daha güçlü olmasını sağlar.

Otonom Sinir Sisteminin Medulla Oblongata, Pons ve Mezensefalon Tarafından Denetlenmesi

Beyin sapının retiküler maddesinde, medulla, pons ve mezensefalonun solitar traktusu boyunca ve birçok özel çekirdekte bulunan çok sayıda nöron alanı (Şekil 60-5) arteriyel basınç, kalp hızı, gastrointestinal kanal bezlerinin salgıları, gastrointestinal kanalın peristaltik hareketleri ve mesanenin kasılma derecesi gibi farklı otonom işlevleri denetler. Bunların denetim mekanizmaları, ilgili konularda ayrıntılı olarak tartışılmıştır. Aynı şekilde *beyin sapının denetlediği pekçok önemli değişkene arteriyel basınç, kalp hızı ve solunum hızı* dahildir. Gerçekten, beyin sapının orta pons düzeyinin üstünden kesilmesi arteriyel basıncın temel denetimini normal seyrinde bırakırken,

daha yüksek sinirsel merkezlerin, özellikle hipotalamusun kan basıncını değiştirme etkisini engeller. Diğer yandan, medullanın hemen altından yapılan enine kesi, arteriyel basıncı normalin yarı değerinin altına düşürür.

Bölüm 41'de belirtildiği gibi, beyin sapındaki kardiyovasküler düzenleyici merkezlerle yakından ilişkili olarak solunumun düzenlenmesini sağlayan medulla ve pons merkezleri bulunmaktadır. Bu, bir otonom işlev sayılmakla birlikte, vücudun *istemsiz* bir işlevidir.

Beyin Sapı Otonom Merkezlerinin Daha Yüksek Bölgelerden Denetimi. Hipotalamus ve hatta ön beyinden (serebrum) gelen sinyaller beyin sapındaki hemen bütün otonom denetim merkezlerinin etkinliklerini değiştirebilir. Örneğin, hipotalamusun uygun alanlarının uyarımı, medullada kardiyovasküler sistemle ilgili denetim merkezlerini, arteriyel basıncı normalin iki katına çıkarmaya yetecek kadar etkinleştirir. Benzer şekilde, diğer hipotalamik merkezler vücut sıcaklığı, tükürük salgılanmasının ve sindirim etkinliğinin azalması veya artması ya da mesanenin boşalması gibi etkinlikleri denetler. Bu nedenle, beyin sapındaki otonom merkezler, özellikle hipotalamus, beyin daha üst seviyelerinde başlayan denetim etkinlikleri için bir ara istasyon işlevi yapar.

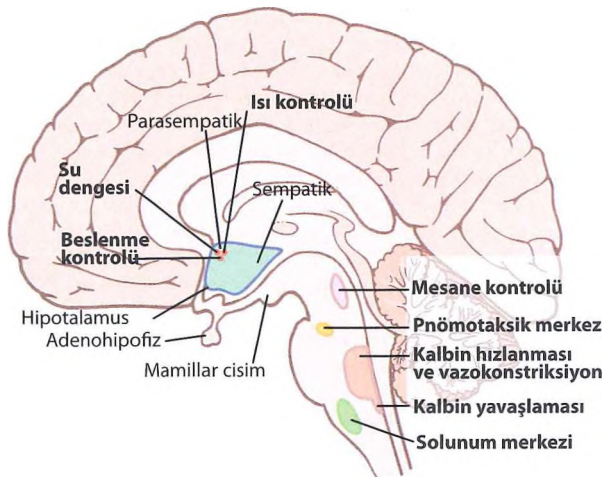
Davranışsal yanıtlarımızın bir çoğunun (1) hipotalamus, (2) beyin sapı retiküler alanları ve (3) otonom sinir sistemi aracılığıyla oluştuğuna Bölüm 58 ve 59'da işaret edilmişti. Gerçekten de, beyin üst merkezleri tüm otonom sinir sistemi veya bir kısmının işlevlerini etkileyebilir. Bu etki, mide ve duodenumun peptik ülseri, kabızlık, kalp çarpıntısı ve hatta kalp krizi gibi otonom sinir sisteminden kaynaklanan çeşitli hastalıklara neden olabilecek kadar güçlü olabilir.

Otonom Sinir Sistemi Farmakolojisi

Adrenerjik Efektör Organlara Etkili İlaçlar-Sempatomimetik ilaçlar

Yukarıdaki tartışmalardan anlaşıldığı gibi, norepinefrinin damar içi enjeksiyonu, bütün vücutta sempatik uyarımın yarattığı etkilerin aynısının ortaya çıkmasına neden olur. Bundan dolayı norepinefrin, *sempatomimetik* veya *adrenerjik ilaç* olarak adlandırılır. *Epinefrin* ve *metoksamin*, -ve daha birçokları- sempatomimetik ilaçlardır. Bunlar, farklı sempatik efektör organları uyarma dereceleri ve etki süreleri bakımından birbirlerinden ayrılırlar. Norepinefrin ve epinefrin 1-2 dakika kadar kısa süreli etki gösterirken, yaygın olarak kullanılan diğer sempatomimetik ilaçların etki süresi 30 dakika ile 2 saat arasındadır.

Özgül adrenerjik reseptörleri uyarıp diğerlerini uyarmayan *fenilefrin* (alfa reseptörler), *izoproterenol* (beta reseptörler) ve *albuterol* (sadece beta₂ reseptörler) önemli ilaçlardır.



Şekil 60-5 Beyin sapında ve hipotalamustaki otonom kontrol alanları.

Sinir Uçlarından Norepinefrin Serbestlenmesine Neden Olan İlaçlar. Bir kısım ilaçlar, doğrudan adrenerjik efektör organları uyarmak yerine dolaylı bir semptomimetik etkiye sahiptirler. Bunlar *arasında efedrin, tiramin ve amfetamin* sayılabilir. Bunlar sempatik sinir uçlarındaki depo veziküllerden norepinefrin serbestlenmesi yoluyla etki ederler. Serbestlenen norepinefrin de sempatik etkiler doğurur.

Adrenerjik Etkinliği Durduran İlaçlar. Adrenerjik etkinlik aşağıdaki süreçlerin pek çok noktasında engellenebilir:

1. Norepinefrinin sempatik sinir uçlarında depolanması ve sentezi önlenir. Bu etkiye sahip en iyi bilinen ilaç *rezerpin*'dir.
2. Norepinefrinin sempatik sinir uçlarından serbestlenmesinin durdurulması. Bu etki *guanetidin* ile sağlanır.
3. Sempatik *alfa* reseptörler engellenebilir. Bu etkiye sahip iki ilaç, *fenoksibenzamin* ve *fentolamin*'dir.
4. Sempatik *beta* reseptörler engellenebilir. *Propranolol*, β_1 ve β_2 reseptörleri engelleyen bir ilaçtır. Sadece β_1 reseptörlerini engelleyen ilaç ise *metoprolol*'dur.
5. Sempatik etkinlik, otonom ganglionlarda sinir impulslarının iletilmesini baskılayan ilaçlarla da engellenebilir. Bunlar daha sonraki bir bölümde tartışılmıştır. Hem sempatik hem de parasempatik iletiyi ganglionlarda baskılayan en önemli ilaç ise *heksametonyum*'dur.

Kolinerjik Ektör Organlara Etkili İlaçlar

Parasempatometik ilaçlar (Kolinerjik ilaçlar). Damar içine enjekte edilen asetilkolin, parasempatik uyarımın tüm vücutta yarattığı etkilerin tümüyle aynısına neden olmaz, çünkü asetilkolin tüm efektör organlara ulaşmadan önce kan ve vücut sıvılarında yıkıma uğrar. Ancak hızlı yıkıma uğramayan diğer ilaçların bir kısmı tipik parasempatik etkiler oluştururlar ve bunlar *parasempatometik ilaçlar* olarak adlandırılır.

Yaygın olarak kullanılan iki parasempatometik ilaç *pilokarpin* ve *metakolin*'dir. Bunlar kolinerjik reseptörlerin muskarinik tipleri üzerine doğrudan etkilidirler.

Parasempatikleri Güçlendirici Etkili İlaçlar-Antikolinesteraz İlaçlar. Bazı ilaçlar parasempatik efektör organlara doğrudan etkili değildir; ancak parasempatik sinir uçlarından doğal olarak salgılanan asetilkolinin etkisini artırır. Bunlar Bölüm 7'de sinir-kas kavşağında tartışılan asetilkolin etkisini güçlendiren ilaçlardır. Bunlara *neostigmin*, *piridostigmin* ve *ambenonyum* dahildir. Bu ilaçlar asetilkolinesterazı baskırlar; böylece parasempatik sinir uçlarından salgılanan asetilkolin hızla yıkıma uğraması önlenmiş olur. Sonuç olarak, efektör organlara etki eden asetilkolin miktarı ve etkinlik derecesi artarak uyarılarla giderek artar.

Ektör Organlarda Kolinerjik Etkinliği Durduran İlaçlar-Antimuskarinik İlaçlar. *Atropin* ve *homatropin*, *skopolamin* gibi atropin benzeri ilaçlar, kolinerjik efektör organların muskarinik tipleri üzerine asetilkolinin etkisini baskılar. Bu ilaçlar asetilkolinin, postgangliyonik nöronlar veya iskelet kasları üzerindeki nikotinik etkisini değiştirmezler.

Sempatik ve Parasempatik Postgangliyonik Nöronları Baskılayan veya Uyarıyan İlaçlar

Otonom Postgangliyonik Nöronları Uyarıyan İlaçlar. Parasempatik ve sempatik sinir sisteminde pregangliyonik sinir uçlarından asetilkolin salgılanır ve postgangliyonik nöronları uyarır. Bu nedenle, enjekte edilen asetilkolin her iki sistemin postgangliyonik nöronlarını uyararak vücutta aynı anda hem sempatik hem de parasempatik etkiler oluşturur.

Tüm postgangliyonik nöronların zarları *nikotinik tipte asetilkolin reseptörü* içerdiğinden *nikotin* de asetilkolin gibi bu nöronları uyarıyan bir ilaçtır. Dolayısıyla, postgangliyonik nöronları uyararak otonom etkiler doğuran ilaçlar *nikotinik ilaçlar* olarak adlandırılır. *Metakolin* gibi bazı ilaçların, hem nikotinik hem de muskarinik etkileri vardır; ancak *pilokarpin*'in yalnızca muskarinik etkisi vardır.

Nikotin, sempatik ve parasempatik postgangliyonik nöronların her ikisini aynı zamanda uyarır. Sonuçta abdominal organlarda ve ekstremitelerde vazokonstriksiyon yapan şiddetli sempatik etkiler, sindirim etkinliğinin artması ve bazen de kalp yavaşlaması gibi parasempatik etkiler aynı anda oluşur.

Gangliyonlardan Geçiş Durduran İlaçlar. Birçok önemli ilaç, uyarıların pregangliyonik nöronlardan postgangliyonik nöronlara iletilmesini durdurur. Bunlar arasında *tetraetil amonyum iyonu*, *heksametonyum iyonu* ve *pentolinyum* yer alır. Bunlar hem sempatik hem de parasempatik sistemdeki postgangliyonik nöronların asetilkolin ile uyarımını eşzamanlı olarak durdurur. Bu ilaçlar sıklıkla sempatik, seyrek olarak da parasempatik etkinliği durdurmak için kullanılır. Çünkü sempatik engellemeye bağlı etkiler, genellikle parasempatik engellemeye bağlı etkileri baskılamaktadır. Gangliyon geçişini durdurıyan ilaçlar özellikle hipertansiyonlu hastalarda arteriyel basıncı düşürür; ancak etkilerinin denetimi kolay olmadığı için bu amaçla kullanılmaya pek uygun değildirler.

Kaynaklar

- Cannon WB: Organization for physiological homeostasis, *Physiol Rev* 9:399, 1929.
- Dajas-Bailador F, Wonnacott S: Nicotinic acetylcholine receptors and the regulation of neuronal signalling, *Trends Pharmacol Sci* 25:317, 2004.
- Dampney RA, Horiuchi J, McDowall LM: Hypothalamic mechanisms coordinating cardiorespiratory function during exercise and defensive behaviour, *Auton Neurosci* 142:3, 2008.
- DiBona GF: Physiology in perspective: The Wisdom of the Body. Neural control of the kidney, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005.
- Eisenhofer G, Kopin IJ, Goldstein DS: Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine, *Pharmacol Rev* 56:331, 2004.
- Goldstein DS, Sharabi Y: Neurogenic orthostatic hypotension: a pathophysiological approach, *Circulation* 119:139, 2009.
- Goldstein DS, Robertson D, Esler M, et al: Dysautonomias: clinical disorders of the autonomic nervous system, *Ann Intern Med* 137:753, 2002.
- Guyenet PG: The 2008 Carl Ludwig Lecture: retrotrapezoid nucleus, CO2 homeostasis, and breathing automaticity, *J Appl Physiol* 105:404, 2008.
- Guyenet PG: The sympathetic control of blood pressure, *Nat Rev Neurosci* 7:335, 2006.
- Hall JE, Hildebrandt DA, Kuo J: Obesity hypertension: role of leptin and sympathetic nervous system, *Am J Hypertens* 14:103S, 2001.

- Kvetnansky R, Sabban EL, Palkovits M: Catecholaminergic systems in stress: structural and molecular genetic approaches, *Physiol Rev* 89:535, 2009.
- Lohmeier TE: The sympathetic nervous system and long-term blood pressure regulation, *Am J Hypertens* 14:147S, 2001.
- Lohmeier TE, Hildebrandt DA, Warren S, et al: Recent insights into the interactions between the baroreflex and the kidneys in hypertension, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 288:R828, 2005.
- Olshansky B, Sabbah HN, Hauptman PJ, et al: Parasympathetic nervous system and heart failure: pathophysiology and potential implications for therapy, *Circulation* 118:863, 2008.
- Saper CB: The central autonomic nervous system: conscious visceral perception and autonomic pattern generation, *Annu Rev Neurosci* 25:433, 2002.
- Taylor EW, Jordan D, Coote JH: Central control of the cardiovascular and respiratory systems and their interactions in vertebrates, *Physiol Rev* 79:855, 1999.
- Ulrich-Lai YM, Herman JP: Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses, *Nat Rev Neurosci* 10:397, 2009.
- Wess J: Novel insights into muscarinic acetylcholine receptor function using gene targeting technology, *Trends Pharmacol Sci* 24:414, 2003.

Beyin Kan Akımı, Beyin-Omurilik Sıvısı ve Beyin Metabolizması



Şimdiye kadar beyin işlevlerini beyin kan akımı, metabolizması ve sıvılarından bağımsız olduğunu varsayarak tartıştık. Oysa bunlardan herhangi birinin bozukluğu, beyin işlevlerini ileri derecede etkilediğinden bu varsayım doğru değildir. Örneğin beyin kan akımının tamamen durdurulması 5-10 saniye içerisinde bilinçsizliğe neden olur. Çünkü beyin hücrelerine oksijenin iletilmemesi sonucunda, bu hücrelerdeki metabolizmanın büyük bir kısmı durur. Yine daha uzun bir zaman sürecinde, serebrospinal sıvı bileşimi ya da basıncı ile ilgili bozukluklar, beyin işlevleri üzerinde aynı derecede ciddi etkilere sahip olabilir.

Beyin Kan Akımı

Beyin kan akımı, beyin tabanında Willis halkasını yapmak üzere birleşmiş iki karotid ve iki vertebral arterden oluşan dört geniş arterle sağlanır. Willis halkasından yükselen arterler beyin yüzeyi boyunca seyrederler, *delici arter* ve *arteriyoller* denilen daha küçük damarlara dallanarak *pial* arterlerini oluştururlar (Şekil 61-1). Delici damarlar beyin dokusundan *Virchow-Robin boşlukları* denilen subaraknoid boşluğun genişlemesiyle yüzeysel şekilde ayrılırlar. Delici damarlar kan ve dokular arasındaki oksijen, besinler, karbondioksit ve metabolik ürünlerin değiştirildiği, kapillerlere dallar veren beyin içi arteriyolleri oluşturarak beyin dokusu içine gömülürler.

Beyin Kan Akımının Normal Değeri

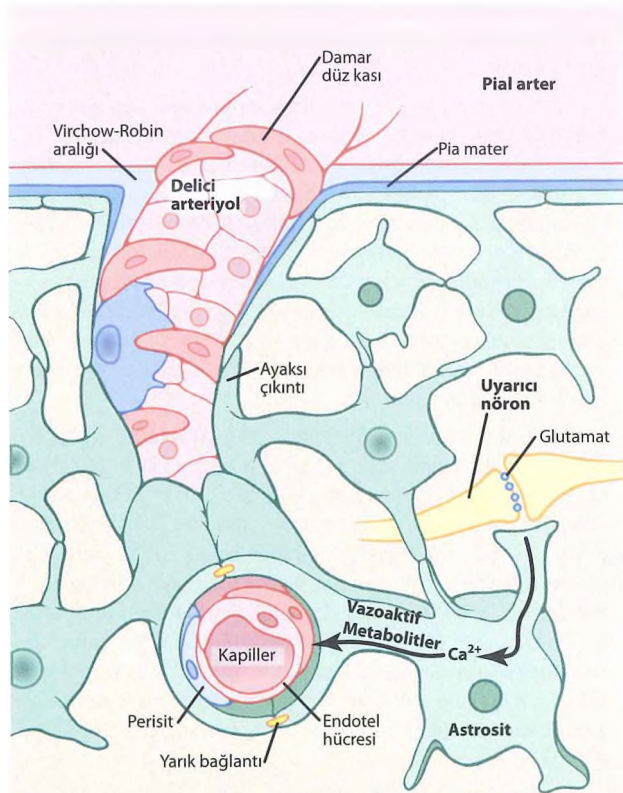
Yetişkin bir bireyin beyin dokusu içinden geçen normal kan akımı, her 100 g beyin dokusu için ortalama dakikada 50-65 mililitredir. Tüm beyin için bu miktar 750-900 ml/dakikadır. Bu bağlamda beyin, vücut ağırlığının yaklaşık sadece %2'sini içerdiği halde dinlenme sırasındaki kalp debisinin % 15'ini alır.

Beyin Kan Akımının Düzenlenmesi

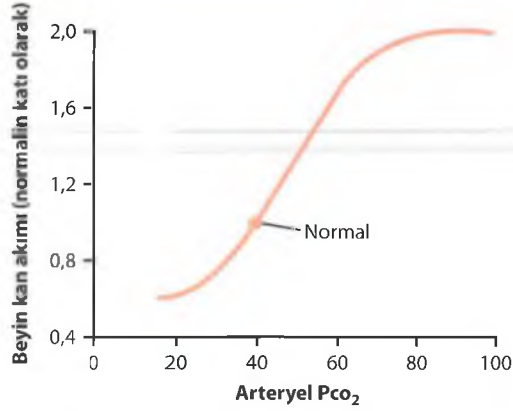
Vücudun diğer birçok damar alanında olduğu gibi, beyin kan akımı da önemli ölçüde beyin dokusunun metabolizması ile ilgilidir. Birkaç metabolik faktörün beyin akımı düzenlenmesine katkıda bulunduğu inanılır. Bunlar; (1) karbondioksit konsantrasyonu, (2) hidrojen iyon konsan-

rasyonu, (3) oksijen konsantrasyonu, (4) bölgesel kan akımı düzenlenmesi ile ilgili olarak nöron aktivitesi ile birlikte etki gösteren, ve nöronal hücre olmayan özelleşmiş astrositlerden serbestlenen maddelerdir.

Aşırı Karbondioksit ya da Hidrojen İyon Konsantrasyonlarına Cevap Olarak Beyin Kan Akımının Artması. Beyni perfüze eden arteriyel kandaki karbondioksit konsantrasyonunda meydana gelen bir artış, beyin kan akımını büyük ölçüde artırır. Arteriyel PCO'deki % 70'lik bir artışın, beyin kan akımını yaklaşık iki kat artırdığı Şekil 61-2 de gösterilmiştir.



Şekil 61-1 Beyin kan damarlarının yapısı ve astrositler tarafından kan akımı düzenlenmesi ile ilgili potansiyel mekanizma. Pial arterler sınırlayıcı glialar üzerinde uzanırlar ve delici arterler astrositin ayaklı çıkıntılarıyla sarılmışlardır. Astrositlerin yine sinapslarla yakın ilişkili olan ince çıkıntılara sahip olduğuna dikkat ediniz.



Şekil 61-2 Arteriyel PCO₂ ve beyin kan akımı arasındaki ilişki.

Karbondioksitin hemen tümüyle, önce vücut sıvılarındaki su ile birleşerek karbonik aside dönüşmesi ve daha sonra hidrojen iyonlarına ayrışmasının, beyin kan akımını artırdığına inanılmaktadır. Hidrojen iyonları da beyin damarlarının vazodilatasyonuna neden olur. Bu dilatasyon, hidrojen iyon konsantrasyonundaki artışla hemen doğrudan orantılıdır ve kan akım sınırını normalin iki katına çıkarır.

Beyin dokusunun asiditesini ve böylece hidrojen iyon konsantrasyonunu artıran diğer maddeler de benzer şekilde beyin kan akımını artıracaktır. Bu maddeler laktik asit, pirüvik asit ve doku metabolizması sırasında oluşan diğer asidik maddelerdir.

Karbondioksit ve Hidrojen iyonlarının Beyin Kan Akımının Kontrolündeki Önemi. Artmış hidrojen iyon konsantrasyonu, nöron aktivitesini büyük oranda baskılar. Bundan dolayı hidrojen iyon konsantrasyonundaki artış, beyin kan akımında artışa neden olarak karbondioksit ve diğer asidik maddelerin beyin dokusundan uzaklaştırılmasına neden olur. Karbondioksitin kayıbi dokulardan karbonik asidi uzaklaştırır; böylece bu mekanizma, beyin sıvılarındaki hidrojen iyon konsantrasyonunu sabit değerde tutmaya yardım eder ve nöron aktivitesinin de sabit düzeyde normal olarak devam etmesine yardımcı olur.

Beyin Kan Akımının Düzenleyicisi Olarak Oksijen Yetersizliği. Aşırı beyin aktiviteleri dışında, beyin dokusunun oksijen kullanımı dar sınırlar içindedir. Her 100 g beyin dokusu için gerekli oksijen miktarı hemen hemen tam olarak 3,5 (± 0,2) mililitredir. Eğer beyin kan akımı herhangi bir anda yetersiz olur ve gerekli oksijen miktarı sağlanamazsa, bu oksijen eksikliği hızla vazodilatasyon yaparak beyin kan akımını ve beyin dokularına oksijen taşınmasını normal sınırlara yaklaştırır. Beyindeki bu bölgesel kan akımı düzenleme mekanizması hemen tümüyle koronerler, iskelet kası ve vücutun birçok dolaşım alanlarında olduğu gibidir.

Deneyler, beyin doku PO₂'sinin yaklaşık 30 mmHg'nin altına düşmesi durumunda (normal değer 35 ile 40 mm Hg arasındadır), beyin kan akımının hızla artmaya başladığını göstermiştir. Özellikle PO₂'nin 20 mm Hg altındaki seviyelerinde beyin işlevleri bozulduğundan, kan akımındaki bu artış çok yararlıdır. Bu düşük PO₂ seviyelerinde koma durumu bile gerçekleşebilir. Bu nedenle beyin kan

akımının bölgesel olarak düzenlenmesine katkı sağlayan oksijen mekanizması, beyin nöron aktivitesinde azalmaya ve bununla bağlantılı mental yeteneğin iflasına karşı çok önemli koruyucu bir yanittir.

Beyin Kan Akımının Düzenleyicileri Olarak Astrositlerden Serbestlenen Maddeler. Giderek artan bulgular nöron aktivitesi ve beyin kan akımı arasındaki yakın ilişkinin, bir dereceye kadar merkezi sinir sistemine ait kan damarlarını kuşatan astrositlerden (astroglial hücreler olarak da bilinir) serbestlenmiş olan maddeler nedeniyle olduğu varsayılmaktadır. Astrositler besin sağlamanın yanında, nöronları koruyan ve destekleyen yıldız şeklinde nöron olmayan hücrelerdir. Astrositler nörovasküler iletişim için potansiyel bir mekanizma sağlayan, kan damarlarını kuşatan ve nöronlarla bağlantı yapan birçok uzantılara sahiptir. Gri madde astrositleri (protoplazmik astrositler), damar duvarına sıkıca yapışmış büyük ayaklı çıkıntılar ve çok sayıda sinapsı örten ince çıkıntılar oluştururlar (Şekil 61-1).

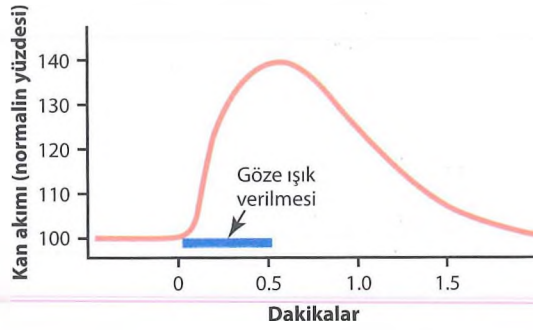
DeneySEL çalışmalar, uyarıcı glutaminerjik nöronların elektriksel olarak uyarılmasının, astrositlerin ayak çıkıntısındaki hücre içi kalsiyum iyon konsantrasyonunda artışa ve yakın arteriyollerin vazodilatasyonuna yol açtığını göstermiştir. Ek çalışmalar bu vazodilatasyona, astrositlerden serbestlenen birkaç vazodilatasyon ajanı aracılığıyla yapıldığını düşündürmüştür. Kesin mediyatörler hala belirsiz olmakla beraber nitrik oksit, arazidonik asidin metabolizma ürünleri, potasyum iyonları, adenozin ve astrositler tarafından oluşturulmuş diğer maddelerin, komşu eksitator nöronların uyarılmasına cevap olarak bölgesel vazodilatasyona aracılık edebilecekleri öne sürülmektedir.

Beyin Kan Akımının Ölçümü ve Akım Üzerine Beyin Aktivitesinin Etkisi. İnsan beyin korteksinde birbirinden farklı 256 kadar segmentte aynı anda kan akımını kaydeden bir yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemde genellikle ksenon gibi radyoaktif bir madde karotis arteri içine enjekte edilir. Daha sonra her korteks segmentinin radyoaktivitesi, radyoaktif madde beyin dokusu içinden geçerken kaydedilir. Bu işlemde 256 küçük radyoaktif sintilasyon dedektörü korteksin yüzeyine gelecek şekilde yerleştirilir. Her doku segmentinde radyoaktivitenin yükselme ve azalma hızı, segment içindeki kan akım hızının kesin bir ölçüsüdür.

Bu teknik kullanılarak yerel nöron aktivitesindeki değişimlere cevapta beynin her segmentindeki kan akımının, saniyeler içinde % 100 ile % 150 oranında değiştiği görülmektedir. Örneğin elin sadece yumruk yapılması, beynin motor korteks kan akımında hemen bir artışa neden olur. Bir kitabı okumak, oksipital korteksin görme alanlarında ve temporal korteksin lisan algılama alanlarında kan akımını artırır. Bu ölçüm işlemi, epileptik atığın odak noktalarında kan akımının akut olarak artması nedeniyle epileptik atığın kaynağının belirlenmesinde de kullanılabilir.

Şekil 61-3, beyin kan akımı üzerine yerel nöron aktivitesinin etkisini göstermektedir. Kedinin gözlerine 0,5 dakika şiddetli bir ışık uygulandığında, kedinin oksipital kan akımında tipik bir artışın olduğu görülmüştür.

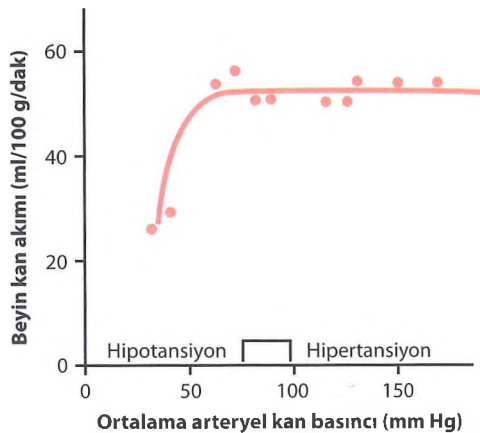
Beyin Kan Akımı Otoregülasyonu Arteriyel Basıncı Değişikliklerinde Beyni Kan Basıncı Dalgalarıyla Korur. Normal günlük aktiviteler sırasında arteriyel kan basıncı, heyecan ya da ağır aktivite durumlarında yüksek



Şekil 61-3 Bir kedinin gözlerine ışık verildiğinde beyin oksipital bölgelerindeki kan akımında meydana gelen artış.

seviyelere çıkarak, uykusu esnasında ise düşük seviyelere inerek büyük ölçüde dalgalanmalar yapabilir. Bununla beraber beyin kan akımı, 60 ile 140 mm Hg arteriyel basınç sınırları arasında son derece iyi bir şekilde otomatik olarak düzenlenir. Yani beyin kan akımında anlamlı bir değişim olmaksızın ortalama arteriyel basınç, aniden 60 mm Hg'ye azaltılabilir ya da 140 mm Hg'ye kadar artırılabilir. Hipertansiyonlu kişilerde beyin kan akımının otoregülasyonu, ortalama arteriyel basınç 160 ile 180 mm Hg'ye yükseldiği zaman bile sürdürülür. Şekil 61-4, hem normal kan basıncına sahip bireylerde, hem de hipertansif ve hipotansif hastalarda ölçülmüş beyin kan akımlarını göstermektedir. Beyin kan akımının, ortalama kan basıncı 60 ile 180 mmHg sınırları arasında çok düzgün bir şekilde sabit kaldığına dikkat ediniz. Fakat eğer arteriyel basınç, 60 mm Hg'nin altına düşerse beyin kan akımı aşırı derecede azalmış olur.

Beyin Kan Akımının Kontrolünde Sempatik Sinir Sisteminin Rolü. Beyin dolaşım sistemi, beyin arterleriyle birlikte boyundaki süperiyor servikal sempatik gangliyondan yukarı doğru çıkan güçlü bir sempatik inervasyona sahiptir. Bu inervasyon, hem büyük beyin arterlerinin hem de beyin dokusunun içine giren arterlerin innervasyonunu sağlar. Bununla beraber sempatik sinirlerin kesilmesi ya da orta şiddette uyarılması, genellikle küçük bir değişime neden olur. Çünkü kan akımı otoregülasyon mekanizması, sinirsel etkinliğe baskın gelebilir.



Şekil 61-4 Farklı bireylerde hipotansif düzeyden hipertansif düzeye kadar olan ortalama arteriyel basınçtaki farklılıkların, beyin kan akımı üzerine etkisi. (Modified from Lassen NA: Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev* 39:183, 1959.)

Ortalama arteriyel basınç ağır egzersiz ya da diğer aşırı dolaşım aktiviteleri sırasında aniden beklenmeyen bir düzeye yükseldiğinde, sempatik sinir sistemi yüksek basıncın daha küçük kan damarlarına ulaşmasını önlemek için genellikle büyük ve orta boy beyin arterlerini daraltır. Bu durum beyin içi kanamaları önlemede önemlidir; böylece inme oluşumunu önlemek için bir koruyuculuk görevi de yapmış olur.

Beyin Mikrodolaşımı

Vücudun hemen diğer bütün dokularında olduğu gibi, beyinde de metabolik gereksinimin en yüksek olduğu bölgelerde kılcal damarlanma en zengin durumdadır. Nöron hücre gövdelerinin yer aldığı beyin gri maddesinin tüm metabolik hızı, beyaz maddenin yaklaşık dört katı daha fazladır; kapiller sayısı ve kan akım hızı da yine gri maddede yaklaşık dört kez fazladır.

Beyin kapillerlerinin önemli bir yapısal özelliği, bu kapillerlerin vücudun diğer herhangi bir dokusundaki kapillerlere göre çok daha az geçirgen olmalarıdır. Bunun en önemli nedeni kapillerlerin, her taraftan "gliyal ayaklarla" desteklenmiş olmasıdır. Gliyal hücrelerin (örneğin astroglial hücreler) bu küçük uzantıları, tüm kapiller yüzeyi sararak yüksek kan basıncı koşullarında fiziksel destek sağlayarak kapillerleri aşırı gerilmelerden korur.

Beyin kapillerlerine giden küçük arteriyollerin duvarları, yüksek kan basıncına sahip kişilerde fazlaca kalınlaşmıştır ve bu arteriyoller, kapillerlere yüksek basınç geçişini önlemek için sürekli daralmış durumda tutulurlar. Bu bölümde daha sonra göreceğimiz gibi beyin içine sıvı sızmasına karşı koruyucu görev yapan bu sistemler bozulduğunda, hızlı bir şekilde koma ve ölüme yol açabilen ciddi beyin ödemleri görülür.

Beyin Kan Damarları Tıkandığında Serebral "İnme" Oluşur

Hemen hemen tüm yaşlı kişilerde beyin arterlerinin bir bölümünde tıkanma görülür. Bu kişilerin % 10'unda "inme" adı verilen ve beyin işlevlerinin ciddi şekilde bozulmasına neden olan boyutta bir tıkanma gerçekleşir.

İnmeler, çoğunlukla beyni besleyen arterlerin birinde ya da daha fazlasında meydana gelen arteriyosklerotik plaklar nedeniyle ortaya çıkar. Bu plaklar kanın pıhtılaşma mekanizmasını etkinleştirirler, oluşan pıhtı arterde kan akımını tıkar. Böylece yerel bir alanda beyin işlevinin ani kaybına yol açmış olurlar.

İnme gelişen kişilerin 1/4'ünde kan basıncı yüksekliği nedeniyle damarlardan birinin patlaması söz konusudur; bunun sonucu gelişen kanama, yerel beyin dokusunu sıkıştırarak beyin fonksiyonlarını çoğunlukla tehlikeye sokar. Bir inmenin nörolojik etkileri, etkilenmiş olan beyin alanı ile belirlenir. İnmenin en yaygın tiplerinden birisi, bir beyin hemisferinin orta kısmını kanlandıran *orta beyin arterlerinden* birinin tıkanmasıdır. Örneğin eğer, orta beyin arteri beyinin sol tarafında bloke edilirse kişi, sol beyin hemisferindeki konuşulanı anlama merkezi olan Wernicke alanının işlevini kaybetmesi sonucu algılama yeteneğini yitirmiş olabilir. Yine bu kişi konuşmaya yönelik kelime oluşumu için gerekli olan Broca motor alanının hasarından dolayı konuşma yeteneğinden yoksun olabilir. Ek olarak sol hemisferdeki nöral motor kontrol alanlarının işlev yapamaması durumunda, vücu-

du karşı tarafındaki kasların çoğunda spastik tip bir felç gelişebilir.

Benzer şekilde bir *posteriyor beyin arterinin* blokajı, aynı taraftaki hemisferin oksipital kutbunda infarktüse ve inme lezyonunda olduğu gibi her iki gözün aynı taraf retina yarımalarında görme kaybına neden olacaktır. Özellikle orta beyne kan sağlayan bölümlerdeki hasarlanmaya bağlı inme, beyin ve omurilik arasında seyreden ana yollardaki sinir iletimini bloke edebileceğinden, *hem duysal hem de motor bozukluklara* neden olur.

Beyin-Omurilik Sıvısı Sistemi

Beyin ve omuriliği içeren tüm beyin boşluğu yaklaşık 1600 ile 1700 mililitrelik bir hacme sahiptir; bu hacmin yaklaşık 150 mililitresi *beyin-omurilik sıvısı* ile doludur; geri kalan bölümünü ise beyin ve omurilik oluşturmuştur. Bu sıvı, şekil 61-5'de görüldüğü gibi *beyin ventriküllerinde, beynin dış tarafındaki sisternalarda ve hem beyin hem de omuriliğin çevresindeki subaraknoid boşluklarda* bulunur. Bütün bu bölümler birbirleriyle bağlantılıdır ve sıvının basıncı şaşırtıcı şekilde sabit bir düzeyde korunur.

Beyin-Omurilik Sıvısının Yastık Görevi

Beyin-omurilik sıvısının başlıca işlevi, sert bir yapı içinde bulunan beyne yastık görevi yapmaktır. Beyin ve beyin-omurilik sıvısı beynin bu sıvıda basitçe yüzeceği şekilde yaklaşık aynı özgül ağırlığa sahiptir (Sadece yaklaşık % 4'lük bir fark). Bu nedenle kafaya gelen bir darbe çok şiddetli değilse, tüm beyni aynı anda kafatasıyla birlikte hareket ettirir ve bu şekilde beynin hiçbir bölümü darbenin etkisiyle ani olarak yer değiştirmez.

Karşı Darbe. Başa aşırı kuvvetli bir darbe geldiğinde hasar, darbenin geldiği kısımdaki beyin bölümünde değil karşı tarafta gerçekleşir. "Karşı darbe" olarak bilinen bu olayın oluş nedeni şudur: Darbe kafatasına geldiğinde, darbenin geldiği tarafta sıvının sıkışabilme yeteneği olmadığından sıvı, kafatası ile birlikte beyni aynı anda iter. Kafatasının ani hareketi, darbenin geldiği bölgenin karşı tarafında beynin eylemsizliğinden dolayı çok kısa bir süre içinde bir vakum alanı yaratarak beynin kafatasından uzaklaşmasına neden

olur. Daha sonra darbe ile oluşmuş kafatasının hareketi durduğunda, meydana gelen vakum aniden sona ererek beyin, kafatasının iç yüzeyine çarpar.

Boksörlerde görüldüğü gibi kafaya gelen şiddetli bir darbe beden sonra en çok yaralanan ve hasar gören kısımlar, beynin kafatasının tabanındaki kemik çıkıntılarla temasta olduğu frontal ve temporal lobların inferior yüzeyleri ve uçlarıdır. Eğer hasar, darbenin olduğu tarafta gelişirse *darbe yaralanmasından*, zıt tarafta gelişirse *zıt darbe yaralanmasından* söz edilir.

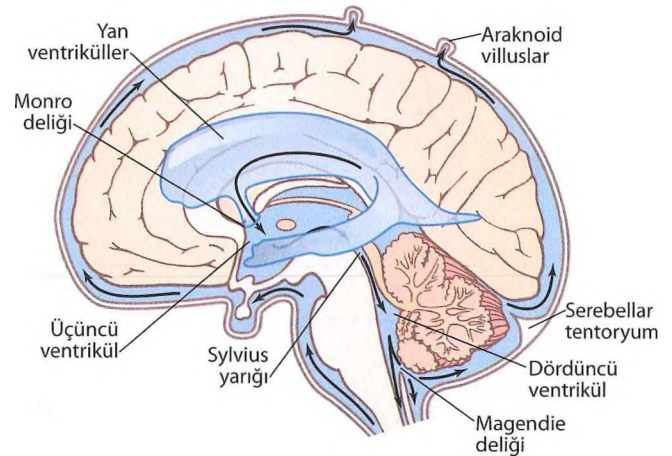
Darbe ve zıt darbe yaralanmaları, başa bir hamle olmadan ya da fiziksel bir darbe olmaksızın sadece başın hızla hareket etmesi ya da yavaşlamasıyla da gerçekleşebilir. Bu örneklerde beyin, bir darbe yaralanmasına neden olacak şekilde kafatası duvarına ve yine zıt darbe zedelenmesinde olduğu gibi karşı tarafa doğru hareket edebilir. Böyle yaralanmalar, sarsılmış "bebek sendromu" ya da bazı araç kazalarındaki örneklerde görülebilir.

Beyin-Omurilik Sıvısının Oluşumu, Akımı ve Emilimi

Beyin-omurilik sıvısı günde yaklaşık 500 mililitrelik bir hızla oluşur ki bu miktar, tüm beyin-omurilik sıvı sistemindeki toplam sıvı hacminin yaklaşık üç ile dört katıdır. Bu sıvının üçte ikisi ya da daha fazlası dört ventriküldeki, özellikle de iki *yan ventriküldeki koroid pleksuslarından* salgılanır. Ek olarak sıvının belli miktarı, tüm ventriküllerin ependimal yüzeyleri ve araknoidal zarlardan, az bir miktarı ise beynin kendisi ve beyne giden damarları saran perivasküler aralıklardan kaynaklanır.

Şekil 61-5'deki oklar, koroid pleksuslarından kaynaklanan sıvının beyin-omurilik sıvı sistemi boyunca aktığı ana sıvı kanallarını göstermektedir. Yan ventriküllerden salgılanan sıvı, önce *üçüncü ventriküle* geçer; sonra bu sıvıya üçüncü ventrikülden az miktar daha sıvı eklenerek *Sylvius yarığı* ile aşağıya doğru, içinde az miktarda sıvı olan *dördüncü ventrikül* akar. En sonunda iki *yan Luschka* ve orta çizgideki *Magendie deliği* denilen üç küçük açıklıkla dördüncü ventrikülden çıkan sıvı, medullanın arkasında ve beyincığın altında uzanan bir sıvı boşluğu olan *sisterna magna*'ya girer.

Şekil 61-5 Oklar, beyin-omurilik sıvısının yan ventriküllerdeki koroid pleksuslardan dural sinüsler içine uzanan araknoid villuslara akış yolunu göstermektedir.



Sisterna magna bütün beyni ve omuriliği çevreleyen subaraknoid aralıkla devam eder. Hemen tüm beyin-omurilik sıvısı, daha sonra beyni çevreleyen subaraknoid aralık boyunca sisterna magnadan yukarı doğru akar. Sıvı, buradan da beynin sagittal ve diğer venöz sinüsleri içine uzanan çeşitli *araknoid villuslar* içine akar. Böylece fazladan sıvı varsa bu sıvı villusların porları içerisinde venöz kana boşalır.

Koroid Pleksus Yoluyla Salgılama. *Koroid pleksus*, şekil 61-6'daki kesitte görüldüğü gibi ince bir epitel hücre tabakası ile kaplı, kan damarlarından oluşmuş bir karnibahar görünümündedir. Bu pleksus her iki ventrikülün temporal boyuzları, üçüncü ventrikülün posteriyör bölümü ve dördüncü ventrikülün tavanına doğru uzanır.

Sıvının koroid pleksuslar yoluyla ventriküller içine salgılanması, başlıca pleksusun dış tarafını kaplayan epitel hücrelerindeki sodyum iyonlarının aktif taşınmasına bağlıdır. Sodyum iyonları pozitif yüklerinden dolayı negatif yüklü klorür iyonlarını çektiğinden, birlikte çok miktarda klorür iyonlarını da birlikte sürüklemiş olurlar. Bu iki iyon birlikte, serebrospinal sıvıda ozmotik olarak aktif sodyum klorür miktarını artırıp, sekresyon sıvısının oluşması için zar boyunca çok hızlı şekilde suyun ozmozunu gerçekleştirirler.

Daha az önemli bir taşıma işlemi de az miktarda glikozun beyin-omurilik sıvısına, potasyum ve bikarbonat iyonlarının da beyin-omurilik sıvısından kapillerler içine taşınmasıdır. Sonuçta beyin-omurilik sıvısının özelliği şu şekilde oluşur: beyin-omurilik sıvısının ozmotik basıncı yaklaşık plazmanınkine eşit; yine sodyum iyon konsantrasyonu plazmaya eşit; klorür iyonları plazmadakinden %15 daha fazla; potasyum yaklaşık %40 kadar daha az ve yine glikoz plazmaya göre yaklaşık %30 kadar daha azdır.

Beyin-Omurilik Sıvısının Araknoid Villuslardan Emilimi. *Araknoid villuslar*, araknoid zarın venöz sinüsler içine doğru duvarlar boyunca yapmış olduğu parmak şeklindeki mikros-

kobik uzantılarıdır. Bu villus kümeleri, sinüsler içine çıkıntı yapabilen ve *araknoid granülasyonlar* adı verilen makroskopik yapıları oluştururlar. Villusları örten endotel hücre gövdelerinin (1) beyin-omurilik sıvısının, (2) çözünmüş protein moleküllerinin ve (3) hatta eritrosit ve lökosit gibi büyük partiküllerin, kısmen serbestçe venöz kana geçişlerine izin verecek büyüklükte vezikül yapısında geçiş yollarına sahip olduğu elektron mikroskobu ile gösterilmiştir.

Perivasküler Aralıklar ve Beyin-Omurilik Sıvısı. Beynin büyük arter ve venleri, beyin yüzeyinde uzanırlar; fakat bunların beyin dokusu içine giren uçları şekil 61-7'de görüldüğü gibi beyni örten *pia mater* zarını da doku içine taşırlar. *Pia mater*, sadece bir aralık olacak şekilde damarlara gevşek olarak tutunduğundan her bir damarla *pia* arasında *perivasküler aralık* bulunur. Böylece perivasküler aralıklar beyne giren arter ve venleri, arteriyol ve venüller boyutuna gelinceye kadar izlerler.

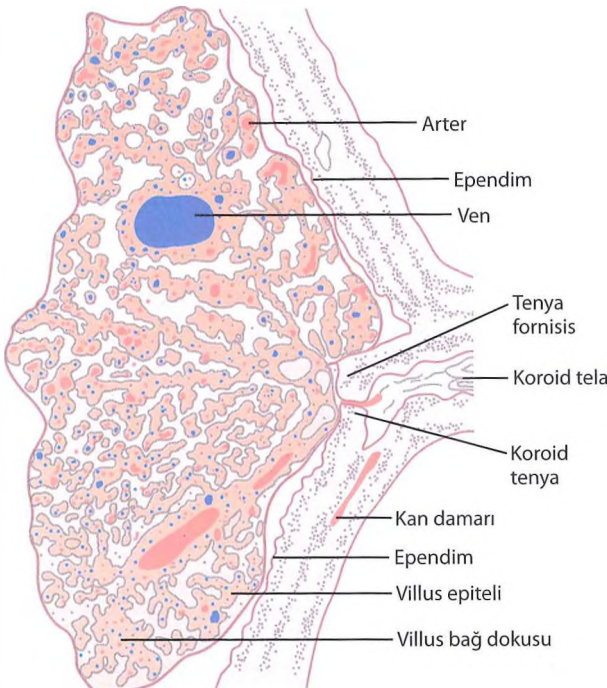
Perivasküler Aralıkların Lenfatik Fonksiyonu. Vücudun başka bölümlerinde olduğu gibi beyin kapillerlerinden de beyin interstisyel aralıklarına az miktarda protein sızıntısı olur. Beyin dokusunda gerçek anlamda lenfatikler bulunmadığından beyin dokusundaki fazla protein, perivasküler aralıklar boyunca subaraknoidal boşluklara sıvıyla birlikte akarak dokuyu terkeder. Subaraknoidal boşluklara ulaşan protein, daha sonra emilmek üzere beyin-omurilik sıvısı ile birlikte *araknoid villuslardan* büyük beyin venlerine akar. Bundan dolayı perivasküler aralıklar gerçekte beyin özelleşmiş lenfatik sistemleridir.

Perivasküler aralıklar sıvı ve proteinleri taşımanın yanında, beyinden gelen yabancı partikülleri de taşırlar. Örneğin ne zaman beyinde bir enfeksiyon olursa ölü lökositler ve diğer enfeksiyon kalıntıları, perivasküler aralıklar boyunca taşınarak uzaklaştırılırlar.

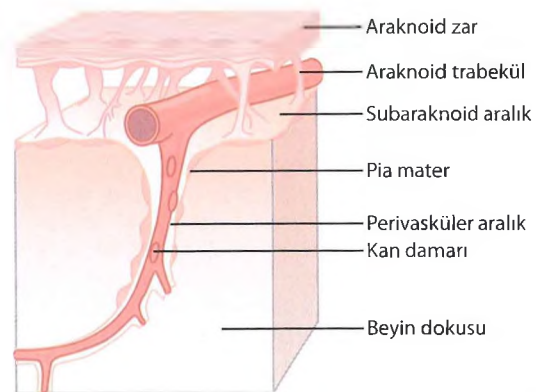
Beyin-Omurilik Sıvısı Basıncı

Beyin-omurilik sıvı sistemindeki basınç, *yatay bir konumda uzanmış olan kişide* ortalama 130 mm su (10 mm Hg) kadar olmakla beraber yine normal sağlıklı bir kişide bu basınç, 65 mm su basıncına kadar düşebilir ya da 195 mm su basıncına kadar yükselebilir.

Beyin-Omurilik Sıvı Basıncının Araknoid Villuslar Tarafından Düzenlenmesi. Serebrospinal sıvının oluşum hızı hemen tamamen sabit olduğundan, sıvı oluşumundaki değişiklikler basınç kontrolünde nadiren rol oynarlar. Diğer



Şekil 61-6 Bir lateral ventrikülde bulunan koroid pleksus.



Şekil 61-7 Bir perivasküler aralığın subaraknoid boşluk içerisine drenajı. (Redrawn from Ranson SW, Clark SL: Anatomy of the Nervous System. Philadelphia: WB Saunders, 1959.)

taftan araknoid villuslar, kanın geriye doğru ters yönde akışını engelleyerek sıvı ve içeriklerinin, venöz kana kolayca akmasını sağlayan "kapakçıklar" gibi görev yapmış olurlar. Genelde villusların bu kapakçık işlevi sayesinde beyin-omurilik sıvı basıncı, venöz sinüslerdeki kan basıncını yaklaşık 1,5 mm Hg aştığında sıvının kana akmasına izin verilir. Eğer beyin-omurilik sıvısı basıncı yükselmeyi sürdürürse kapakçıklar iyice açılır. Normal koşullar altında beyin-omurilik sıvısı basıncı, beyin venöz sinüslerindeki basıncın birkaç mm Hg daha fazlasının üzerine çıkamaz.

Diğer yandan hastalık durumlarında villuslar; büyük partiküllü maddeler, fibrozis ya da beyin hastalıklarında beyin-omurilik sıvısı içine sızmış olan kan hücrelerinin fazlalığı nedeniyle tıkanır. Aşağıda sözü edildiği gibi böyle bir tıkanma yüksek beyin-omurilik sıvısında basıncın yükselmesine neden olabilir.

Beynin Patolojik Koşullarında Yüksek Beyin Omurilik Sıvı Basıncı. Büyük bir beyin tümörü, çoğu kez beyin-omurilik sıvının kana geri emilimini azaltarak serebrospinal sıvı basıncını yükseltir. Bunun sonucu beyin-omurilik sıvı basıncı, 500 militre su (37 mm Hg) basıncına kadar ya da normalin dört katına kadar yükselebilir.

Beyin-omurilik sıvı basıncı, kafatası içinde kanama ya da enfeksiyon oluştuğunda da yine önemli ölçüde yükselir. Her iki koşulda da beyin-omurilik sıvısında aniden ortaya çıkan çok sayıda eritrosit ve lökositler, araknoid villusların küçük absorpsiyon kanallarının ciddi şekilde tıkanmasına neden olabilirler. Bu durumda da yine beyin-omurilik sıvı basıncı 400 ile 600 mm Hg'ye kadar yükselir.

Bazı bebekler yüksek beyin-omurilik sıvı basıncı ile doğarlar. Bunun nedeni sıklıkla ya araknoid villus sayısının çok az sayıda olması ya da emilim özelliklerinin anormaliği sonucu, araknoid villuslarda sıvının geri emilimine karşı direncin aşırı yükselmesidir. Bu durum *hidrosefali* ile ilgili olarak daha sonra tartışılacaktır.

Beyin-Omurilik Sıvısı Basıncının Ölçülmesi. Serebrospinal sıvı basıncının ölçümü için genellikle uygulanan işlem basittir: Öncelikle kadın ya da erkek birey, spinal kanaldaki sıvı basıncı kafa içi basıncına eşit olacak şekilde yan taraflarına doğru yatay biçimde uzanırlar. Omuriliğin alt ucunda lumbal-spinal kanalın alt tarafına spinal iğne ile girilir ve iğne, üst bölümü havaya açılan dikey konumdaki bir cam tübe bağlanır. Spinal sıvının tüp içinde çıkabileceği seviyeye kadar çıkmasına izin verilir. Eğer tüpteki sıvı, iğne seviyesinden 136 milimetre yukarı yükselmişse basıncın 136 mm su basıncı olduğu ya da bu değer, sıvının özgül ağırlığı olan 13,6'ya bölünmesiyle yaklaşık 10 mm Hg olduğu söylenir.

Yüksek Beyin-Omurilik Sıvı Basıncı Optik Disk Ödemine Neden Olur-Papilla Ödemi. Anatomik olarak beyin dura mater, optik sinir etrafında bir kılıf gibi uzanır ve daha sonra gözün sklerası ile birleşir. Beyin-omurilik sıvı sisteminde basınç yükseldiğinde, basınç optik sinir kılıfı içinde de yükselir. Retinanın arter ve veni, gözün birkaç milimetre ötesinde bu kılıfı deler ve optik sinirle birlikte göz içine girerler. Bundan dolayı (1) yüksek beyin-omurilik sıvı basıncı, önce sıvıyı optik sinir kılıfı içine, daha sonra da göz küresinin iç kısmıyla optik sinirler arasındaki aralıklar boyunca iterek sıkıştırır; (2) yüksek basınç, optik sinirlerdeki dış doğru olan sıvı akımını azaltarak retinanın merkezindeki optik diskte aşırı sıvı birikimine neden olur; (3) kılıf

içindeki basınç yine retina venindeki kan akımını engeller; böylece gözün her tarafında retinanın kapiller basıncını artırarak daha fazla retina ödemeine neden olur.

Optik disk dokuları retinanın diğer kısımlarına göre daha esnek olduğundan, burada ödem çok daha fazla olur ve göz boşluğuna doğru şişme olur. Bir oftalmoskop ile gözlenebilen bu *disk şişmesi pupilla ödemi* olarak adlandırılır. Nörologlar, ödemli optik diskin göz küresine uzanan çıkıntılarının yaygınlık derecesini belirleyerek serebrospinal sıvı basıncını tahmin edebilirler.

Beyin-Omurilik Sıvısının Akışının Engellenmesi

Hidrosefaliye Neden Olabilir

"Hidrosefali" kafatası içinde aşırı su bulunması anlamına gelir. Hidrosefali sıklıkla *bağlantılı hidrosefali* ve *bağlantısız hidrosefali* olmak üzere ikiye ayrılır. Bağlantılı hidrosefalide sıvı ventrikül sisteminden subaraknoid aralığa serbestçe akar; oysa bağlantısız hidrosefalide sıvının bir ya da daha fazla ventrikülden dışarı akışı engellenir.

Genellikle *bağlantısız* hidrosefalinin nedeni; çoğu bebeklerde doğum öncesi dönemde *atreziye* (kapanma) ya da herhangi bir yaşta beyin tümörüne bağlı olarak *Sylvius yarığının* tıkanması sonucudur. Sıvı, iki yan ve üçüncü ventriküldeki koroid pleksuslar tarafından oluşturulduğu için bu üç ventrikülün de hacimleri çok artar. Bu durum beyni ince bir kabuk şeklinde kafatasına doğru sıkıştırarak yassılaştırır. Yeni doğanda bu artmış basınç, kafatası kemikleri yeterince kaynaşmadığı için tüm kafanın şişip genişlemesine neden olur.

Bağlantılı tip hidrosefali, genellikle beynin bazal bölümleri çevresindeki subaraknoid aralıklarda sıvı akımının engellenmesi ya da çoğunlukla sıvının venöz sinüsler içine emildiği araknoid villusların tıkanması ile ortaya çıkar. Böylece sıvı, beynin hem dış tarafında hem de daha az miktarda olmak üzere ventriküllerin içinde toplanır. Bu durum eğer bebeklerde olursa kafatası henüz esnek ve genişleyebilir olduğundan, kafanın çok fazla şişmesine neden olur. Bu durum herhangi bir yaşta gerçekleşirse beyin hasarlanabilir. Hidrosefali tiplerinden birçoğunun tedavisi, fazla sıvının kana emilebileceği periton boşluğu ile beyin ventriküllerinden birisi arasına cerrahi yöntemle bir silikon tüpün yerleştirilmesi ile gerçekleştirilir.

Kan-Beyin-Omurilik Sıvısı ve Kan-Beyin Bariyerleri

Beyin-omurilik sıvısının önemli birkaç bileşeninin konsantrasyonunun, vücudun başka bölgelerindeki hücre dışı sıvılarıyla aynı olmadığı daha önce belirtilmişti. Ayrıca birçok büyük moleküllü maddenin vücudun diğer bölgelerindeki hücrelerarası sıvıya kolayca geçmesine rağmen, aynı maddenin kandan beyin-omurilik sıvısına ya da beynin hücrelerarası sıvılarına geçmesi güçlüğüyle gerçekleşir. Bu nedenle kanla beyin-omurilik sıvısı ve beyin sıvısı arasında sırasıyla; *kan-serebrospinal sıvı* ve *kan-beyin bariyerleri* denilen yapıların varlığı söz konusudur.

Bu bariyerler, maddelerin doku aralıklarına çok kolay geçtiği *hipotalamusun bazı alanları*, *pineal bez* ve *area postrema hariç* beyin parenkimasının belli başlı tüm alanlarındaki doku kapiller zarları ve koroid pleksuslarında bulu-

nurlar. Bu alanlarda difüzyon kolaylığı önemlidir; çünkü bu alanlar ozmolalite ve glikoz konsantrasyon değişimleri gibi vücut sıvılarındaki özgü değişimlere, anjiyotensin II gibi susamayı düzenleyen peptid hormonlarına cevap veren duysal reseptörlere sahiptirler. Kan-beyin bariyeri yine leptin gibi hormonların iştah ve sempatik sinir sistemi aktivitesi gibi diğer fonksiyonları kontrol eden hipotalamustaki özel reseptörlere kandan taşınmasını kolaylaştıran özel taşıyıcı moleküllere sahiptir.

Genellikle kan-beyin-omurilik sıvısı ve kan-beyin bariyerleri su, karbondioksit, oksijen ve alkol ile anestetikler gibi çoğunlukla lipitlerde eriyen maddelere karşı yüksek derecede geçirgendirler. Sodyum, potasyum ve klorür gibi elektrolitlere az geçirgendir, plazma proteinlerine ve çoğunlukla yağda erimeyen büyük organik moleküllere ise hemen tümüyle geçirgen değildirler. Bu nedenle kan-beyin-omurilik sıvısı ve kan-beyin bariyerleri, beyin-omurilik sıvısı ya da beyin parenkimasındaki protein antikor tiplerinin ve yağda erimeyen tedavi edici ilaçların etkili konsantrasyonlara ulaşmasını sıklıkla engellerler.

Kan-beyin-omurilik sıvısı ve kan-beyin bariyerlerinin az geçirgenlik gösterme nedeni, beyin dokusuna ait kapiller endotel hücrelerinin birbirleriyle olan bağlanma şeklinden kaynaklanır. Endotel hücreleri birbirlerine *sıkı bağlantılarla* bağlanırlar. Yani komşu endotel hücre zarları, vücudun diğer birçok kapillerleri arasında bulunan geniş yarık delikler yerine, sıkı bir şekilde birbirleriyle kaynaşmışlardır.

Beyin Ödemi

Anormal beyin sıvı dinamiklerinin en ciddi komplikasyonlarından birisi, *beyin ödeminin* gelişmesidir. Beyin sert ve kapalı bir kafatası içinde bulunduğundan aşırı ödem sıvısının birikmesi, kan damarlarını sıkıştırarak sıklıkla kan akımında ciddi şekilde azalmaya ve beyin dokusunun harabiyetine neden olur.

Beyin ödeminin bilinen nedenleri kapiller basınçta aşırı artış ya da sıvının sızmasına yol açan kapiller duvarların hasarıdır. Yaygın bir neden ciddi kafa darbeleridir; darbeye bağlı oluşan beyin sarsıntısı, beyin doku ve kapillerlerinde travma oluşturarak kapiller sıvının hasarlı dokulara sızmasına neden olur.

Beyin ödemi bir kez başladığında aşağıdaki pozitif geribildirimlerden dolayı sıklıkla iki kısır döngü başlamış olur: (1) Ödem kan damarlarını sıkıştırır. Bu sıkıştırma, kan akımı azalmasına bağlı olarak beyin iskemisine neden olur. İskemi de, kapiller basınçta daha fazla artışla arteriyol dilatasyonuna neden olur. Artmış kapiller basınç daha fazla ödem sıvısına neden olur, ödem böylece giderek daha da kötüleşir. (2) Azalmış beyin kan akımı, oksijen kullanımını azaltır. Bu da kapiller geçirgenliğini artırarak daha fazla sıvı sızmasına yol açar.

Ödem yine sinir dokusu hücrelerindeki sodyum pompalarını durdurarak bu hücrelerin şişmesine neden olur. Bir kez bu kısır döngü başladığında, beyin tümünün harabiyetini önlemek için cesur önlemler almak gerekir. Bu önlemlerden birisi manitol gibi çok konsantre edilmiş ozmotik bir maddeyi intravenöz olarak uygulamaktır. Bu madde, beyin dokusundan sıvıyı ozmoz yoluyla çeker ve kısır döngüyü sona erdirir. Diğer bir işlem ise ventrikülleri iğneyle delerek, sıvıyı

beynin lateral ventriküllerinden hızlı bir şekilde uzaklaştırıp beyin içi basıncını azaltmaktır.

Beyin Metabolizması

Beyin de diğer dokular gibi metabolik ihtiyaçlarını sağlamak için oksijen ve besinlere gerek duyar. Bununla beraber beyin metabolizmasının, kendine özgü açıklanması gereken özellikleri vardır.

Beynin Toplam Metabolik Hızı ve Nöronların Metabolik Hızları. Beyin kütlelerinin tüm vücut kütlelerinin sadece %2'si olmasına rağmen uyanık haldeki dinlenme koşullarında, beyin metabolizmasının tüm vücut metabolizmasının %15'i kadar olduğu hesaplanmıştır. Bundan dolayı dinlenme koşullarında beyin metabolizması, sinir sistemi dışındaki birim doku kütle başına rastlayan ortalama metabolizmanın yaklaşık 7,5 katı kadardır.

Bu aşırı beyin metabolizmasının çoğu, gliyal destek dokularında değil nöronlarda gerçekleşir. Nöronlardaki metabolizmada gerekli olan bu büyük ihtiyaç, başlıca sodyum ve kalsiyum iyonlarının hücre dışına, potasyum iyonlarının da hücre içine pompalanmasından kaynaklanır. Bir nöron oluşan her aksiyon potansiyelini iletğinde, nöron zarının iki tarafında uygun iyon konsantrasyon farkının yeniden düzenlenmesi için ek taşıma gereksinimi artarak bu iyonlar zardan geçiş yaparlar. Bu nedenle aşırı beyin aktivitesi sırasında nöron metabolizması, %100 ile %150 oranında artış gösterir.

Beynin Kendine Özgü Oksijen Gereksinimi-Belirgin Anaerobik Metabolizma Yokluğu. Vücudun birçok dokuları birkaç dakika, bazen 30 dakika süreyle oksijensiz yaşayabilir. Bu süreç içinde doku hücreleri enerjilerini, glikoz ve glikojenin oksijenle birleşmeden kısmen yıkılmaları sonucu gerçekleşen, bir enerji serbestlenme yöntemi olan anaerobik metabolizma işlemi ile elde ederler. Bu olayda, ancak çok büyük miktarlarda glikoz ve glikojenin tüketilerek harcanmasıyla enerji açığa çıkar. Bununla beraber bu enerji dokunun canlı kalmasını sağlar.

Beynin çok fazla anaerobik metabolizma yeteneği yoktur. Bunun nedenlerinden birisi; nöron aktivitesinin büyük bir kısmının, her saniye kandan gelen oksijene bağlı olması nedeniyle nöronların yüksek metabolik hızla sahip olmalarıdır. Bu faktörler birlikte göz önüne alındığında ani bir kan akımı kesintisinin ya da kandaki ani oksijen yetersizliğinin, beyinde neden 5 ile 10 saniyede içinde bilinç kaybına neden olabileceğini açıklar.

Normal Koşullar Altında Beyin Enerjisinin Çoğu Glikoz İle Sağlanır. Normal koşullar altında, beyin hücreleri tarafından kullanılan enerjinin hemen hemen tamamı kandan kaynaklanan glikozla sağlanır. Oksijende olduğu gibi glikozun çoğu, dakika dakika, saniye saniye beyin hücreleri tarafından kapiller kandan alınır; çünkü nöronlarda herhangi bir anda yalnızca 2 dakikalık glikoz gereksinimini karşılayacak kadar glikojen depolanabilir.

Nöronların kandan glikozu alması bir özellik gösterir; nöron zarından glikozun taşınması, vücudun çoğu hücrelerinden farklı olarak insüline bağımlılık göstermez. Bundan dolayı gerçekten insülin sekresyonunun hiç olmadığı ciddi diyabetik hastalarda bile glikoz, nöronlar içine kolayca

difüze olur. Bu durum, diyabetik hastalarda mental fonksiyon kaybının önlenmesinde büyük bir şanstır. Ancak diyabetik bir hasta aşırı şekilde insülinle tedavi edildiğinde kan glikoz seviyesi çok düşebilir. Çünkü aşırı insülin, kas ve karaciğer hücreleri başta olmak üzere kandaki glikozun hemen tümünün, vücudun insüline duyarlı ve nöron olmayan çok sayıdaki hücrelerine taşınmasına neden olur. Bu gerçekleştiğinde kanda nöronlara gerekli olan yeterli glikoz kalmaz ve bazen komaya yol açan ciddi mental fonksiyon bozukluğu, hatta daha sık olarak da aşırı insülin tedavisinin neden olduğu mental dengesizlik ve psikotik bozukluklar görülür.

Kaynaklar

- Ainslie PN, Duffin J: Integration of cerebrovascular CO₂ reactivity and chemoreflex control of breathing: mechanisms of regulation, measurement, and interpretation, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 296:R1473, 2009.
- Alawneh JA, Moustafa RR, Baron JC: Hemodynamic factors and perfusion abnormalities in early neurological deterioration, *Stroke* 40:e443–e450, 2009.
- Barres BA: The mystery and magic of glia: a perspective on their roles in health and disease, *Neuron* 60:430, 2008.
- Chesler M: Regulation and modulation of pH in the brain, *Physiol Rev* 83:1183, 2003.
- Duelli R, Kuschinsky W: Brain glucose transporters: relationship to local energy demand, *News Physiol Sci* 16:71, 2001.
- Faraci FM: Reactive oxygen species: influence on cerebral vascular tone, *J Appl Physiol* 100:739, 2006.
- Gore JC: Principles and practice of functional MRI of the human brain, *J Clin Invest* 112:4, 2003.
- Haydon PG, Carmignoto G: Astrocyte control of synaptic transmission and neurovascular coupling, *Physiol Rev* 86:1009, 2006.
- Iadecola C, Davisson RL: Hypertension and cerebrovascular dysfunction, *Cell Metab* 7:476, 2008.
- Iadecola C, Nedergaard M: Glial regulation of the cerebral microvasculature, *Nat Neurosci* 10:1369, 2007.
- Iadecola C, Park L, Capone C: Threats to the mind: aging, amyloid, and hypertension, *Stroke* 40(Suppl 3):S40, 2009.
- Johnston M, Papaiconomou C: Cerebrospinal fluid transport: a lymphatic perspective, *News Physiol Sci* 17:227, 2002.
- Koehler RC, Roman RJ, Harder DR: Astrocytes and the regulation of cerebral blood flow, *Trends Neurosci* 32:160, 2009.
- Moore CI, Cao R: The hemo-neural hypothesis: on the role of blood flow in information processing, *J Neurophysiol* 99:2035, 2008.
- Murkin JM: Cerebral autoregulation: the role of CO₂ in metabolic homeostasis, *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 11:269, 2007.
- Paulson OB: Blood-brain barrier, brain metabolism and cerebral blood flow, *Eur Neuropsychopharmacol* 12:495, 2002.
- Syková E, Nicholson C: Diffusion in brain extracellular space, *Physiol Rev* 88:1277, 2008.
- Toda N, Ayajiki K, Okamura T: Cerebral blood flow regulation by nitric oxide: recent advances, *Pharmacol Rev* 61:62, 2009.
- Yenari M, Kitagawa K, Lyden P, Perez-Pinzon M: Metabolic downregulation: a key to successful neuroprotection?, *Stroke* 39:2910, 2008.

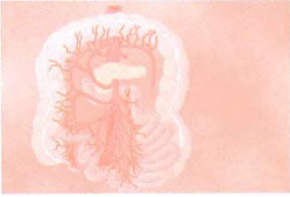
XII

ÜNİTE

Sindirim Fizyolojisi

62. Gastrointestinal İşlevin Genel İlkeleri- Hareketlilik, Sinirsel Kontrol ve Kan Dolaşımı
63. Sindirim Kanalıında Besinlerin İlerlemesi ve Karışması
64. Sindirim Kanalıının Salgı İşlevleri
65. Sindirim Yolunda Sindirim ve Emilim
66. Sindirim Hastalıklarının Fizyolojisi

Gastrointestinal İşlevin Genel İlkeleri- Hareketlilik, Sinirsel Kontrol ve Kan Dolaşımı



Sindirim kanalı vücuda su, elektrolitler, vitaminler ve besinleri sürekli olarak sağlar. Bunu gerçekleştirmek için (1) gıdaların sindirim kanalında hareketi, (2) sindirim salgılarının salgılanması ve besinin sindirimi, (3) suyun, çeşitli elektrolitlerin, vitaminlerin ve sindirim ürünlerinin emilimi, (4) emilen maddeleri uzağa taşımak için gastrointestinal organlarda kanın dolaşımı ve (5) tüm bu işlevlerin lokal, sinirsel ve hormonal mekanizmalarla kontrolü gerekir.

Şekil 62-1 tüm sindirim kanalını göstermektedir. Her bölüm kendi özel işlevine göre uyum göstermiştir. Özofagus gibi bazı bölümleri, basitçe gıda geçişini sağlarken, diğerleri, mide gibi, besini geçici olarak depolar ve ince bağırsak gibi diğer bazıları da, sindirim ve emilimde yer alır. Bu bölümde, tüm sindirim kanalındaki işlevlerin temel kurallarını tartışmaktayız. İzleyen bölümlerde kanalın farklı bölümlerinin özgül işlevleri tartışılacaktır.

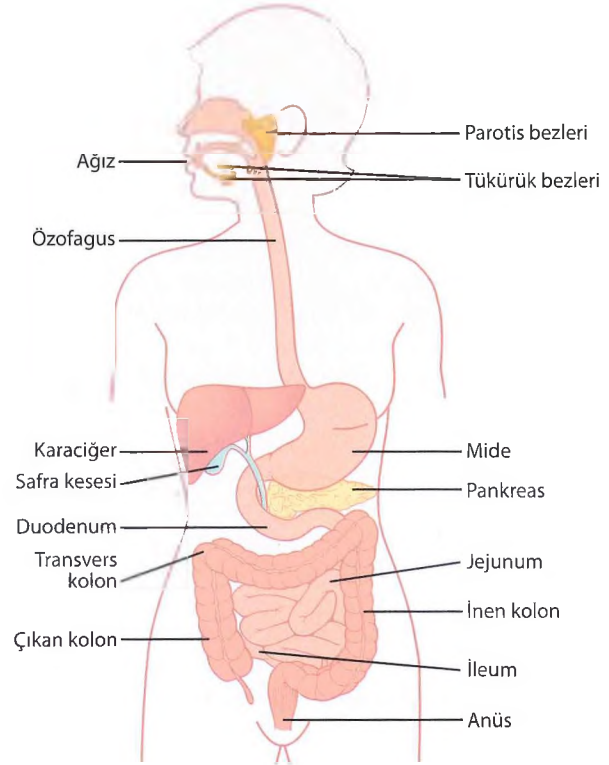
Şekil 62-1 tüm sindirim kanalını göstermektedir. Her bölüm kendi özel işlevine göre uyum göstermiştir. Özofagus gibi bazı bölümleri, basitçe gıda geçişini sağlarken, diğerleri, mide gibi, besini geçici olarak depolar ve ince bağırsak gibi diğer bazıları da, sindirim ve emilimde yer alır. Bu bölümde, tüm sindirim kanalındaki işlevlerin temel kurallarını tartışmaktayız. İzleyen bölümlerde kanalın farklı bölümlerinin özgül işlevleri tartışılacaktır.

Gastrointestinal Hareketliliğin Genel Kuralları

Gastrointestinal Duvarın Fizyolojik Anatomisi

Şekil 62-2 ince bağırsak duvarının tipik bir kesitini göstermektedir ve dış yüzeyden içeri doğru şu tabakaları içermektedir: (1) *seroza*, (2) *uzunlamasına (longitudinal) düz kas tabakası*, (3) *dairesel (sirküler) düz kas tabakası*, (4) *submukoza* ve (5) *mukoza*. Ek olarak seyrek düz kas liflerinden oluşmuş bir tabaka, *muskularis mukoza*, mukozanın daha derin tabakalarında uzanır. Bağırsakların motor işlevleri düz kasın farklı tabakaları tarafından gerçekleştirilir.

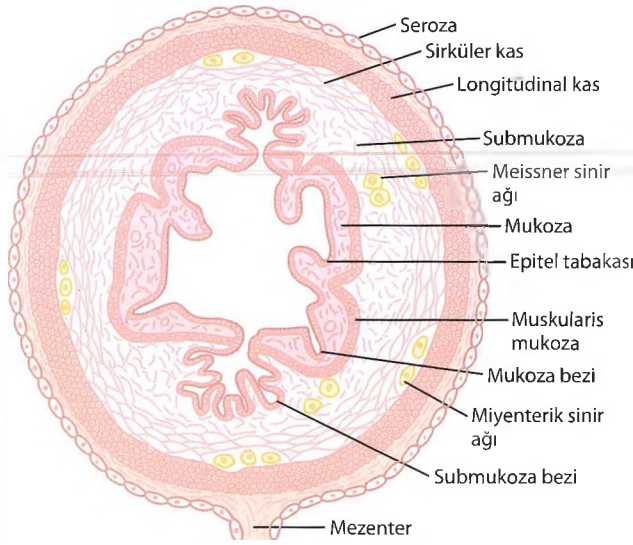
Bölüm 8'de tartışılan düz kasın genel özellikleri ve işlevi, bu bölümün ilerideki kısımlarına temel oluşturması amacıyla özetlenmektedir. Bağırsak düz kasının özellikleri aşağıda tanımlanmıştır.



Şekil 62-1 Sindirim kanalı.

Gastrointestinal Düz Kas-Sinsisyum Olarak İşlevi. Gastrointestinal kanaldaki bireysel düz kas lifleri 200-500 mikrometre uzunlukta ve 2 ile 10 mikrometre çaptadırlar ve 1000 kadar paralel liften oluşmuş demetler şeklinde düzenlenmişlerdir. *Longitudinal kas tabakasında* bu demetler bağırsak kanalı boyunca uzunlamasına *uzanırken*, *sirküler kas tabakasında* bağırsağın çevresinde uzanırlar.

Her düz kas demetinin içindeki kas lifleri birbirleriyle, iyonların bir hücreden sonrakine düşük direnç ile hareketine izin veren, çok sayıda *yarık bağlantılar* ile elektriksel olarak bağlanmışlardır. Böylece kas kasılmasını başlatan elektrik sinyalleri bir liften sonraki life kolayca ulaşır, ancak bu ileti demet boyunca yanlara doğru olduğundan daha hızla ulaşır.



Şekil 62-2 Bağırsağın tipik enine kesiti.

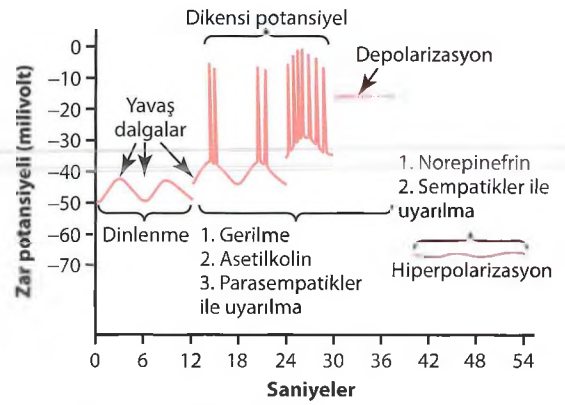
Düz kas liflerinin her demeti birbirinden gevşek bağ dokusu ile ayrılmıştır, fakat demetler birçok noktada birbirleriyle birleşir. Bu şekilde gerçekte her kas tabakası, düz kas demetlerinin dantel tarzında dallanmasını temsil etmektedir. Böylece, her kas tabakası bir sinsisyum olarak işlev görür; yani kas kütlesi içinde herhangi bir yerde bir aksiyon potansiyeli oluşturulduğunda bu genellikle kas içinde tüm yönlere ulaşır. Ulaştığı uzaklık, kasın uyarılabilmesine bağlıdır. Bazen yalnız birkaç milimetre sonra durur veya kimi zaman birkaç santimetre veya ince bağırsak kanalının tüm uzunluğu boyunca bile ilerlerler.

Ayrıca, longitudinal ve sirküler kas tabakaları arasında birkaç bağlantı bulunur; böylece bu tabakalardan birindeki uyarılma sıklıkla diğerini de uyarır.

Gastrointestinal Düz Kasın Elektriksel Etkinliği

Bağırsak kanalının düz kası sürekli fakat yavaş bir içsel (intrinsek) elektriksel aktivite ile uyarılır. Elektriksel aktivitede iki temel elektriksel dalga tipi bulunur. Bunlar Şekil 62-3'te gösterilmiş olan (1) *yavaş dalgalar* ve (2) *dikensi dalgalar*dır. Ayrıca gastrointestinal düz kasın dinlenme zar potansiyelinin voltajı farklı düzeylere değişebilir ve bu da gastrointestinal kanalın motor etkinliğinin kontrolünde önemli etkilere sahip olabilir.

Yavaş Dalgalar. Gastrointestinal kasılmaların çoğu ritmik olarak gerçekleşir ve bu ritim daha çok düz kas zar potansiyelindeki "yavaş dalga" diye adlandırılan dalgaların frekansı ile belirlenir. Şekil 62-3'de gösterildiği gibi, bu dalgalar, aksiyon potansiyelleri değildir. Buna karşılık dinlenme zar potansiyelindeki yavaş ve dalgalanma gösteren değişikliklerdir. Yavaş dalgaların şiddetleri 5 ve 15 milivolt arasında değişir ve frekansları insan gastrointestinal kanalının farklı bölümlerinde dakikada 3 ve 12 arasında-



Şekil 62-3 İnce bağırsak düz kasındaki zar potansiyelleri. Bağırsağın farklı fizyolojik koşullarında gerçekleşen yavaş dalgalar, dikensi potansiyeller, depolarizasyon ve hiperpolarizasyona dikkat ediniz.

dır. Midenin gövde kısmında yaklaşık 3, duodenumda 12 kadar ve terminal ileumda yaklaşık 8 veya 9 kadardır. Bu nedenle, midenin gövde bölümünün kasılma ritmi sıklıkla dakikada yaklaşık 3, duodenumda dakikada yaklaşık 12 ve ileumda dakikada 8 ila 9'dur.

Yavaş dalgaların nedeni tam olarak anlaşılmamıştır. Ancak, bu dalgaların düz kas hücreleri ile düz kas hücreleri için *elektriksel uyarıcı oluşturucu (pacemaker)* olduğuna inanılan *Cajal'ın interstisyel hücreleri* adı verilen özelleşmiş hücreler arasında çok yönlü etkileşimler sonucunda oluştuğu tahmin edilmektedir. Bu interstisyel hücreler birbirleriyle bir ağ yaparlar ve düz kas hücre tabakaları arasına yayılarak düz kas hücreleri ile sinapsbenzeri bağlantı kurarlar. Cajal'ın interstisyel hücreleri, yavaş dalga aktivitesini oluşturabilecek biçimde aralıklı olarak açılıp kapanan ve içeri doğru akıma neden olan buraya özgü iyon kanalları nedeniyle zar potansiyelinde döngüsel değişiklikler gösterir.

Yavaş dalgalar genellikle gastrointestinal kanalın çoğu bölgesinde, belki mide dışında, kendileri kas kasılmasına neden olmazlar. Aksine, bunlar daha çok aralıklı dikensi potansiyellerin ortaya çıkmasını uyarırlar ve dikensi potansiyeller de gerçekten kas kasılmasını uyarırlar.

Dikensi Potansiyeller. Dikensi potansiyeller gerçek aksiyon potansiyelleridir. Dikensi potansiyeller gastrointestinal düz kasın dinlenme potansiyeli yaklaşık -40 milivolttan daha pozitif olduğunda (bağırsaktaki düz kas liflerinin normal zar dinlenme potansiyeli -50 ile -60 milivolt arasındadır) otomatik olarak oluşurlar. Şekil 62-3'de yavaş dalgaların tepe noktalarının -40 milivoltun üstü düzeyine giderek yükseldiği, yani -40 milivolttan daha pozitif olduğu her seferde dikensi potansiyellerin bu tepelerde görüldüğüne dikkat ediniz. Yavaş dalga potansiyeli bu düzeyden ne kadar daha yükseğe çıkarsa, dikensi potansiyelin sıklığı o kadar büyük olur; genellikle saniyede 1 ile 10 dikensi potansiyel arasında değişir. Gastrointestinal kastaki dikensi potansiyellerin her biri, 10 ile 20 milisaniye kadar sürer ve bu süre büyük sinir liflerindeki aksiyon potansiyeline göre 10 ile 40 misli daha uzamıştır.

Gastrointestinal düz kas ile sinir liflerinin aksiyon potansiyelleri arasındaki diğer bir önemli farklılık da oluşma şekilleridir. Sinir liflerinde, aksiyon potansiyelleri hemen tamamen sodyum iyonlarının sodyum kanallarından liflerin içine hızla girmesiyle gelişir. Gastrointestinal düz kasta, aksiyon potansiyelin oluşumundan sorumlu kanallar bazı bakımlardan farklıdır; bu kanallar çok sayıda kalsiyum iyonunun yanı sıra daha az sayıda sodyum iyonunun da girmesine izin vermekte, bu nedenle *kalsiyum-sodyum* kanalları adını almaktadır. Bu kanalların, hızlı sodyum kanallarına kıyasla daha yavaş açılıp kapanmaları, aksiyon potansiyellerinin uzun sürmesinden sorumludur. Ayrıca, aksiyon potansiyeli sırasında, kalsiyum iyonlarının kas lifinin içine fazla miktarda hareketi, biraz ileride tartışılacağı gibi, ince bağırsak düz kasının kasılmasında özel bir rol oynar.

Zar Dinlenim Potansiyelinin Voltajındaki Değişiklikler.

Yavaş dalga ve dikensi potansiyellere ek olarak, dinlenim zar potansiyellerinin voltaj düzeylerinde değişiklikler olabilir. Normal şartlar altında dinlenim zar potansiyelleri ortalama -56 milivolttur; fakat birçok faktör bu düzeye etki edebilir. Dinlenim zar potansiyeli daha pozitif olduğunda düz kas lifi daha kolay uyarılabilir hale gelir ve bu duruma zarın *depolarizasyonu* denir. Potansiyel daha negatif olduğunda ise lifler daha az uyarılabilir, bu duruma da *hiperpolarizasyon* denir.

Zarı depolarize eden faktörler zarı daha fazla uyarılabilir hale getirirler. Bunlar: (1) kasın *gerilmesi*, (2) parasempatik sinir uçlarından salgılanan *asetilkolin* ile uyarılması ve (3) bazı *özellik gastrointestinal hormonlar* ile uyarılmasıdır.

Zar potansiyelini daha da negatifleştiren önemli faktörler ise zarı hiperpolarize eder ve kas lifini daha az uyarılabilir hale getirirler. Bunlar: (1) *norepinefrinin* veya *epinefrinin* kas zarı üzerine olan etkisi (2) sinir uçlarından norepinefrin salgılayan sempatik sinirlerin uyarılmasıdır.

Kalsiyum İyonları ve Kas Kasılması. Düz kas kasılması kalsiyumun kas lifi içine girişine cevap olarak meydana gelir. Bölüm 8'de açıklandığı gibi kalsiyum iyonları kalmadulün kontrol mekanizması üzerinden hareket ederek lifteki miyozin iplikçiklerini uyarır; böylece miyozin ve aktin iplikçikleri arasında birbirini çeken güçlere neden olur ve kasın kasılması sağlanır.

Yavaş dalgalar kalsiyum iyonunun düz kas içine girişine neden olmazlarken, sadece sodyum iyonunun girişini sağlarlar. Bu nedenle, yavaş dalgalar kendi başlarına genellikle kasılmaya neden olmazlar; bunun yerine yavaş dalgaların en üst noktasında meydana gelen dikensi potansiyeller sırasında büyük miktarda kalsiyum iyonu lifin içine girer ve kasılmaya neden olur.

Bazı Gastrointestinal Düz Kasların Tonik Kasılmaları.

Gastrointestinal sistemdeki bazı düz kaslar ritmik kasılmaların yanı sıra veya bunların yerine *tonik kasılmalar* yaparlar. Tonik kasılmalar devamlıdır; yavaş dalgaların

bazal elektriksel ritimleri ile ilişkili değildir; fakat sıklıkla dakikalar hatta saatler boyunca sürerler. Tonik kasılmalar sıklıkla yoğunluklarında artma veya azalma gösterir; ancak devamlıdır.

Tekrarlayan dikensi potansiyeller bazen tonik kasılmalara neden olabilirler. Bunların sıklığı ne kadar artarsa kasılmanın derecesi de o kadar büyük olacaktır. Bazın tonik kasılmalar aksiyon potansiyellerine neden olmaksızın düz kas zarının devamlı depolarizasyonuna yol açan hormonlar veya diğer faktörler tarafından oluşturulur. Tonik kasılmaların üçüncü nedeni, zar potansiyeli değişiklikleri ile ilişkili olmayan yollarla taşınan kalsiyumun devamlı olarak hücrenin içine girişidir. Bu mekanizmanın detayları açık değildir.

Gastrointestinal İşlevin Sinirsel Kontrolü-Enterik Sinir Sistemi

Gastrointestinal kanal *enterik sinir sistemi* denilen bir sinir sistemine sahiptir. Bu sistem tamamen organ duvarında yer alır; özofagusta başlar ve anüse kadar devam eder. Enterik sistemi içindeki nöronların sayısı yaklaşık 100 milyondur ve bu rakam tüm omurilikteki nöron sayısına hemen hemen eşittir. Yüksek derecede gelişmiş olan enterik sinir sistemi gastrointestinal hareketlerin ve salgıların kontrolünde oldukça önemlidir.

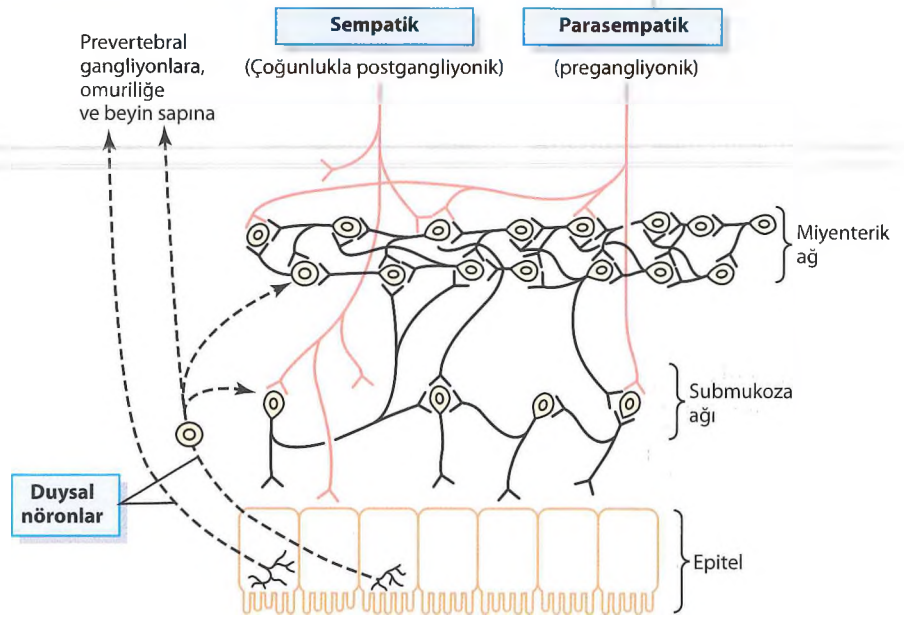
Enterik sinir sistemi Şekil 62-4'de gösterildiği gibi temel olarak iki ağdan ibarettir: (1) longitudinal ve sirküler kas tabakaları arasında yer alan *miyenterik* veya *Auerbach ağı* denilen dış ağ ve (2) submukozada yer alan *submukoza* veya *Meissner ağı* denilen iç ağ. Bu iki ağ arasındaki ve içindeki sinirsel bağlantılar Şekil 62-4'de gösterilmiştir.

Miyenterik ağ temel olarak gastrointestinal hareketleri kontrol ederken, submukozal ağ başlıca gastrointestinal salgıları ve lokal kan akımını kontrol eder.

Şekil 62-4'deki miyenterik ve submukozal ağ ile bağlantıları olan sempatik ve parasempatik liflere dikkat ediniz. Enterik sinir sistemi her ne kadar bu ekstrensek sinirlerden bağımsız olarak kendi kendine işlev görse de, parasempatik ve sempatik sistemlerin uyarılması, ileride de tartışılacağı gibi gastrointestinal işlevlerde uyarılma veya baskılama yaratabilir.

Yine Şekil 62-4'de gösterildiği gibi gastrointestinal epitel veya bağırsak duvarından köken alan duysal sinir uçları vardır. Bunlar aferent liflerini enterik sinir sisteminin her iki pleksusuna ve ayrıca (1) sempatik sinir sisteminin prevertebral gangliyonlarına, (2) omuriliğe ve (3) vagus sinirleri içinde beyin sapına gönderirler. Bu duysal sinirler bağırsağın içinde lokal refleksler oluşturabilir ve diğer refleksler santral sinir sisteminin bazal bölgelerinden veya prevertebral gangliyonlardan bağırsağa doğru geriye yayılım yapabilirler.

Şekil 62-4 Bağırsak duvarının sinirsel kontrolü, miyenterik ve submukoza ağları (siyah lifler), bu ağların sempatik ve parasempatik sinir sistemi tarafından ekstrensek kontrolünü (kırmızı lifler) ve lümen epitelini ve bağırsak duvarından enterik ağlara geçen, oradan prevertebral gangliyonlara, omuriliğe ve beyin sapına ulaşan duysal lifleri (kesik lifler) göstermektedir.



Miyenterik ve Submukoza Ağları Arasındaki Farklar

Miyenterik ağ genel olarak gastrointestinal kanalın tüm uzunluğu boyunca uzanan, birbirleriyle ilişkili nöronların zincir şeklinde sıralanmasıyla meydana gelir. Bu tek sıra zincirlerden birisi Şekil 62-4'de gösterilmiştir.

Miyenterik ağ bağırsak duvarı boyunca yukarıdan aşağıya doğru uzandığı için ve yine bağırsak düz kasının longitudinal ve sirküler tabakaları arasında yer aldığından, temel olarak bağırsak boyunca oluşan motor aktivitenin kontrolü ile ilgilidir. Uyarıldığında temel etkileri şunlardır: (1) artmış tonik kasılma veya bağırsak duvarının "tonusunun" artması, (2) ritmik kasılmaların yoğunluğunun artması, (3) kasılma ritminin hızının hafifçe artması, (4) peristaltik dalgaların hızlanmasına neden olan uyarıcı dalgaların ileti hızının artması.

Miyenterik ağ tamamen uyarıcı olarak ele alınmamalıdır. Çünkü bazı nöronlar *baskılayıcıdır*; bu sinir lifleri terminal uçlarından *vazoaktif intestinal polipeptit* veya diğer peptitler gibi baskılayıcı transmitterler salgırlar. Sonuçta meydana gelen baskılayıcı sinyaller, *pilor sfinkteri* gibi midenin boşalmasını ve *ileoçekal kapak sfinkteri* gibi ince bağırsak içeriğinin çekuma boşalmasını kontrol eden gastrointestinal kanalın birbirini takip eden segmentleri arasında gıdanın hareketini engelleyici sfinkter kasların inhibisyonu için özellikle yararlıdır.

Submukoza ağı, miyenterik ağına tersine her bir küçük bağırsak segmentinin iç duvarındaki kontrolden sorumludur. Örneğin, birçok duysal sinyal gastrointestinal epitelten kaynaklanır ve daha sonra submukoza ağında toplanarak *bölgesel ince bağırsak salgısına*, *bölgesel emilime* ve gastrointestinal mukozanın çeşitli derecelerde içe

doğru katlanmasına neden olan *submukozadaki kasın bölgesel kasılmasına* yardımcı olur.

Enterik Nöronlar Tarafından Salgılanan Nörotransmitter Tipleri

Enterik sinir sisteminin çoklu işlevlerini daha iyi anlamak amacıyla, araştırmacılar dünya çapında yaptıkları çalışmalarda farklı enterik sinir uçlarından salgılanan düzenlerce birbirinden farklı nörotransmitterler tanımlamışlardır. Bunlardan iki tanesi çok yakından tanıdığımız (1) *asetilkolin* ve (2) *norepinefrin*'dir. Diğerleri (3) *adenozin trifosfat* (4) *serotonin* (5) *dopamin* (6) *kolesistokinin* (7) *P maddesi* (8) *vazoaktif intestinal polipeptit* (9) *somatostatin* (10) *leu-enkefalin* (11) *met-enkefalin* ve (12) *bombesin*'dir. Aşağıda vurgulanan noktalar dışında, bunların çoğunun özgül işlevleri, geniş şekilde tartışılacak kadar yeterince bilinmemektedir.

Asetilkolin gastrointestinal aktiviteyi hızlandırırken, *norepinefrin* gastrointestinal aktiviteyi baskılar. Adrenal medulladan dolaşıma salgılandıktan sonra kan yoluyla gastrointestinal kanala ulaşan *epinefrin* için de bu durum geçerlidir. Yukarıda belirtilmiş olan diğer transmitterler, uyarıcı ve baskılayıcı maddelerin karışımıdır ve bunların bazılarını bir sonraki bölümde tartışacağız.

Gastrointestinal Kanalin Otonom Kontrolü

Parasempatik Uyarı Enterik Sinir Sistemindeki Aktiviteyi Artırır. Bağırsakların parasempatik sinirleri Bölüm 60'da tartışıldığı gibi *kranyal* ve *sakral bölümlere* ayrılmaktadır.

Sindirim kanalının ağız ve farengeal bölgesine giden birkaç parasempatik lifi hariç, *kranyal parasempatikler*

neredeyse tamamen *vagus siniri* içinde taşınırlar. Bu lifler özofagus, mide ve pankreası yoğun olarak inerve ederlerken kalın bağırsağın birinci yarısına kadar olan bağırsak bölümüne daha az ulaşırlar.

Sakral parasempatikler ikinci, üçüncü ve dördüncü sakral spinal segmentlerden doğarlar ve *pelvik sinirler* içinde kalın bağırsağın distal yarısına ulaşırlar. Sigmoidal, rektal ve anal bölgeler parasempatik lifler tarafından diğer bağırsak kısımlarına göre daha iyi inerve edilirler. Bu liflerin özellikle dışkılama reflekslerinde işlev yapar; bu işlevler Bölüm 63'de tartışılmıştır.

Parasempatik sistemin *postgangliyonik nöronları* miyenterik ve submukozal ağ içinde yerleşmişlerdir ve parasempatik sinirlerin uyarılması enterik sinir sisteminin tamamında genel bir aktivite artımına neden olur. Böylece gastrointestinal işlevlerin büyük bir bölümünde aktivite artımına neden olurlar.

Sempatik Uyarı Genellikle Gastrointestinal Kanal Aktivitesini Baskılar. Gastrointestinal kanalın sempatik lifleri omuriliğin T5-L2 segmentleri arasından kaynaklanır. Bağırsakları inerve eden pregangliyonik liflerin çoğu omuriliği terk ettikten sonra omuriliğin yanında yer alan *sempatik zincir* içine girer ve bu liflerin büyük bölümü bu zincirleri terk ederek *çölyak gangliyon* ve çeşitli *mezenterik gangliyonlar'a* doğru giderler. *Postgangliyonik sempatik nöron gövdelerinin* büyük bölümü bu gangliyonlarda bulunur ve postgangliyonik lifler buradan yayılarak postgangliyonik sempatik sinirler içinde temel olarak enterik sinir sistemindeki nöronlarda sonlanacak şekilde tüm bağırsaklara geçerler. Sempatikler genel olarak, parasempatiklerde olduğu gibi ağız boşluğu ve anüse yakın bölgelere yoğun olarak dallar vermek yerine, gastrointestinal kanalın tamamını inerve ederler. Sempatik sinir uçları daha çok *norepinefrin* fakat az miktarlarda da *epinefrin* salgırlar.

Genel olarak sempatik sinir sisteminin uyarılması parasempatik sistemin neden olduğu etkilerin tersine, gastrointestinal kanalın aktivitesinde *baskılanmaya* neden olur. Etkilerini iki yolla meydana getirir: (1) norepinefrinin düz kas üzerine doğrudan etki ile yaptığı hafif baskılama (muskularis mukoza hariç, zira burası için uyarıcıdır) ve (2) enterik sinir sistemi nöronlarına norepinefrinin güçlü baskılayıcı etkisi.

Böylece sempatik sistemin kuvvetle uyarılması bağırsak hareketlerini öyle büyük ölçüde durdurabilir ki, gastrointestinal kanalda gıdanın hareketini gerçek anlamda durdurabilir.

Bağırsakların Aferent Duysal Lifleri

Bağırsaklardan birçok aferent duysal sinir lifi çıkar. Bunların bazılarının hücre gövdeleri enterik sinir sistemi içinde, bazılarının ise omuriliğin arka kök gangliyonlarında bulunur. Bu sinirler (1) bağırsak mukozasının iritasyonu (2) bağırsakların aşırı gerilmesi veya (3) bağırsakta bazı özel kimyasal maddelerin bulunması ile uyarılabilirler. Bu liflerden gelen sinyaller *uyarılmaya* veya bazı

koşullar altında bağırsak hareketlerinde veya salgılarında *baskılanmaya* neden olabilirler.

Ayrıca, bağırsaktan kalkan duysal sinyaller omurilik ve hatta beyin sapının çeşitli alanlarına kadar tüm yolu katederler. Örneğin *vagus sinirinin* sinir liflerinin %80'i aferent, geri kalanı eferenttir. Bu aferent lifler duysal sinyalleri gastrointestinal kanaldan beyin medullasına taşır ve böylece gastrointestinal kanalın birçok işlevini kontrol edecek olan vagal refleks sinyallerini başlatırlar.

Gastrointestinal Refleksler

Enterik sinir sisteminin anatomik düzeni ve sempatik ve parasempatik sistem ile olan bağlantıları, gastrointestinal kontrol için gerekli olan 3 tip gastrointestinal refleksin meydana gelmesini sağlar. Bunlar aşağıda belirtilmiştir:

1. *Enterik sinir sisteminin tamamen içinde entegre edilen refleksler.* Bunlar gastrointestinal salgıları, peristaltizmi, karıştırıcı kasılmaları, bölgesel inhibitör etkileri kontrol eden refleksleri içerir.
2. *Bağırsaklardan başlayıp prevertebral sempatik gangliyonlara giden ve gastrointestinal kanala geri dönen refleksler.* Gastrointestinal kanalda bu refleksler uyarınları uzun mesafeler boyunca iletebilirler. Kolonun boşalmasını sağlayan mideden doğan sinyaller (*gastrokolik refleks*), mide motilitesi ve salgısını baskılayan ince bağırsak ve kolondan kaynaklanan sinyaller (*enterogastrik refleks*) ve ileum içeriğinin kolona boşalmasını baskılayan kolondan kaynaklanan sinyaller (*kolonoileal refleks*) gibi.
3. *Bağırsaklardan omuriliğe ve beyin sapına giden ve tekrar gastrointestinal kanala geri dönen refleksler.* Bunlar özellikle (1) mide ve duodenumdan kaynaklanan, *vagus* ile beyin sapına giden ve mideye geri dönen midenin motor hareketlerini ve salgısını kontrol eden refleksler; (2) tüm gastrointestinal kanalda genel bir baskılama yaratan *ağrı refleksleri*; (3) omuriliğe gelen ve geri dönüp dışkılama için gerekli kuvvetli kolonik, rektal ve abdominal kasılmaları yaratan dışkılama refleksleridir.

Gastrointestinal Motilitenin Hormonlar Tarafından Kontrolü

Portal dolaşıma salgılanan gastrointestinal hormonlar hormona özgül reseptörlerine bağlanarak hedef hücrelerde etkilerini gösterirler. Bu hormonların etkisi salgılandığı doku ile etki edeceği doku arasındaki bütün sinir bağlantıları zarar görse dahi devam eder. Tablo 62-1 gastrointestinal hormonların etkilerini, salgı için uyarıcı tipini ve salgılandığı dokuyu ana hatlarıyla göstermektedir.

Bölüm 64'de gastrointestinal salgının kontrolünde çeşitli hormonların önemleri tartışılmıştır. Bu hormonların birçoğu gastrointestinal kanalın bazı bölümlerinin motilitesini de etkilerler. Hormonların motilite üzerine etkileri, salgılayıcı etkilerinden daha az önemli olduğu halde, motilite kontrolü için çok önemli olan bazıları aşağıdadır.

Tablo 62-1 Gastrointestinal hormonların etkileri, salgı için uyaran faktörler ve salgılandığı yerler.

Hormon	Salgı için uyaran	Salgılandığı yer	Etki
Gastrin	Protein Midenin gerilmesi Sinirsel uyarı (Asit serbestlenmesini baskılar)	Mide antrum, duodenum ve jejunumdaki G hücreleri	Mide asit salgısını ve mide mukozasının büyümesini uyarır
Kolesistokinin	Protein Yağ Asit	Duodenum, jejunum ve ileumdaki I hücreleri	Pankreasın enzim ve bikarbonat salgısını uyarır Safranın kontraksiyonlarını artırır Pankreas bezi büyümesini uyarır Mide boşalmasını baskılar
Sekretin	Asit Yağ	Duodenum, jejunum ve ileumdaki S hücreleri	Pepsin salgısını uyarır Pankreasın ve safranın bikarbonat salgısını uyarır Pankreas bezinin büyümesini uyarır Mide asit salgısını baskılar
Gastrik inhibitör peptid	Protein Yağ Karbonhidrat	Duodenum ve jejunumdaki K hücreleri	İnsülin salgısını uyarır Mide asit salgısını baskılar
Motilin	Yağ Asit Sinirsel uyarı	Duodenum ve jejunumdaki M hücreleri	Mide ve bağırsak hareketlerini uyarır

Gastrin midenin antrumunun "G" hücreleri tarafından, besin alımı ile ilgili uyarılara yanıt olarak salgılanır. Bu uyarılar, midenin gerilmesi, proteinlerin sindirim ürünleri ve vagusun uyarılması sırasında mide mukozasının sinirleri tarafından serbestlenen *gastrin-serbestletici peptid*'tir. Gastrinin başlıca etkileri (1) *mide asit salgısını uyararak*, ve (2) *mide mukozasının büyümesini uyararak*.

Kolesistokinin bağırsak içindeki yağ ve yağ asitlerinin yıkım ürünleri ile monoglisitlerin varlığına cevap olarak *duodenum ve jejunum mukozasındaki* "I" hücrelerinden salgılanır. Safra kesesinin kasılmasını artırıcı etkisi ile safrayı ince bağırsağa boşaltır, böylece safra burada yağlı gıdaları emülsifiye ederek sindirilmeleri ve emilmelerinde önemli rol oynar. Kolesistokinin midenin hareketliliğinde hafif bir azalma yaratır. Böylece, bu hormon aynı zamanda safra kesesini boşaltırken mideden gıdaların boşalmasını yavaşlatarak yağların üst bağırsak sisteminde sindirilmeleri için yeteri kadar zaman kalmasını sağlar. Kolesistokinin ayrıca iştahı baskılayarak aşırı beslenmeyi önler. Kolesistokinin bu etkisini, Bölüm 71'de tartışıldığı gibi duodenumdaki duysal aferent sinir liflerini uyararak ve bu liflerin vagus siniri ile gönderdiği

sinyaller sonucu beyindeki beslenme merkezinde baskı-lama yapması sonucu gösterir.

Sekretin mideden pilor yoluyla duodenuma boşalan asit özellikteki mide sıvısına cevap olarak duodenum mukozasındaki "S" hücrelerinden salgılanır. Sekretinin gastrointestinal kanalda hareketlilik üzerinde hafif baskılayıcı etkisi vardır ve ince bağırsaklardaki asidi etkisizleştirmeye yardım edecek olan pankreasın bikarbonat salgısını uyarır.

Gastrik inhibitör peptid temel olarak yağ asitleri ve amino asitlere, daha az olarak da karbonhidratlara cevap olarak *üst ince bağırsak mukozası* tarafından salgılanır. İnce bağırsağın üst kısımları gıda ile dolu olduğu zaman midenin motor aktivitesini baskılayarak mide içeriğinin duodenuma geçişini yavaşlatır. Gastrik inhibitör peptidin mide aktivitesini baskılayıcı etkisini gösterdiği kan düzeylerinden daha düşük düzeylerde insülin salgısını uyarıcı etkisi vardır; bu nedenle gastrik inhibitör peptide *glikoz-bağımlı insülinotropik peptid* de denilir.

Motilin açlık sırasında mide ve *yukarı duodenumdan* salgılanır ve bu hormonun bilinen tek işlevi *gastrointestinal hareketliliği artırmaktır*. Motilin döngüsel olarak salgılanır ve insanda açlık sırasında her 90 dakikada bir mide ve ince bağırsaklar boyunca ilerleyen *sindirim-arası miyoelektrik kompleksler* adı verilen gastrointestinal hareketlilik dalgalarını uyarır. Besin alımından sonra, tam

anlaşılamayan mekanizmalar aracılığıyla, motilin salgısı baskılanmaktadır.

Gastrointestinal Kanaldaki Hareketlerin İşlevsel Tipleri

Gastrointestinal kanalda iki tip hareket meydana gelir: (1) sindirim ve emilim için kanal içinde gıdaları uygun hızda ileri doğru hareket ettiren *ilerletici hareketler* ve (2) bağırsak içeriğinin her zaman birbirleriyle karışık olarak kalmasını sağlayan *karıştırıcı hareketler*.

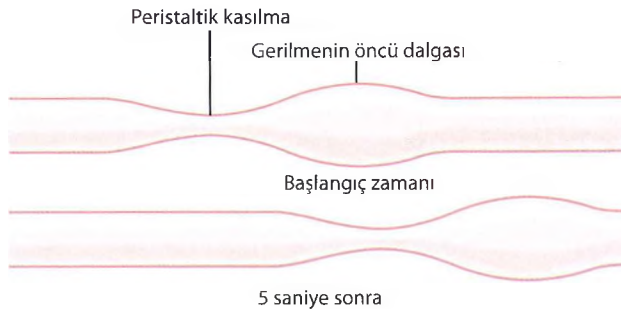
İlerletici Hareketler-Peristaltik Hareket

Gastrointestinal kanalın temel ilerletici hareketi Şekil 62-5'de gösterildiği gibi peristaltik harekettir. Bağırsak etrafında kasılan halkalar meydana gelir ve bunlar ileri doğru hareket ederler. Bu hareketler, ince ve gerilmiş bir tüpün etrafına parmakların dolanması, tüpün daraltılması ve tüp boyunca ileri doğru kaydırılmasına benzetilebilir. Kasılmış olan halkanın önündeki herhangi bir madde ileri doğru hareket eder.

Peristaltik hareket sinsityal düz kas tüplerinin doğal bir özelliğidir. Herhangi bir noktadan uyarılması bağırsağın sirküler kas tabakasında kasılma halkasının doğmasına neden olur ve bu halka daha sonra tüp boyunca yayılır. (Peristaltik hareketler aynı zamanda safra kanalları, ureterler, vücuttaki salgı bezi kanalları ve düz kas tüplerinde de meydana gelmektedir.)

Peristaltik hareketler için en alışılmış uyarı *bağırsakların gerilmesi*dir. Eğer bağırsak içinde herhangi bir noktada büyük miktarda gıda toplanırsa, bağırsak duvarının gerilmesi enterik sinir sistemini uyarak bu noktanın 2-3 cm gerisinde kasılmaya neden olur ve peristaltik hareketi başlatan kasılma halkası oluşur. Peristaltik hareketi başlatan diğer uyarılar, bağırsak epitelinin kimyasal veya fiziksel iritasyonudur. Ayrıca, bağırsakları uyaran güçlü parasempatik sinir uyarıları güçlü peristaltik dalgalara yol açarlar.

Peristaltik Hareketlerde Miyenterik Ağın İşlevi. Gastrointestinal kanalın herhangi bir yerinde miyenterik ağ konjenital olarak gelişmemiş ise bu bölgede peristaltik hareketler çok zayıftır. Miyenterik ağın kolinerjik sinir



Şekil 62-5 Peristaltik hareket.

uçlarını paralyze etmek için atropin tedavisi yapıldığında, bağırsakların tamamında peristaltik hareketler ya büyük ölçüde azalır veya tam olarak bloke olur. Bu yüzden, *etkili* peristaltik hareketler için aktif miyenterik ağ gereklidir.

Peristaltik Dalgaların Anüse Doğru Hareketi. Peristaltik hareketler teorik olarak uyarılan noktadan her iki yöne doğru olabilir; ancak hareket anüse doğru yol alarak devam ederken, ağza doğru olan hızla yok olur. Peristaltik hareketlerin bu yön tercihinin kesin nedenlerinden emin olunamamıştır ama, kuvvetle muhtemel olarak aşağıda anlatıldığı gibi miyenterik pleksusun anüse doğru polarize olmasından ileri gelmektedir.

Peristaltik Refleks ve "Bağırsak Kanunu". İntestinal kanalın bir segmenti gerilmeyle uyarıldığında ve peristaltik hareket başladığında, peristaltik harekete neden olan kasılma halkası normalde gerilmiş segmentin ağza doğru olan tarafı yönünden başlar. Daha sonra gerilmiş segmente doğru hareket ederek, tamamen ortadan kaybolmadan önce bağırsak içeriğini anüse doğru 5-10 cm kadar ilerletir. Aynı zamanda bağırsak anüse doğru aşağı yönde birkaç cm. genişleyebilir. Gıdaların ağız yönünden çok anüse doğru daha kolay ilerletilmesine izin verdiği için buna "karşılıklı gevşeme" denir.

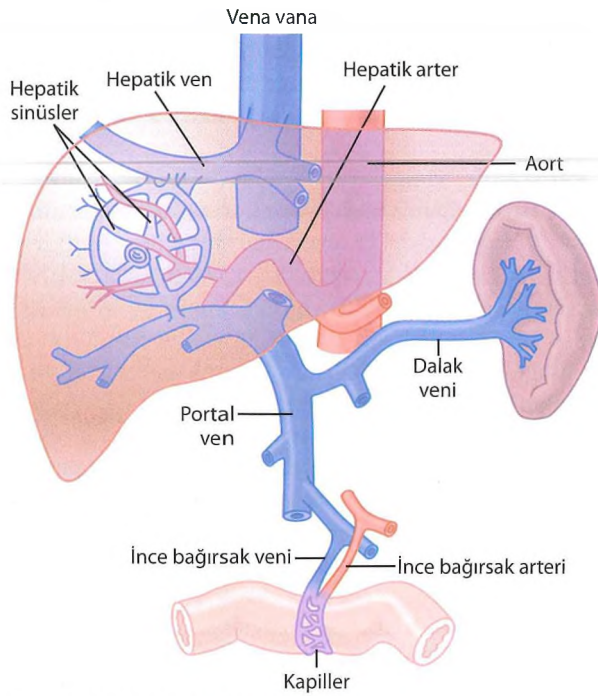
Bu karmaşık kalıp miyenterik ağın yokluğunda meydana gelmez. Bu nedenle buna *miyenterik refleks* veya *peristaltik refleks* adı verilir. Peristaltik refleks ve beraberinde peristaltik hareketin anüse doğru ilerlemesine "bağırsak kanunu" denir.

Karıştırıcı Hareketler

Karıştırıcı hareketler sindirim kanalının farklı bölgelerinde birbirinden tamamen farklıdır. Bazı bölgelerde peristaltik kasılmalar karıştırma işini yaparlar. Bağırsak içeriğinin ileri doğru hareketinin sfinkter ile engellendiği ve böylece peristaltik dalganın, içeriği ilerletmekten çok, yalnızca çalkalayabildiği bölgeler için bu durum özellikle geçerlidir. Başka zamanlarda da bağırsak duvarında birkaç santimetrede bir, *bölgesel aralıklı daraltıcı kasılmalar* oluşur. Bu kasılmalar sadece 5-30 saniye sürer; daha sonra bağırsağın başka bir noktasında yeni kasılmalar oluşur. Böylece "parçalama" ve "bölme" işi, sırasıyla bu bölgeler arasında yapılmış olur. Bu peristaltik ve daraltıcı hareketler, Bölüm 63'de kanalın her ayrı bölümü için tartışıldığı gibi, gastrointestinal kanalın farklı bölgelerinde itme ve karıştırma işine uygun olacak şekilde değişikliğe uğratılır.

Gastrointestinal Kan Akımı- "Splanşik Dolaşım"

Gastrointestinal sistemin kan damarları Şekil 62-6'da gösterilen, *splanşik dolaşım* denilen daha yaygın bir sistemin parçasıdır. Bağırsağın kendisinden gelen kana ilave olarak dalak, pankreas ve karaciğerden gelen kan akımı bu dolaşımı oluşturur. Bu sistem öyle düzenlenmiştir ki,



Şekil 62-6 Splanchnik dolaşım.

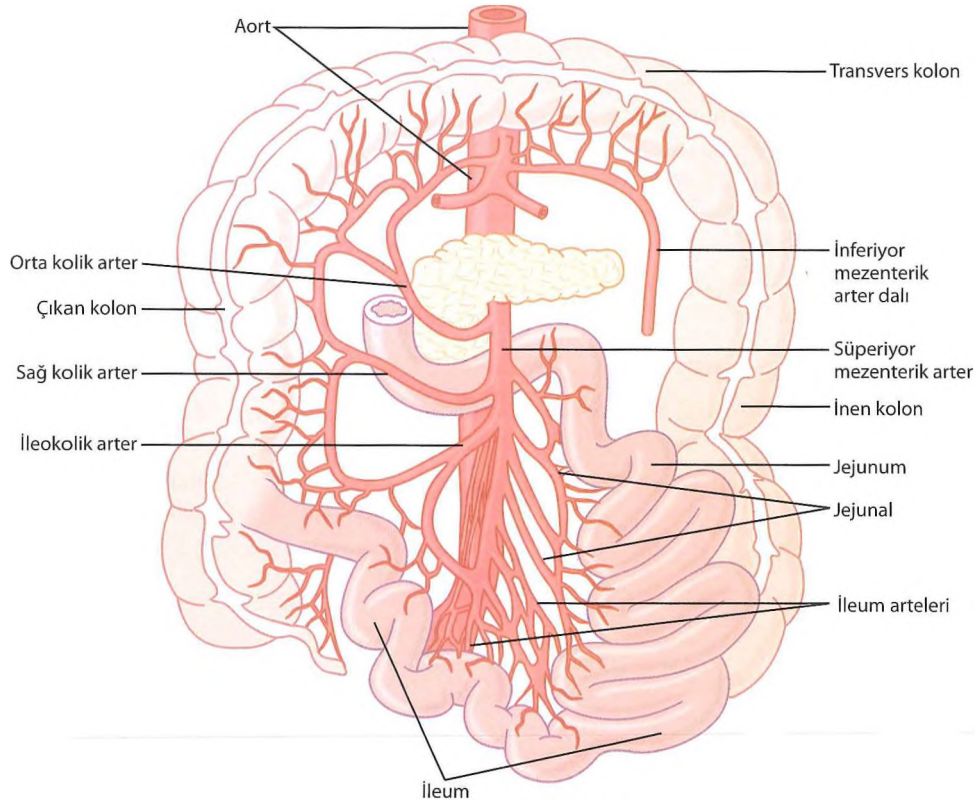
bağırsak, dalak ve pankreastan gelen kan, portal ven yardımıyla hemen karaciğere doğru yönelir. Karaciğerde milyonlarca küçük karaciğer sinüzoidi içinden geçen kan, son

olarak hepatic venler yoluyla karaciğeri terk eder; buradan genel dolaşıma karışmak üzere vena kavaya boşalır. Karaciğerden geçen bu kan akımı, karaciğer sinüzoidlerini çevreleyen *retikuloendotelial hücreler* tarafından gastrointestinal kanaldan genel dolaşıma girebilecek bakterilerin ve parçacıklı maddelerin uzaklaştırılmasını sağlar. Böylece potansiyel olarak zararlı olabilecek ajanların vücudun diğer bölgelerine doğrudan geçişleri engellenmiş olur.

Bağırsaklardan emilen *yağ içermeyen, suda eriyen besinlerin* çoğu (karbonhidratlar ve proteinler gibi) portal ven kanı ile aynı karaciğer sinüzoidlerine taşınır. Burada hem retikuloendotelial hücreler ve hem de karaciğerin esas parankim hücrelerini oluşturan *hepatositler* kandan bu maddeleri alırlar ve emilen maddelerin 1/2-3/4'ü geçici olarak buralarda depo edilir. Ayrıca bu besinlerin ara kimyasal işlemlerinin çoğunda karaciğerde yapılır. Karaciğerin beslenmeye ilişkin işlevleri Bölüm 67-71 arasında tartışılmıştır. Bağırsak kanalından emilen *yağların* hemen hemen tamamı *portal kanla değil*, lenfatik sisteme emilerek taşınır; daha sonra *torasik kanal* yoluyla karaciğeri atlayarak sistemik dolaşım kanına geçerler.

Gastrointestinal Kan Damarlarının Anatomisi

Şekil 62-7, ince ve kalın bağırsak duvarlarını arteriyel sistemin dallanması yoluyla besleyen süperiyor ve inferiyor mezenterik arterlerin yer aldığı bağırsakların genel



Şekil 62-7 Mezenterik damar ağı ile bağırsaklara kan sağlanması.

damarlanmasını göstermektedir. Mideyi besleyen çölyak arter şeklinde gösterilmemiştir.

Bağırsak duvarına arter dalları girdiğinde bağırsak etrafında her iki yönde dağılan küçük dallara ayrılırlar. Bu dalların uçları, bağırsak duvarının antimezenterik kenarında karşı karşıya gelirler. Bu sirküler arterlerden çok daha ince olanları bağırsak duvarı içine girerler ve bağırsağın salgı ve emilim işlevlerini sağlamak amacıyla (1) kas lifleri boyunca, (2) villuslar içine, ve (3) epitel altındaki submukozal damarlara doğru yayılırlar.

Şekil 62-8 çok sayıda kapillerlerden oluşan bir sistem ve birbiri ile ilişkili küçük arteriyol ve venülleri kapsayan ince bağırsak villusundan geçen kan akımının özel organizasyonunu göstermektedir. Arteriyol duvarlarının kas tabakası çok kalındır ve villus kan akımını kontrol etmede oldukça etkin rol oynar.

Bağırsak Aktivitesi ve Metabolik Faktörlerin Gastrointestinal Kan Akımına Etkisi

Normal şartlar altında, gastrointestinal kanalın her bir bölgesindeki ve bağırsak duvarındaki her katmanın kan akımı, bölgesel aktivite düzeyi ile yakın ilişkilidir. Örneğin, besinlerin aktif emilimi sırasında villuslarda ve submukozanın komşu bölgelerinde kan akımı 8 kat

veya daha fazla artabilir. Benzer şekilde, bağırsağın motor aktivitesindeki artmayla beraber, bağırsağın kas tabakalarındaki kan akımında da artma olur. Örneğin, yemekten sonra motor aktivite, salgı aktivitesi ve emilim aktivitesi birlikte artar. Benzer şekilde kan akımı da büyük ölçüde artar ve takiben 2-4 saat sonra istirahat düzeyine geri döner.

Gastrointestinal Aktivite Sırasında Kan Akımı Artmasının Olası Nedenleri. Gastrointestinal aktivite artışında artmış kan akımının kesin nedenleri hala açık olmamasına rağmen bazı gerçekler bilinmektedir.

Birincisi, sindirim işlemi sırasında intestinal kanalın mukozasından bazı vazodilatatör maddeler salgılanır. Bunların çoğu *kolesistokinin*, *vazoaktif intestinal peptit*, *gastrin* ve *sekrelin* gibi peptit hormonlardır. Bu hormonlar, Bölüm 63 ve 64'de görüleceği gibi, aynı zamanda bağırsağın bazı motor ve salgı aktivitelerinin kontrolü için de önemlidirler.

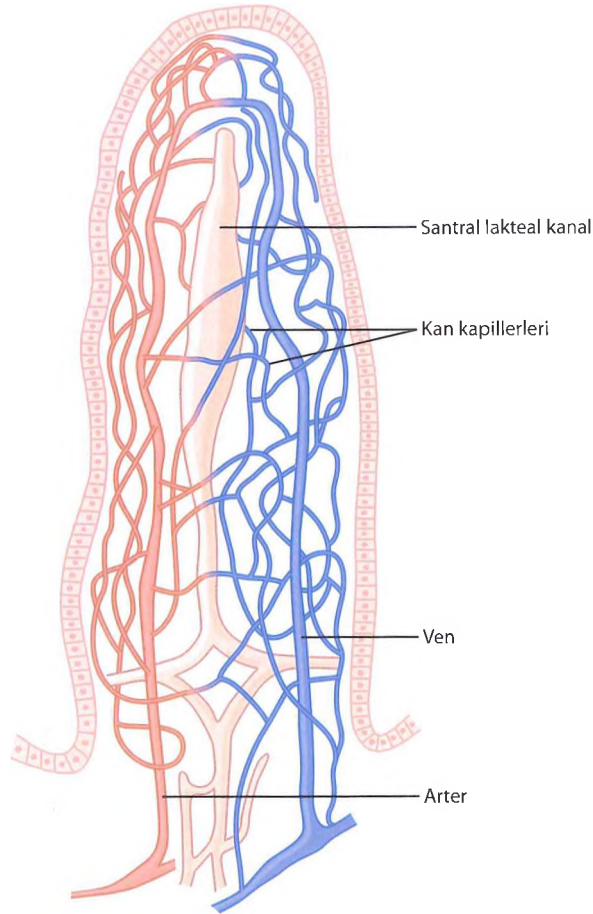
İkincisi, bazı gastrointestinal bezler *kallidin* ve *bradikinin* adı verilen iki kinini ve diğer bazı maddeleri de bağırsak duvarı içine salgırlar. Bu kininler çok güçlü vazodilatatörlerdir ve salgı ile beraber artan mukoza kan akımının büyük bölümünün bu kininlerden ileri geldiğine inanılır.

Üçüncüsü, bağırsak duvarında *azalmış oksijen konsantrasyonunun* bağırsak kan akımını en az %50-100 oranında artırabilmesidir. Böylece bağırsak aktivitesi sırasında bağırsak duvarı ve mukozasının artmış metabolizma hızı, vazodilatasyona yol açabilecek kadar oksijen konsantrasyonunu düşürebilir. Oksijensizlik, artmış kan akımından sorumlu olduğu iyi bilinen bir vazodilatatör olan adenosinin serbestlenmesinde dört kat artışa neden olabilir.

Böylece, artmış gastrointestinal aktivite sırasında artan kan akımının nedeni, olasılıkla yukarıda sayılan faktörlerin tümü veya çoğunluğuna ilave olarak, henüz tespit edilmemiş olanların bir bileşiminden ileri gelmektedir.

Villuslarda Ters Kan Akımının Mekanizması. Şekil 62-8'de görüldüğü gibi villusun içine doğru olan arteriyel akım ve villusun dışına olan venöz akım, birbirlerine ters yönlüdür ve damarlar birbirleri ile yanyana sıkı bir ilişki içindedir. Bu vasküler düzenlenmeden dolayı kan oksijeninin çoğu villusun en ucuna kan içinde taşınmayıp, doğrudan komşu venülün içine difüze olur. Oksijenin %80'i bu kısa döngü içinde kaldığından, villusun lokal metabolik işlevlerinde kullanılmaz. Villustaki bu tip ters akım mekanizmasının Bölüm 28'de tartışıldığı gibi, böbrek medullası vaza rektalarındaki ters akımın mekanizması ile aynı olduğu hatırlanacaktır.

Normal şartlar altında arteriyolden venüllere olan bu oksijen şantı villuslar için çok zararlı değildir; ancak şok gibi bağırsaklarda kan akımının azaldığı hastalık durumlarında villus uçlarındaki oksijen açığı villusun ucu veya tamamında iskemik ölüme neden olacak kadar büyük



Şekil 62-8 Kan akımının arteriyol ve venüllerde ters akımını gösteren villusların mikrovasküler yapısı.

olabilir ve villus parçalanabilir. Bu nedenle, birçok gastrointestinal hastalıkta villuslar ciddi olarak küntleşir ve gastrointestinal emilim kapasitesinin büyük ölçüde azalmasına neden olur.

Gastrointestinal Kan Akımının Sinirsel Kontrolü

Mide ve *distal kolonun* parasempatiklerinin uyarılması bölgesel kan akımını artırır; aynı zamanda da bezlerin salgısında artma olur. Artmış kan akımı olasılıkla artmış bez aktivitesine bağlıdır ve sinirsel uyarılmanın doğrudan bir etkisi değildir.

Bunun tersine, sempatik uyarılma arteriyollerde güçlü bir vazokonstriksiyonla azalan kan akımı ile beraber tüm gastrointestinal kanalda doğrudan etkilidir. Bu vazokonstriksiyondan birkaç dakika sonra “otoregülatuar kaçış” denilen bir mekanizma ile kan akımı hemen hemen normal düzeylere döner. Bu durum, lokal metabolik vazodilatör bir mekanizmadır ve sempatik vazokonstriksiyonun yarattığı iskemi ile ortaya çıkar. Böylece gastrointestinal bezlere ve kaslara gerekli olan besleyici kan akımının geri dönmesi sağlanmış olur.

Vücudun Diğer Bölümlerine Fazla Kan Akımı Gerektiğinde Gastrointestinal Kan Akımının Azaltılmasının Önemi. Bağırsaklardaki sempatik vazokonstriksiyonun temel önemi, ağır egzersizler sırasında iskelet kası ve kalp için fazla akım gerektiğinde, gastrointestinal ve diğer splanknik kan akımını kısa süre için kesmesidir. Aynı zamanda kan akımının azalması nedeniyle hayati dokuların (özellikle kalp ve beyin) hücrel ölüm tehlikesine girdiği dolaşım şokunda, sempatik uyarılma splanknik kan akımını saatlerce çok az bir düzeyde tutabilir.

Sempatik uyarılma aynı zamanda intestinal ve mezenterik venlerde güçlü bir vazokonstriksiyona neden olur. Venlerin hacmi azaltılır ve böylece büyük miktarda kanın dolaşımın diğer bölgelerine doğru yer değiştirmesi sağlanır. Hemorajik şok ve kan hacminin düştüğü diğer durumlarda bu mekanizma ile genel dolaşıma 200-400 ml ek kan desteği sağlanmış olur.

Kaynaklar

- Adelson DW, Million M: Tracking the moveable feast: sonomicrometry and gastrointestinal motility, *News Physiol Sci* 19:27, 2004.
- Daniel EE: Physiology and pathophysiology of the interstitial cell of Cajal: from bench to bedside. III. Interaction of interstitial cells of Cajal with neuromediators: an interim assessment, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 281:G1329, 2001.
- Grundy D, Al-Chaer ED, Aziz Q, et al: Fundamentals of neurogastroenterology: basic science, *Gastroenterology* 130:1391, 2006.
- Hobson AR, Aziz Q: Central nervous system processing of human visceral pain in health and disease, *News Physiol Sci* 18:109, 2003.
- Holst JJ: The physiology of glucagon-like peptide 1, *Physiol Rev* 87:1409, 2009.
- Huizinga JD: Physiology and pathophysiology of the interstitial cell of Cajal: from bench to bedside. II. Gastric motility: lessons from mutant mice on slow waves and innervation, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 281:G1129, 2001.
- Huizinga JD, Lammers WJ: Gut peristalsis is governed by a multitude of cooperating mechanisms, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 296:G1, 2009.
- Jeays AD, Lawford PV, Gillott R, et al: A framework for the modeling of gut blood flow regulation and postprandial hyperaemia, *World J Gastroenterol* 13:1393, 2007.
- Johnson LR: *Gastrointestinal Physiology*, ed 3, St. Louis, 2001, Mosby.
- Kim W, Egan JM: The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment, *Pharmacol Rev* 60:470, 2009.
- Kolkman JJ, Bargeman M, Huisman AB, Geelkerken RH: Diagnosis and management of splanchnic ischemia, *World J Gastroenterol* 14:7309, 2008.
- Lammers WJ, Slack JR: Of slow waves and spike patches, *News Physiol Sci* 16:138, 2001.
- Moran TH, Dailey MJ: Minireview: Gut peptides: targets for antiobesity drug development? *Endocrinology* 150:2526, 2009.
- Nauck MA: Unraveling the science of incretin biology, *Am J Med* 122(Suppl 6):S3, 2009.
- Powley TL, Phillips RJ: Musings on the wanderer: what's new in our understanding of vago-vagal reflexes? I. Morphology and topography of vagal afferents innervating the GI tract, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 283:G1217, 2002.
- Phillips RJ, Powley TL: Innervation of the gastrointestinal tract: patterns of aging, *Auton Neurosci* 136:1, 2007.
- Sanders KM, Ordog T, Ward SM: Physiology and pathophysiology of the interstitial cells of Cajal: from bench to bedside. IV. Genetic and animal models of GI motility disorders caused by loss of interstitial cells of Cajal, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 282:G747, 2002.
- Schubert ML, Peura DA: Control of gastric acid secretion in health and disease, *Gastroenterology* 134:1842, 2008.
- Vanden Bergh P, Tack J, Boesmans W: Highlighting synaptic communication in the enteric nervous system, *Gastroenterology* 135:20, 2008.

Sindirim Kanalı Besinlerin İlerlemesi ve Karışması



Besinlerin sindirim kanalında en uygun şekilde işlenebilmesi ve karıştırılması için gastrointestinal kanalın her bölümünde yeterli sürede kalması gerekir. Her işlem aşamasında karış-

tırma ve ilerletme gereksinimi farklı olduğundan her basamağın zamanlaması çok sayıda hormon ve otonom sinir sistemi mekanizmalarıyla kontrol edilir; böylece işlemler ne çok hızlı, ne çok yavaş, en uygun hızda yürütülür.

Bu bölümün amacı, bu hareketleri ve özellikle bunları kontrol eden otomatik mekanizmaları tartışmaktır.

Besin Alımı

Kişinin alacağı besin miktarı, temelde *açlık* diye adlandırılan, besine duyulan iç istek tarafından düzenlenir. Kişinin tercihen aradığı besin tipi ise *iştah* tarafından belirlenir. Bu mekanizmalar vücut için yeterli besinin sağlanması için çok önemlidir ve beslenme ile ilgili konular Bölüm 71'de geniş olarak tartışılmıştır. Bu bölümde sadece besin alımının mekanik yönleri özellikle *çiğneme* ve *yutma* ele alınmıştır.

Mastikasyon (Çiğneme)

Dişler çiğneme işlevi için çok uygun olarak düzenlenmiştir. Ön dişler (kesiciler) kuvvetli bir kesme hareketi, arka dişler (molarlar) ise öğütücü işlem yaparlar. Tüm çene kasları birlikte kasıldıkları anda, alt ve üst çenedeki kesicilerin 25 kg'lık, molarların ise 90 kg'lık bir kuvvetle birbiri üzerinde kapanmalarını sağlayabilirler.

Çiğneme kaslarının çoğu, beşinci kranyal sinirin motor dalı tarafından inerve edilmekte ve çiğneme işlevi de beyin sapındaki çekirdekler tarafından kontrol edilmektedir. Tat alma ile ilgili beyin sapı merkezlerinin yakınındaki retiküler formasyonun uyarılması devamlı ve ritmik çiğneme hareketlerine neden olur. Ayrıca hipotalamus, amigdala ve hatta serebral korteksteki tat ve koku ile ilgili duysal alanlara yakın bölgelerin uyarılması da çiğnemeye yol açabilir.

Çiğneme işleminin çoğu *çiğneme refleksi* ile gerçekleştirilir. Ağızda besin lokması (bolus) bulunması, ilk olarak

çiğneme kaslarında refleks baskılama yaratarak alt çenenin düşmesine neden olur. Bu düşme çene kaslarında *geritepme* şeklinde kasılmaya yol açan gerilme refleksi başlatır. Çene otomatik olarak yükselerek dişlerin birbiri üzerine kapanmasına neden olur ve aynı zamanda lokmayı tekrar ağız mukozasına karşı bastırarak, bir kere daha çene kaslarının baskılanmasına yol açarak çenenin düşmesine ve bir kez daha geri tepmeye izin verir. İşlem böylece tekrarlanır.

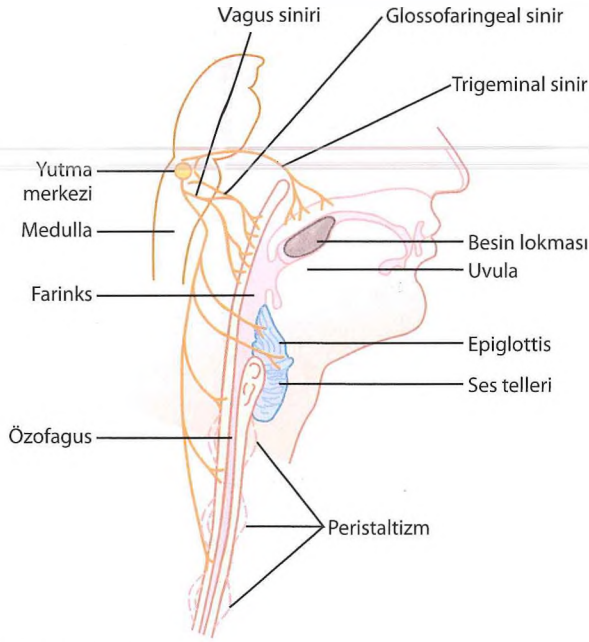
Çiğneme bütün besinler için önemli olmakla beraber özellikle meyveler ve kabuklu sebzeler için çok daha önemlidir. Çünkü bunların besin değeri olan bölümlerinin etrafı sindirilemeyen selüloz zarlarla çevrilidir. Besleyici bölümün açığa çıkması ve kullanılabilmesi için bu zarların parçalanması gerekmektedir. Aynı zamanda çiğneme, besinlerin sindirilmesine aşağıda belirtilen nedenden dolayı da yardımcı olmaktadır: *Sindirim enzimleri sadece besin parçacıklarının yüzeyine etki ettikleri için*, sindirim hızı büyük ölçüde bağırsak salgılarının etkilediği besinin toplam yüzey alanına bağlıdır. Ayrıca besinin çok küçük parçacıklara ayrılması ve öğütülmesi gastrointestinal kanalın mukozasını zedelenmekten korur ve besinin mideden ince bağırsağa, oradan da kanalın diğer bölümlerine geçmesini kolaylaştırır.

Yutma (Deglutasyon)

Yutma karışık bir mekanizmadır, çünkü farinks yutma işlevini gerçekleştirmesine ek olarak solunumda da rol oynar. Yutma işlemi esnasında sadece birkaç saniye için farinks besinin geçtiği bir yol görevi yapar. Yutma nedeniyle solunumun durması özellikle önemlidir.

Yutma genel olarak şu evrelere ayrılır: (1) *İstemli evre*, yutma işlemi başlatır; (2) *Farinks evresi*, istemsiz olarak gelişir ve besinin farinksten özofagusu geçişini sağlar; (3) *Özofagus evresi*, bu da istemsiz bir fazdır. Farinksten gelen besinin mideye taşınmasını gerçekleştirir.

Yutmanın İstemli Evresi. Şekil 63-1'de gösterildiği gibi, besin yutulmaya hazır olduğu zaman, dilin "istemli" olarak damak üzerinde yukarıya ve geriye doğru yaptığı basınçla dille damak arasında sıkıştırılır ve geriye doğru farinkse yuvarlanır. Bundan sonra yutma tamamen -ya da hemen hemen tamamen- otomatik hale gelmiştir ve genellikle durdurulamaz.



Şekil 63-1 Yutma mekanizması.

Yutmanın Farinks Evresi. Besin bolusu ağzın gerisine ve farinkse itildiği zaman farinks girişinin etrafındaki, özellikle tonsillaların pilileri üzerinde bulunan *epitelin yutma reseptör alanlarını* uyarır. Buradan başlayan uyarılar beyin sapına geçerek aşağıda belirtildiği gibi, farinks kaslarında birbirini izleyen bir dizi otomatik kas kasılmasının başlamasına yol açarlar.

1. Yumuşak damak burun deliklerinin arka ucunu kapatmak üzere yukarı çekilir ve böylece besinin burun boşluklarına kaçması önlenmiş olur.
2. Farinksin her iki yanında yer alan palatofaringeal kıvrımlar birbirleri ile karşı karşıya gelecek şekilde içe doğru çekilirler. Bu şekilde farinks kıvrımları besinin arka farinkse geçebileceği sagittal bir yarık oluştururlar. Bu yarık seçici davranarak yeterli derecede çiğnenmiş besinin rahatlıkla geçmesine izin verirken, büyük maddelerin geçişini engeller. Yutmanın bu evresi 1 saniyeden daha az sürede tamamlandığı için, herhangi büyük bir maddenin farinksten özofagusa geçişi büyük ölçüde önlenmiş olur.
3. Larinksin ses telleri kuvvetlice birbirine yaklaştırılır ve boyun kasları aracılığıyla larinks yukarı ve öne doğru çekilir. Bu olaya epiglottisin yukarı hareketini engelleyen ligamentler de eşlik eder ve epiglottisin geriye doğru sarkarak larinksin açıklığını kapatmasına neden olur. Bütün bunlar birlikte besinin burun ve trakeaya geçmesini engeller. En önemlisi ses tellerinin birbirine çok sıkı yaklaşmasıdır. Epiglottis besinin ses tellerine kadar gelmesini engellemeye yardım eder. Ses tellerinin ya da bunların birbirine yaklaşmasını sağlayan kasların harabiyeti, boğulmaya neden olabilir.

4. Larinksin yukarıya doğru hareketi özofagusun başlangıç kısmını da yukarı çeker ve genişletir. Aynı zamanda özofagus kas çeperinin 3-4 santimetrelük üst kısmı gevşer. *Üst özofagus sfinkteri* ya da *faringoözofagal sfinkter* de denilen bu bölümün gevşemesiyle besin arka farinksten üst özofagusa kolayca ve serbestçe geçer. Bu sfinkter yutma aralarında kuvvetle kasılı kalarak solunum sırasında havanın özofagusa gitmesini engeller. Larinksin yukarı doğru hareketi aynı zamanda epiglottisi de besinin geçiş yolundan kaldırır ve böylece besin genellikle epiglottisin üzerinden değil, yanlarından geçer. Bu da besinin trakeaya girmesine karşı diğer bir koruyucu faktör oluşturur.

5. Larinksin yükseldiği ve faringoözofagal sfinkterin gevşediği sırada, bununla eşzamanlı olarak yutağın kas duvarı tümüyle kasılır. Yutağın üst bölümünden başlayan ve aşağıya doğru yayılan hızlı bir peristaltik dalga orta ve alt yutak bölgelerine ve daha sonra özofagusa geçer. Bu da besinin özofagusta peristaltizmle ilerlemesini sağlar.

Yutmanın farinks evresinin mekanizmasını özetlersek: Trakea kapatılır, özofagus açılır, farinksin sinir sistemi tarafından başlatılan hızlı bir peristaltik dalga lokmayı üst özofagusa geçmeye zorlar ve bu işlerin tümü 2 saniyeden daha kısa sürede gerçekleşir.

Yutmanın Farinks Evresinin Sinirsel Olarak Başlatılması. Yutmanın farinks evresinin başlaması için ağzın arka bölümü ve farinksin dokunma uyarılarına karşı en duyarlı alanları, faringeal açıklığın etrafında bir halka şeklinde uzanır. En fazla duyarlılığı ise tonsilla pilileri içinde bulunanlar gösterir. Bu alanlardan kaynaklanan uyarılar, trigeminus ve glossofaringeus sinirlerinin duysal bölümleriyle, medulla oblongatada ağızdan gelen tüm duysal uyarıları alan *traktus solitarius*'a veya onunla ilişkili bir alana taşınırlar.

Bundan sonra yutma işleminin ardışık evreleri beyin sapında sırasıyla medullanın retiküler formasyonu ve ponsun alt bölgelerine dağılmış olan nöron alanları tarafından otomatik olarak kontrol edilir. Yutma refleksinin seyri, bir yutmadan diğerine hep aynıdır ve tüm döngü süresi de bir yutmadan ötekine hep sabit kalır. Medulla ve ponsun alt bölümünde bulunan ve yutmayı kontrol eden alanların tümü birlikte *deglutisyon* ya da *yutma merkezi* olarak adlandırılır.

Yutma merkezinden farinks ve üst özofagusa giderek yutmaya neden olan motor uyarılar, sırasıyla 5., 9., 10. ve 12. kranyal sinirler ve hatta birkaç süperiyor servikal sinirle taşınırlar.

Özet olarak, yutmanın farinks evresi temelde refleks bir olaydır. Hemen daima besinin ağzın arka tarafına doğru istemli olarak itilmesiyle başlatılır; bu, istemsiz olarak faringeal duysal reseptörleri uyarak yutma refleksini başlatır.

Yutmanın Farinks Evresinin Solunuma Etkisi. Yutmanın farinks evresinin tümü 2 saniyeden daha kısa bir sürede gerçekleşir. Dolayısıyla normal solunum döngüsünün sadece kısa bir döneminde solunum durur. Yutma merkezi bu sırada özellikle medullanın solunum merkezini baskılar ve yutmanın gerçekleşmesine izin vermek için solunum döngüsü herhangi bir noktasında durdurulur. Kişi konuşurken bile olsa, yutma çok zor farkedilebilecek kadar kısa bir süre için solunumu durdurur.

Yutmanın Özofagus Evresi. Özofagusun temel işlevi besini yutaktan mideye iletmektir ve özofagusun hareketleri özellikle bu işlev için organize olmuştur.

Özofagusta normal olarak iki tip peristaltik hareket görülür: Bunlar, *primer peristaltizm* ve *sekonder peristaltizm*'dir. Primer peristaltizm, basitçe yutmanın farinks evresi sırasında farinkste başlayan ve özofagusa yayılan peristaltik dalganın devamıdır. Bu dalga farinksten mideye kadar tüm yolu 8-10 saniye içinde geçer. Dik pozisyonda duran bir kişide, yutulan besin özofagusun alt ucuna peristaltik dalgadan daha hızlı, yaklaşık 5-8 saniyede ulaşır; çünkü bu durumda yer çekimi de besini aşağıya çekmek için ek bir kuvvet uygulamaktadır.

Eğer primer peristaltik dalga özofagusa giren besinin tümünü mideye gönderemezse, özofagusta kalan besinin özofagus duvarını girmesi sonucu *sekonder peristaltik* dalgalar gelişir ve besinin hepsi mideye boşalınca kadar bu dalgalar devam eder. Sekonder dalgalar kısmen özofagusun miyenterik sinir sistemi içindeki iç sinirsel devreler, kısmen de vagusun aferent lifleri ile özofagustan medullaya, oradan da *glossofaringeal* ve *vagal eferent lifler* ile tekrar özofagusa iletilen refleksler aracılığıyla başlatılır.

Farinks ve özofagusun üçte birlik üst bölümünün kas yapısı *çizgili kas* tipindedir. Bu nedenle, bu bölgelerde oluşan peristaltik dalgalar sadece glossofaringeus ve vagus sinirleri içindeki somatik sinir uyarıları tarafından kontrol edilir. Özofagusun üçte iki alt bölümünün kas yapısı *düz kas* niteliğindedir. Ancak özofagusun bu bölgesi de miyenterik sinir sistemi ile olan bağlantıları dolayısıyla vagus sinirleri tarafından kontrol edilir. Özofagusa giden vagus sinirleri kesildiği zaman özofagusun miyenterik ağı birkaç gün içinde yeteri kadar duyarlı hale gelerek, vagus refleksinin desteği olmadan da kuvvetli sekonder peristaltik dalgalara neden olabilirler. Böylece beyin sapındaki yutma refleksinin paralizisinden sonra özofagusa tüple veya diğer yollarla verilen besin buradan kolaylıkla mideye geçer.

Midenin Karşılıyıcı Gevşemesi. Özofagus peristaltik dalgası mideye doğru yöneldiğinde miyenterik baskılayıcı nöronlarla taşınan bir gevşeme dalgası peristaltizme öncülük eder. Daha sonra, bu dalga özofagusun

alt ucuna ulaştığında midenin tamamı ve hatta daha az oranda duodenum gevşer ve böylece yutma işlemi sırasında özofagusun aşağısına itilen besini almak üzere hazır hale gelirler.

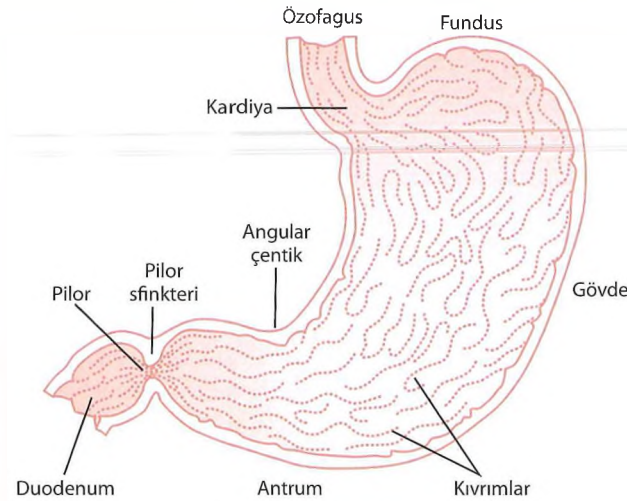
Alt Özofagus Sfinkterinin (Gastroözofagal Sfinkter) İşlevi. Özofagusun alt ucunun mide ile birleştiği noktanın yaklaşık 3 santimetre kadar üstünde yer alan özofagus sirküler kası, *alt özofagus sfinkteri* ya da *gastroözofagal sfinkter* olarak görev yapar. Bu büzücü kas, normalde yaklaşık 30 mm Hg'lık bir lümen içi basınçla tonik olarak kasılı durumda bulunur. Buna karşılık özofagusun üst ve alt sfinkterleri arasındaki orta kısmı normalde gevşek durumdadır. Peristaltik yutma dalgası özofagusun alt kısmına geçtiği zaman, "karşılıyıcı gevşemesi" peristaltik dalgadan önce alt özofagus sfinkterlerini gevşetir ve yutulan besinin kolayca mideye geçmesine izin verir. Seyrek olarak sfinkter yeterince gevşeyemez ve bunun sonucunda Bölüm 66'da tartışılan *akalazya* adı verilen durum meydana gelir.

Mide içeriği yüksek oranda asittir ve birçok proteolitik enzim içermektedir. Özofagus mukozası, özofagusun sekizde birlik alt kısmı hariç, mide salgılarının sindirici etkisine karşı uzun süre direnç gösteremez. Alt özofagus sfinkterinin tonik kasılması, anormal durumlar dışında, mide içeriğinin özofagusa geri kaçmasının (reflü) önlenmesine yardım eder.

Özofagus Alt Ucunun Kapak Gibi Kapanması Reflünün Önlenmesinde Ek Rol Oynar. Reflüyü önleyen bir diğer etken de, özofagusun mideye ulaşmadan önce diyaframın hemen altında bulunan kısa bölümde oluşturduğu kapak benzeri bir mekanizmadır. Karın içi basıncının artması özofagusu bu noktada içeri doğru çöktürür, aynı anda mide içi basıncı da yükseltir. Özofagusun alt bölümünün bu kapak benzeri kapanışı, yüksek karın basıncının mide içeriğini özofagusa geçmeye zorlamasını önler. Aksi takdirde, her yürüdüğümüzde, öksürdüğümüzde ya da derin nefes aldığımızda mide asidi özofagusa geçerdi.

Midenin Motor İşlevleri

Midenin motor işlevleri üç grupta toplanabilir. Bunlar, (1) Çok miktarda besinin mide, duodenum ve alt intestinal yolda işlenebilecek duruma gelinceye kadar depo edilmesi, (2) bu besinlerin *kimus* adı verilen yarı sıvı hale gelinceye kadar mide salgılarıyla karıştırılması ve (3) ince bağırsaklarda sindirim ve emilim için yeterli süreyi sağlamak amacıyla besinlerin yavaş bir şekilde mideden ince bağırsağa boşaltılmasıdır.



Şekil 63-2 Midenin fizyolojik anatomisi.

Şekil 63-2 midenin temel anatomik yapısını göstermektedir. Mide, anatomik olarak genellikle iki büyük bölüme ayrılabilir: (1) *gövde* ve (2) *antrum*. Fizyolojik olarak daha uygun şekilde ikiye ayrılması da: (1) "*orad*" (ağıza yakın) bölüm, gövdenin yaklaşık ilk üçte ikilik kısmı ve (2) "*kauda*" (kuyruğa yakın) bölüm, midenin kalan kısmı ve antrum şeklindedir.

Midenin Depo İşlevi

Besin mideye girdiğinde, yeni gelen besin özofagal açıklığa, ilk gelen besin mide duvarına yakın olacak şekilde, midenin ağza yakın bölümünde içiçe halkalar oluşturur. Normal olarak besin mideyi gerdiği zaman mideden beyin sapına giden ve tekrar mideye geri dönen “vagovagal refleks” mide gövdesinin kas çeperindeki gerimi azaltır. Çeper dışarıya doğru esneyerek tamamiyle gevşer ve 0,8-1,5 litreye varabilen miktarda besini depolayabilir. Bu sınıra ulaşıncaya kadar midenin içindeki basınç düşük düzeyde kalır.

Midede Besinin Karıştırılması ve İlerletilmesi - Midenin Temel Elektriksel Ritmi

Midenin sindirim sıvıları, küçük kurvature üzerindeki bir hat hariç, mide gövdesinin tamamını kaplayan *mide bezleri* tarafından salgılanır. Bu salgılar midenin mukoza yüzeyindeki depolanmış besinle hemen temasa geçerler. Midede besin bulunduğu sürece, karıştırıcı dalgalar olarak da adlandırılan zayıf peristaltik *daraltıcı dalgalar*, her 15-20 saniyede bir olmak üzere, mide duvarının orta kısmından başlayarak çeper boyunca antruma doğru ilerlerler. Bu dalgalar bağırsak duvarı tarafından Bölüm 62’de tartışılan *temel elektriksel ritim*

tarafından başlatılır ve mide duvarının içinde kendiliğinden oluşan elektriksel “yavaş dalgalar”dan oluşur. Daraltıcı dalgalar midenin gövdesinden antruma ilerledikçe şiddetlenir. Hatta bir kısmı çok şiddetlenerek, antral içeriği giderek daha yüksek basınç altında pilora ilerlemeye zorlayan güçlü *peristaltik aksiyon potansiyelleri* yönlendirilmiş daraltıcı halkaların oluşmasını sağlar.

Bu daraltıcı halkalar, aynı zamanda mide içeriğinin karıştırılmasında aşağıdaki yolla önemli bir rol oynarlar: Bir peristaltik dalga antrum duvarından pilora doğru her inişinde, antrum içindeki besin içeriğini derinlemesine karıştırır. Pilonun açıklığı küçük olduğundan her peristaltik dalga ile ancak birkaç mililitrelik antrum içeriği duodenuma geçmektedir. Ayrıca, her peristaltik dalga pilora ulaştığında, pilonun kendisi de kasılarak daha fazla boşalmayı engeller. Bundan dolayı antrum içeriğinin çoğu peristaltik halkadan midenin gövdesine geri püskürtülür. Dolayısıyla, peristaltik daraltıcı halka hareketi, bu geri püskürtme olayı ile birleşerek midede “retropulsiyon” (geri itme) denilen son derece önemli bir karıştırma mekanizması oluşturur.

Kimus. Besinlerin mide salgılarıyla karıştırıldıktan sonra oluşan karışımın bağırsağa geçen şekline *kimus* denir. Mideden ayrılan kimusun sıvılık derecesi besin ile mide salgılarının görece miktarlarına ve oluşan sindirimin derecesine bağlıdır. Kimusun görüntüsü bulanık, yarı sıvı ya da hamur gibidir.

Açlık Kasılmaları. Midede besin bulunduğu zaman oluşan peristaltik kasılmaların yanı sıra, *açlık kasılmaları* adı verilen bir diğer şiddetli kasılma tipi daha vardır. Açlık kasılmaları sıklıkla, *mide birkaç saat ya da daha uzun süre boş kaldığı zaman* ortaya çıkarlar. Bunlar esasen midenin *gövdesindeki* ritmik peristaltik kasılmalarıdır. Çok şiddetlendikleri zaman birbirleriyle birleşerek 2-3 dakika devam eden tetanik kasımlara sebep olurlar.

Açlık kasılmaları gastrointestinal tonusun yüksek olduğu genç ve sağlıklı kişilerde çok daha güçlüdür. Ayrıca kan şekeri düzeyi düştüğü zaman da bir hayli artar. Midede açlık kasılmaları ortaya çıktığı zaman, kişi çoğu kez mide bölgesinde *açlık krampları* olarak adlandırılan ağrı duyusu hisseder. Açlık krampları çoğunlukla son besin alımının üzerinden 12-24 saat geçtikten sonra başlar; açlık devam ederse 3-4 gün içinde en şiddetli düzeyine ulaşır ve ilerleyen günlerde giderek zayıflar.

Midenin Boşalması

Mide boşalması, mide antrumunun şiddetli peristaltik kasılmaları ile sağlanır. Bu sırada, pilorda kimusun geçişine karşı değişik derecelerde oluşan direnç boşalmaya karşı koyar.

Mide Boşalması Sırasında Oluşan Antrumun Şiddetli Peristaltik Kasılmaları - "Pilor Pompası"
Midenin ritmik kasılmaları çoğu zaman zayıftır ve temel olarak besinlerin mide salgılarıyla karıştırılmasında görev alırlar. Bununla birlikte, besinlerin midede bulunduğu sürenin yaklaşık yüzde 20'sinde kasılmalar şiddetli hale gelir. Midenin ortasında başlayan ve kaudal mideye doğru yayılan bu kasılmalar çok sıkı, halka biçiminde daralmalar yapar ve midenin boşalmasını sağlayabilirler. Mide boşaldıkça bu kasılmalar mide gövdesinin daha yukarı kesimlerinden başlayarak gövdenin daha aşağı bölümlerinde depo edilmiş besinleri dereceli olarak ayırır ve bunları antrumdaki kimusa katarlar. Bu yoğun peristaltik dalgalar çoğu kez 50-70 santimetre su basıncı yaratırlar ve bu değer normal karıştırıcı tipteki peristaltik dalgalardan 6 kat daha kuvvetlidir.

Pilorun tonusu normal olduğu zaman, her güçlü peristaltik dalga birkaç mililitre kimusu duodenuma iter. Böylece peristaltik dalgalar "pilor pompası" diye adlandırılan bir pompalama olayı gerçekleştirirler.

Mide Boşalmasının Kontrolünde Pilorun Rolü.
Midenin alt ucundaki açıklığı *pilordur*. Burada sirküler kasların kalınlığı mide antrumunun daha önceki bölümlerinden yüzde 50-100 kadar daha fazladır ve hemen her zaman hafif tonik kasılma halindedir. Bundan dolayı pilorun sirküler kasları *pilor sfinkteri* olarak adlandırılır.

Pilor sfinkterinin tonik kasılmasına rağmen, pilor çoğunlukla su ve diğer sıvıların mideden rahatlıkla boşalabilmesine izin verecek kadar açıdır. Diğer taraftan, besin parçacıklarının kimus içinde karışıp hemen hemen sıvı hale gelinceye kadar geçişini genellikle pilor kasılması engeller. Kısaca tartışıldığı üzere, pilor kasılmasının derecesi mide ve duodenumun her ikisinden gelen sinirsel ve humoral refleks sinyallerinin etkisi altında artırılabilir veya azaltılabilir.

Mide Boşalmasının Düzenlenmesi

Mide boşalmasının hızı mide ve duodenumdan gelen sinyaller tarafından düzenlenir. Sinyallerin büyük kısmı duodenumdan kaynaklanır ve kimusun duodenuma boşalma hızının ince bağırsaktaki sindirim ve emilim hızından büyük olmamasını sağlayacak biçimde bir kontrol sağlar.

Boşalmayı Hızlandıran Mideye Ait Faktörler

Midedeki Besin Hacminin Boşalma Hızına Etkisi.
Midede besin miktarının artması midenin boşalma hızını artırır. Bu hızlı boşalma tahmin edilen nedenlerden dolayı olmaz. Artan boşalmanın nedeni mide içindeki besinin depo basıncının artışı değildir; çünkü normal sınırlar içinde hacimdeki artış basıncı bu derecede artırmaz. Halbuki, mide duvarının gerilmesi çeperde bulunan ve

temelde pilor pompasının aktivitesini büyük ölçüde uyaran yerel miyenterik refleksleri ortaya çıkarır ve aynı zamanda piloru hafifçe baskılar.

Gastrin Hormonunun Mide Boşalmasına Etkisi. Bölüm 64'de anlatıldığı gibi midenin gerilmesi ve mide içinde bazı tipte besinlerin (özellikle et sindirim ürünlerinin) bulunması, antrum mukozasından *gastrin* hormonunun salgılanmasına neden olur. Bu hormon mide bezlerinden yüksek oranda asidik mide sıvısının salgılanmasına neden olan güçlü etkilere sahiptir. Gastrin midenin gövde bölümünün motor işlevlerini de hafiften orta dereceye kadar bir miktar uyandır. En önemlisi, pilor pompasının aktivitesini artırma etkisidir. Dolayısıyla gastrin mide boşalmasını uyarılmaktadır.

Boşalmayı Baskılayan Güçlü Duodenum Faktörleri

Duodenumdan Kaynaklanan Enterogastrik Sinir Reflekslerinin İnhibitör Etkisi. Besin duodenuma girdiği zaman duodenum çeperinden kaynaklanan birçok sinir refleksleri geriye mideye iletilirler ve duodenumdaki kimus hacmi çok fazla olduğunda mide boşalmasını yavaşlatır ya da tamamen durdururlar. Bu refleksler üç yol izlerler: (1) Bağırsak duvarı içindeki enterik sinir sistemi üzerinden doğrudan duodenumdan mideye ulaşırlar, (2) ekstremsinirler üzerinden prevertebral sempatik ganglionlara gider ve sonra baskılayıcı sempatik sinir lifleri üzerinden geriye mideye dönerler ve (3) muhtemelen küçük bir bölümü vagus sinirleri üzerinden beyin sapına ulaşır ve burada vagusla mideye taşınan normal uyarıcı sinyalleri baskırlar. Bütün bu paralel refleksler mide boşalması üzerine iki şekilde etki eder: Birincisi, bu refleksler "pilor pompası" itici kasılmalarını kuvvetle baskırlar; ikincisi, pilor sfinkterinin tonusunu hafifçe artırır.

Duodenumda sürekli olarak kontrol edilen ve enterogastrik inhibitör refleksleri uyaraabilen faktörler şunlardır:

1. Duodenumun gerilme derecesi
2. Duodenum mukozasının herhangi bir yerinde iritasyon bulunması
3. Duodenum kimusunun asitlik derecesi
4. Kimusun ozmolarite derecesi
5. Kimusta bazı yıkım ürünlerinin, özellikle proteinlerin yıkım ürünlerinin ve belki daha az oranda yağ ürünlerinin bulunması

Enterogastrik inhibitör refleksler özellikle duodenumdaki kimus içinde bulunan iritan maddelere ve asidin varlığına özellikle duyarlıdır ve 30 saniye gibi kısa bir süre içinde kuvvetle aktif hale gelirler. Örneğin, duodenumdaki kimusun pH'sı 3,5-4'ün altına düştüğünde, duodenum kimusu, pankreas salgıları ve diğer salgılarla nötralize edilinceye kadar, refleksler daha fazla miktarda asit mide içeriğinin duodenuma geçmesini durdurur.

Protein sindiriminin yıkım ürünleri de inhibitör enterogastrik refleksle yol açarak midenin boşalmasını yavaşlatırlar. Böylece ince bağırsak ve duodenumda yeterli bir protein sindirimi için gerekli zamanı sağlarlar.

Son olarak, hipotonik ya da hipertonic sıvılar (özellikle hipertonic olanlar) baskılayıcı refleksler başlatırlar. Bu şekilde izotonik olmayan sıvıların ince bağırsağa hızlı akması engellenir, böylece bağırsak içeriğinin emilimi sırasında hücre dışı sıvı elektrolit konsantrasyonlarında meydana gelebilecek olan ani değişiklikler de önlenir.

Mide Boşalmasını Baskılayan Duodenum Kaynaklı Hormon Aracılı Geribildirim-Yağların ve Kolesistokinin Hormonunun Rolü. Mide boşalmasını sadece duodenumdan mideye giden sinirsel refleksler değil, bağırsağın üst kısmından serbestlenen hormonlar da baskılar. Bu inhibitör hormonların serbestlenmesini sağlayan uyarının temeli duodenuma yağların girişidir. Diğer besin tipleri de hormonları daha düşük düzeyde de olsa artırabilir.

Duodenuma giren yağlar, epitel hücrelerinin üzerindeki "reseptörlere" bağlanarak ya da diğer bazı yollarla duodenum ve jejunum epitelinden birçok farklı hormonun salgılanmasına neden olurlar. Hormonlar kan yoluyla mideye taşınırlar ve midede pilor pompasının aktivitesini baskırlar; aynı zamanda pilor sfinkterinin kasılma gücünü de hafifçe artırır. Bu etkiler önemlidir; çünkü yağlar diğer maddelerin çoğundan daha yavaş sindirilirler.

Midenin hormon aracılı geribildirimle baskılanmasına hangi hormonun neden olduğu kesin olarak açık değildir. En etkili olanı, kimustaki yağlı maddelere yanıt olarak jejunum mukozasından serbestlenen *kolesistokinin* (CCK) gibi görünmektedir. Bu hormon gastrinin neden olduğu mide motilitesindeki artışı engellemek için bir baskılayıcı gibi hareket eder.

Mide boşalmasının diğer olası baskılayıcı hormonları *sekrelin* ve *gastrik inhibitör peptit* (GIP; *glikoz bağımlı insülinotropik peptit* olarak da bilinir)'tir. Sekrelin, başlıca mideden salgılanıp pilordan duodenuma geçen mide asidine yanıt olarak duodenum mukozasından salgılanır. GIP hormonu gastrointestinal motilitenin azalmasında yaygın fakat zayıf bir etkiye sahiptir.

GIP, kimustaki yağlara ve daha az ölçüde de karbonhidratlara yanıt olarak ince bağırsağın üst kesiminden salgılanır. GIP'in bazı koşullarda mide hareketlerini baskıladığı bilinmekle beraber, fizyolojik konsantrasyonlardaki başlıca etkisi, olasılıkla pankreastan insülin salgısını uyarmaktır.

Bu hormonlar kitapta çeşitli yerlerde, özellikle Bölüm 64'de, safra kesesinin boşalması ve pankreas salgısının kontrolü ile ilgili olarak daha geniş tartışılmıştır.

Özet olarak, fazla miktarda, özellikle asitli ya da yağlı kimusun, mideden duodenuma girmesiyle ortaya çıkan çeşitli hormonların midenin boşalmasını baskıladıkları bilinmektedir. Olasılıkla CCK bunların en önemlisidir.

Mide Boşalmasının Kontrolünün Özeti

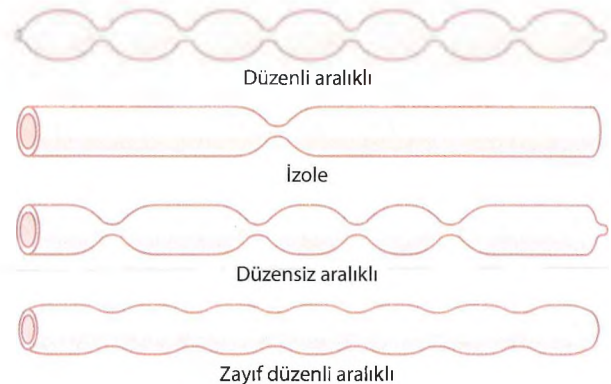
Midenin boşalması, bir dereceye kadar midenin dolma derecesi ve gastrinin mide peristaltizmini uyarıcı etkisi gibi mide faktörleri tarafından kontrol edilir. Bununla beraber, mide boşalmasının daha önemli olan kontrolü, duodenumdan kaynaklanan hem enterogastrik sinir sistemi geribildirim reflekslerini ve hem de hormon aracılı geribildirim kapsayan sinyallere dayanır. Bu iki geri bildirimle baskılayıcı mekanizma (1) ince bağırsak içinde fazla kimus bulunduğu veya (2) kimusun çok asitli olduğu, çok fazla işlenmemiş protein ya da yağ içerdiği, hipotonik, hipertonic veya iritan olduğu zaman birlikte çalışarak boşalmayı yavaşlatırlar. Bu yolla mide boşalmasının hızı, ince bağırsağın işleme tabi tutabileceği kimus miktarına göre sınırlandırılmış olur.

İnce Bağırsak Hareketleri

Gastrointestinal sistemin diğer bölümlerinde olduğu gibi, ince bağırsak hareketleri de *karıştırıcı* ve *ilerletici kasılmalar* olarak ikiye ayrılabilir. Ancak, bu ayırım büyük ölçüde yapaydır. Çünkü, temelde ince bağırsağın bütün hareketleri, en azından bir dereceye kadar, hem karıştırma hem de kimusu ilerletme işlemi yaparlar. Bu işlemlerin genel sınıflaması aşağıda verilmiştir.

Karıştırıcı Kasılmalar (Bölümlenme Kasılmaları)

İnce bağırsağın bir bölümü, kimusun etkisiyle genişlediği zaman, bağırsak duvarının gerimi bağırsak boyunca belirli aralıklarla yerleşmiş ve bir dakikadan az süren daraltıcı kasılmalar yaratır. Bu kasılmalar, Şekil 63-3'de gösterildiği gibi ince bağırsağın "bölümlenmesi"ne (segmentasyonu) neden olur. İnce bağırsağın bölümlere ayrılması bağırsağa bir sosis zinciri görünümü verir. Bölümlenme kasılmalarının bir dizisi gevşediğinde yeni bir dizi başlar, ancak bu kez kasılmalar ağırlıklı olarak önceki kasılmalar arasında yeni noktalarda oluşur. Bu bölümlenme kasılmaları kimusu genellikle dakikada 2 ya da 3 defa "parçalara böler" ve bu yolla besin partiküllerinin ince bağırsağın salgılarıyla ileri derecede karışması sağlar.



Şekil 63-3 İnce bağırsağın bölümlenme (segmentasyon) hareketleri.

İnce bağırsaktaki bölümlenme kasılmalarının en yüksek frekansı bağırsak duvarı içindeki, Bölüm 62'de temel elektriksel ritim olarak açıklanan, elektriksel *yavaş dalgaların* frekansı tarafından belirlenir. Çünkü bu frekans duodenum ve proksimal jejunumda normalde dakikada yaklaşık 12'nin üzerinde değildir; bu alanlardaki bölümlenme kasılmalarının en yüksek frekansı da dakikada yaklaşık 12'dir. Ancak bu durum sadece aşırı uyarılma durumlarında oluşur. Terminal ileumda ise en yüksek frekans genellikle dakikada 8-9 kasılmadır.

Enterik sinir sisteminin uyarıcı aktivitesi atropin ilacıyla durdurulduğunda bölümlenme kasılmaları çok zayıflar. Bundan dolayı, düz kaslardaki yavaş dalgaların kendisi bölümlenme kasılmalarına yol açsa bile, arka planda enterik sinir sistemi, özellikle miyenterik ağ tarafından uyarılmazlarsa bu kasılmalar etkili olamazlar.

İlerletici Hareketler

İnce Bağırsaklarda Peristaltizm. Kimus ince bağırsak boyunca *peristaltik dalgalar* tarafından ilerletilir. Bu dalgalar ince bağırsağın her bölümünde oluşabilir ve bunlar bağırsağın üst ucunda daha hızlı, alt ucunda ise daha yavaş olmak üzere anal yönde 0,5-2,0 cm/sn'lik bir hızla hareket ederler. Bu dalgalar normalde zayıftırlar ve çoğunlukla 3-5 cm, nadir olarak 10 cm'den biraz fazla ilerledikten sonra sönerler. Bu nedenle, kimusun hareketi de çok yavaş olur. İnce bağırsak boyunca kimusun *net* hareket ortalaması sadece 1 cm/dk'dır. Bu da kimusun pilordan ileoçekal kapakçığa varması için 3-5 saatlik süreye gereksinim olduğu anlamına gelmektedir.

Sinirsel ve Hormon Aracılı Sinyallerle Peristaltizmin Kontrolü. İnce bağırsağın peristaltik aktivitesi yemekten sonra büyük ölçüde artar. Bu kısmen, kimusun duodenuma girmesiyle ve duodenum duvarının gerilmesi ile sağlanır. Ayrıca midenin gerilmesi ile başlayan ve mideden ince bağırsak duvarı boyunca, miyenterik pleksus üzerinden aşağıya iletilen *gastroenterik refleks* de peristaltik aktiviteyi artırır.

İnce bağırsağın peristaltizmine etki eden sinirsel uyarılara ek olarak, birçok hormon faktörü de peristaltizmi etkiler. Bu hormonlar arasında *gastrin*, *CCK*, *insülin* ve *serotonin* bulunmaktadır. Bunların hepsi bağırsak motilitesini artırır ve sindirimin çeşitli aşamalarında salgılanırlar. Diğer taraftan, *sekrelin* ve *glukagon* ince bağırsak motilitesini baskılar. Motilitenin kontrolünde bu hormon faktörlerinin herbirinin fizyolojik önemi hala tartışmaya açıktır.

İnce bağırsaktaki peristaltik dalgaların işlevi sadece kimusun ileoçekal kapakçığa doğru ilerlemesini sağlamak değil, aynı zamanda kimusu bağırsak mukozası boyunca yaymaktır. Kimus mideden bağırsağa geçtiği ve bağırsağın proksimal bölümünde gerilmeye neden olduğu zaman ortaya çıkan peristaltik dalgalar, kimusu bağırsak boyunca hemen yaymaya başlarlar. Duodenuma ilave kimusun girmesi de bu işlemin şiddetini artırır. İleoçekal kapakçığa ulaşıldığında kimus

bazen kişi yeni bir yemek yiyinceye kadar saatlerce bekletilir. Bu durumda *gastroileal* refleks ileum içinde peristaltizmi şiddetlendirir ve arta kalan kimusu ileoçekal kapakçık yoluyla çekuma iter.

Bölümlenme Hareketlerinin İlerletici Etkisi. Bölümlenme hareketleri sadece birkaç saniye içinde son buldukları halde, sıklıkla anal yönde yol aldıkları için besinlerin ince bağırsakta aşağıya doğru ilerlemesine yardım ederler. Bu nedenle bölümlenme ve peristaltik hareketler arasındaki fark, bunları iki ayrı sınıfa ayırmayı gerektirecek kadar büyük değildir.

Hızlı Peristaltizm. İnce bağırsaktaki peristaltizm normalde çok zayıf olmasına rağmen, enfeksiyona bağlı ağır ishal vakalarında olduğu gibi bağırsak mukozasının yoğun iritasyonu, *peristaltik yoğunluk* da denilen çok güçlü ve hızlı peristaltizme sebep olur. Bu olay kısmen otonom sinir sisteminin gangliyonlarına ve beyin sapına, buradan da yeniden bağırsağa dönen ekstremsinir refleksleri, kısmen de artan miyenterik reflekslerin doğrudan etkisiyle ortaya çıkar. Güçlü peristaltik kasılmalar daha sonra dakikalar içinde ince bağırsakta uzun bir yol katederek, ince bağırsak içeriğini sürükleyip kolona boşaltırlar ve böylece ince bağırsağı irite edici kimus ya da aşırı gerimden kurtarırlar.

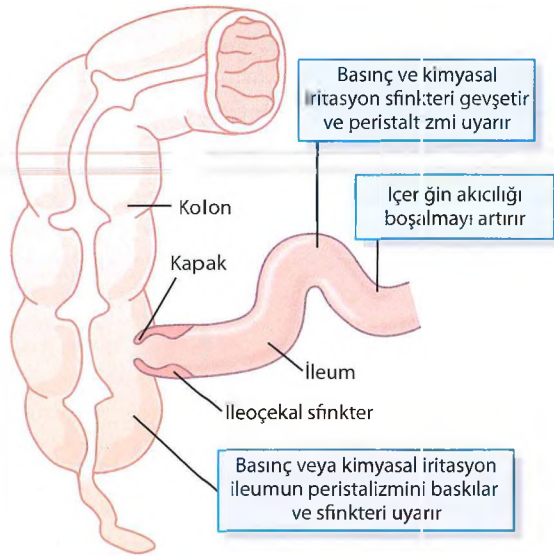
Muskularis Mukoza ve Villus Kas Lifleri Tarafından Oluşturulan Hareketler

Muskularis mukozası, ince bağırsak mukozası içinde kısa ya da uzun kıvrımların oluşmasına, aynı zamanda bu kıvrımların mukozanın yeni bölgelerine ilerleyici tarzda hareketine de neden olabilir. Ayrıca, bu kastan çıkan liflerin herbiri intestinal villusların içine uzanarak onların aralıklı kasılmalarına yol açar. Mukoza kıvrımları kimusun temas ettiği yüzey alanını artırarak, emilim hızını yükseltirler. Villusların kasılmaları-kasılmaları, uzamaları ve yeniden kasılmaları- "sağma" hareketi yapar. Böylece, lenf, merkezi lakteal kanallardan lenfatik sisteme serbestçe akar. Her iki tip kasılma da aynı zamanda villusların çevresindeki sıvıyı karıştırarak emilim için sürekli yeni sıvı alanları oluşturur. Bu mukozası ve villus hareketleri ince bağırsaktaki kimusa yanıt olarak submukoza ağı içinde oluşan bölgesel sinir refleksleri tarafından başlatılır.

İleoçekal Kapağın İşlevi

İleoçekal kapağın başlıca işlevi, fekal içeriğin kolondan ince bağırsak içine geri akmasını önlemektir. Şekil 63-4'de gösterildiği gibi, ileoçekal kapağın kenarları çekum lümeni içine çıkıntı yapar; böylece çekum içinde fazla basınç oluştuğunda kuvvetle kapanarak çekal içeriği kenarlar aracılığıyla geri itmeye çalışırlar. Genellikle kapak ters yönden gelen en az 50-60 cm su basıncına direnç gösterebilir.

Buna ek olarak, ileoçekal kapağın hemen önündeki çeperin birkaç santimetrelik kısmı *ileoçekal sfinkter* olarak adlandırılan kalınlaşmış bir sirküler kas kılıfına sahiptir. Bu sfinkter yemekten hemen sonra başlayan gastroileal refleksin (daha önce anlatılmıştı) ileumda peristaltizmi artırdığı süre dışında, normal olarak hafif bir kasılma



Şekil 63-4 İleoçekal kapakta boşalma.

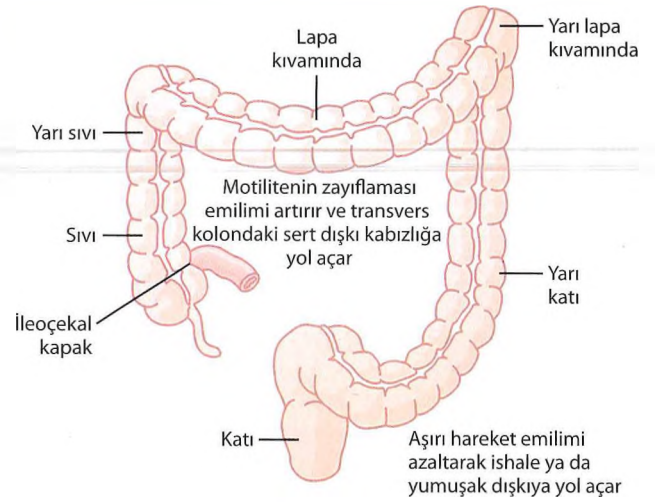
durumunda bulunur ve ileum içeriğinin çekuma yavaş boşalmasını sağlar.

İleoçekal kapakta boşalmaya karşı oluşan direnç kimusun ileum içinde kalma süresini uzatır ve böylece emilimi kolaylaştırır. Normalde bir günde sadece yaklaşık 1500 ila 2000 mililitre kimus çekuma boşalır.

İleoçekal Sfinkterin Geribildirimle Denetlenmesi. Terminal ileumdaki peristaltizmin şiddeti gibi, ileoçekal sfinkterin kasılma derecesi de çekumdan kaynaklanan reflekslerle önemli ölçüde kontrol edilir. Çekum gerildiği zaman ileoçekal sfinkterin kasılma şiddeti artar ve ileal peristaltizm baskılanır. Böylece ileumdan ilave kimusun çekuma geçişi büyük ölçüde gecikir. Aynı zamanda çekumdaki herhangi bir iritan madde de boşalmayı geciktirir. Örneğin, kişide apendiks iltihaplanması olduğu zaman, çekumun atrofik kalıntısı olan bu bölümün iritasyonu ileoçekal sfinkterin şiddetli spazmına ve ileumun paralizine sebep olabilir ve bunlar da ileumun boşalmasını durdurur. Çekumdan başlayıp ileoçekal sfinkter ve ileuma ulaşan bu reflekslere hem bağırsak duvarı içindeki miyenterik ağın kendisi ve hem de özellikle prevertebral sempatik gangliyonlar yoluyla ekstrensek sinirler aracılık eder.

Kolon Hareketleri

Kolonun başlıca işlevleri (1) kimustan su ve elektrolitlerin emilimi ve (2) fekal maddenin dışarı atılncaya kadar depolanmasıdır. Şekil 63-5'de gösterilen kolonun üst yarısı temel olarak emilim ile, alt yarısı ise depolama ile ilgilidir. Bu işlevler için güçlü hareketler gerekmediğinden kolon hareketleri normalde ileri derecede yavaştır. Hareketler yavaş tarzda olmalarına rağmen ince bağırsaktakilere



Şekil 63-5 Kalın bağırsağın emilim ve depolama işlevleri.

benzer özelliklere sahiptir ve bunlar da karıştırıcı hareketler ve ilerletici hareketler olarak ikiye ayrılabilir.

Karıştırıcı Hareketler-Haustrasyonlar. İnce bağırsakta oluşan bölümlenme hareketlerine benzer şekildeki geniş sirküler kasılmalar kalın bağırsakta da oluşur. Bu kasılma noktalarının herbirinde yaklaşık 2,5 cm'lik sirküler kas bölümü kasılır ve bazen bu kasılma kolonun lümenini tamamen kapatacak derecede daraltır. Aynı zamanda, kolonun longitudinal kasları *tenya coli* adı verilen üç yatay şerit içinde toplanarak kasılırlar. Kasların sirküler ve longitudinal şeritlerinin bu birlikte kasılmaları, kalın bağırsağın uyarılmamış kısımlarının *haustrasyon* adı verilen kese şeklinde çıkıntılar yapmasına neden olur.

Haustrasyon kasılmaları bir kere başladıktan sonra, genellikle 30 saniye içinde tepe noktasına erişerek, onu izleyen 60 saniye içinde kaybolurlar. Bunlar kasılma süresi boyunca özellikle çekum ve çıkan kolonda anal yönde yavaşça ilerlerler ve bu sırada kolon içeriğinin bir kısmını da ileriye doğru sürüklerler. Birkaç dakika sonra yakındaki diğer bölgelerde yeni haustra kasılmaları oluşur. Böylece, kalın bağırsaktaki dışkımsı madde kazma ile toprağın bellenmesi gibi yavaş yavaş parçalanır ve yuvarlanır. Bu yolla dışkımsı maddenin tümü kalın bağırsak yüzeyi ile temas eder ve sıvı ve çözünmüş maddeler büyük ölçüde emilerek günde sadece 80-200 ml feçes atılır.

İlerletici Hareketler-"Kütle Hareketleri". Çekum ve çıkan kolondaki ilerlemenin çoğu yavaş ama sürekli olan haustra kasılmalarının sonucudur. Kimusun ileoçekal kapaktan transvers kolona kadar ilerlemesi için 8-15 saatlik bir süreye gereksinim vardır ve bu sırada kimus hem dışkı niteliği kazanır, hem de yarı sıvı halden çamur gibi yarı katı hale geçer.

Dışkımsı maddenin transvers kolonun başlangıcından sigmoide ilerletilmesinde başlıca *kütle hareketleri* rol oynar. Bu hareketler en fazla sabah kahvaltısını izleyen ilk saat içinde yaklaşık 15 dakikalık bir zaman diliminde olmak üzere günde sadece 1-3 kez ortaya çıkarlar.

Kütle hareketi peristaltizmin dönüşmüş bir tipidir ve aşağıdaki olaylar dizisi ile tanımlanır: İlk önce, genellikle transvers kolonda olmak üzere gerilen ya da irite olan noktada bir *daraltıcı halka* oluşur. Daha sonra, kolonun bu *kasılma noktasının* 20 cm ya da daha uzağındaki *distal bölümünde* haustrasyon kasılmaları kaybolur ve bunun yerini bir birim şeklinde kasılmalar alarak dışkıyı bu bölümden kolonun aşağısına kütle halinde iter. Giderek güçlenen kasılma yaklaşık 30 sn sürer ve bundan sonraki 2-3 dakika içinde, kolonun daha uzak bir yerinde yeni bir kütle hareketi oluşuncaya kadar gevşeme meydana gelir.

Kütle hareketlerinin tüm serileri sadece 10-30 dakika devam eder ve belki yarım gün ya da bir gün sonra tekrar oluşur. Bunlar dışkı kütlelerini rektuma ittiğinde dışkılama gereksinimi hissedilir.

Kütle Hareketlerinin Gastrokolik ve Duodenokolik Reflekslerle Başlatılması. Yemeklerden sonra kütle hareketleri *gastrokolik* ve *duodenokolik* reflekslerle kolaylaştırılır. Bu refleksler mide ve duodenumun gerilmesinden kaynaklanır. Kolonun ekstrensek sinirleri kesildiği zaman bu refleksler ya hiç oluşmazlar ya da çok zor meydana gelirler. Bu bulgu, bu reflekslerin hemen hemen tamamen otonom sinir sistemi tarafından başlatıldığını göstermektedir.

Kolondaki iritasyon da şiddetli kütle hareketleri başlatabilir. Örneğin, ülserli kolon mukozası (*ülseratif kolit*) olan bir kişide hemen her zaman kütle hareketlerine rastlanmaktadır.

Dışkılama

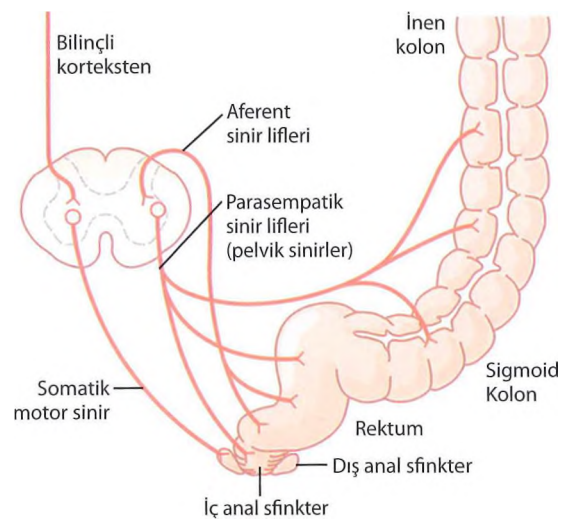
Çoğu zaman rektumda dışkı bulunmaz. Bu kısmen anüsten yaklaşık 20 cm yukarıda, sigmoid kolonla rektum arasındaki kavşakta zayıf bir işlevsel sfinkterin bulunmasından ileri gelir. Burada keskin bir açının varolması da rektumun dolmasına karşı direnç oluşumuna katkıda bulunur. Kütle hareketi dışkıyı rektuma ittiği zaman, normal olarak dışkılama gereksinimi doğar ve bu esnada rektumda kasılma, iç anal sfinkterde gevşeme görülür.

Dışkının anüsten parça parça dışarı çıkması, (1) anüsün hemen içinde uzanan düz kasların birkaç santimetre boyunca kalınlaşması ile oluşan *iç anal sfinkter*, ve (2) çizgili istemli kaslardan oluşan ve hem iç sfinkteri saran hem de bu sfinkterin alt ucunda çıkıntı yapan *eksternal, dış, anal sfinkterin* tonik kasılmaları ile önlenir. Dış sfinkter somatik sinir sisteminin bir parçası olan *pudendal sinirin* lifleri tarafından kontrol edilir. Bu nedenle, *istemli, bilinçli* ya da en azından *bilinçaltı* kontrol altındadır ve bilinçli sinyaller kasılmayı baskılayıncaya kadar dış sfinkter bilinçaltı düzeyde sürekli kasılı tutulur.

Dışkılama Refleksleri. Dışkılama genellikle *dışkılama refleksleri* ile başlatılır. Bu reflekslerden biri, bölgesel enterik sinir sisteminin aracılık ettiği *intrinsek refleks*dir. Bu refleks şu şekilde açıklanabilir: Dışkı rektuma girdiği zaman, rektum çeperinin gerilmesi aferent uyarımları başlatır. Bu sinyaller *miyenterik ağ* yoluyla yayılarak, inen kolon, sigmoid kolon ve rektumda peristaltik dalgaları başlatır ve dışkı anüse doğru itilir. Peristaltik dalga anüse ulaştığında miyenterik ağdan gelen baskılayıcı sinyaller yoluyla internal anal sfinkter gevşer ve eğer aynı anda eksternal anal sfinkter de bilinçli olarak gevşetilirse dışkılama gerçekleşir.

Bununla birlikte, intrinsek miyenterik dışkılama refleksi kendi başına oldukça zayıftır. Bu refleksin dışkılamada etkili olabilmesi için Şekil 63-6'da gösterildiği gibi, çoğunlukla diğer bir tip dışkılama refleksi olan ve omuriliğin sakral segmentlerinden köken alan *parasempatik dışkılama refleksi* ile desteklenmesi gerekir. Rektumdaki sinir sonlanmaları uyarıldıkları zaman, sinyaller ilk önce omuriliğe taşınır, daha sonra buradan *pelvik sinirler* içindeki parasempatik sinirler aracılığıyla refleks yoldan inen kolon, sigmoid, rektum ve anüse geri döner. Bu parasempatik sinyaller peristaltik dalgaları çok şiddetlendirdikleri gibi iç anal sfinkteri de gevşetirler. Böylece, intrinsek defekasyon refleksini, zayıf bir çabadan, zaman zaman kolonun splenik kıvrımından anüse kadar olan bölümdaki kalın bağırsağın tamamının bir defada boşalmasına yol açacak kadar güçlü bir dışkılama işlemine çevirirler.

Omuriliğe giren dışkılama sinyalleri derin nefes alma, glottisin kapanması, fekal içeriğin kolonun aşağısına itilmesini sağlayan karın duvarı kaslarının kasılması ve aynı zamanda feçesin boşaltılması için pelvik tabanın anal halka üzerinde aşağıya ve dışa çekilmesi gibi işlemleri de başlatırlar.



Şekil 63-6 Dışkılama refleksini güçlendiren parasempatik mekanizmanın aferent ve eferent yolları.

Dışkılama için uygun koşullar oluştuğunda, kişi derin bir nefes alarak diyaframı aşağıya doğru iter. Bu sırada karın kaslarını kasıp karın içi basıncını artırır ve dışkıyı rektuma iterek yeni bir dışkılama refleksini başlatabilir. Bu yolla başlatılan refleksler hemen hiçbir zaman doğal olarak oluşanlar kadar etkili değildirler. Bu nedenle, doğal reflekslerini sık sık baskılayan kişilerde ciddi kabızlık gelişir.

Yenidoğanlarda ve omurilik kesisi olan kişilerde dış anal sfinkterin istemli kasılmasının bilinçli olarak kontrol edilemeyişi yüzünden, günün uygun olmayan zamanlarında gelişen dışkılama refleksleri kolonun alt kısmının otomatik olarak boşalmasına neden olur.

Kalın Bağırsak Aktivitesini Etkileyen Diğer Otonom Refleksler

Bu bölümde tartışılan duodenokolik, gastrokolik, gastroleal, enterogastrik ve dışkılama reflekslerinin yanında diğer birçok önemli refleks de bağırsaktaki aktivitenin derecesini ayarlayabilir. Bunlar, peritoneointestinal, renointestinal, vezikointestinal ve somatointestinal reflekslerdir.

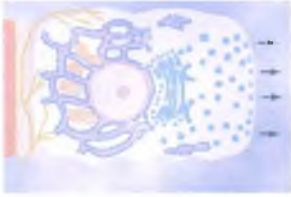
Peritoneointestinal refleks peritonun iritasyonu sonucu oluşur. Özellikle peritonitli hastalarda, uyarıcı enterik sinirleri kuvvetle baskılayarak intestinal paraliziye neden olabilirler. *Renointestinal* ve *vezikointestinal* refleksler sırasıyla böbrek veya idrar kesesinin iritasyonu sonucu bağırsak aktivitesini baskırlar.

Kaynaklar

- Adelson DW, Million M: Tracking the moveable feast: sonomicrometry and gastrointestinal motility, *News Physiol Sci* 19:27, 2004.
Cooke HJ, Wunderlich J, Christofi FL: "The force be with you": ATP in gut mechanosensory transduction, *News Physiol Sci* 18:43, 2003.

- Gonella J, Bouvier M, Blanquet F: Extrinsic nervous control of motility of small and large intestines and related sphincters, *Physiol Rev* 67:902, 1987.
Grundy D, Al-Chaer ED, Aziz Q, et al: Fundamentals of neurogastroenterology: basic science, *Gastroenterology* 130:1391, 2006.
Hall KE: Aging and neural control of the GI tract. II. Neural control of the aging gut: can an old dog learn new tricks? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 283:G827, 2002.
Hatoum OA, Miura H, Binion DG: The vascular contribution in the pathogenesis of inflammatory bowel disease, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285:H1791, 2003.
Huizinga JD, Lammers WJ: Gut peristalsis is governed by a multitude of cooperating mechanisms, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 296:G1, 2009.
Laroux FS, Pavlick KP, Wolf RE, Grisham MB: Dysregulation of intestinal mucosal immunity: implications in inflammatory bowel disease, *News Physiol Sci* 16:272, 2001.
Orr WC, Chen CL: Aging and neural control of the GI tract: IV. Clinical and physiological aspects of gastrointestinal motility and aging, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 283:G1226, 2002.
Parkman HP, Jones MP: Tests of gastric neuromuscular function, *Gastroenterology* 136:1526, 2009.
Sanders KM, Ordog T, Koh SD, Ward SM: A novel pacemaker mechanism drives gastrointestinal rhythmicity, *News Physiol Sci* 15:291, 2000.
Sarna SK: Molecular, functional, and pharmacological targets for the development of gut promotility drugs, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 291:G545, 2006.
Sarna SK: Are interstitial cells of Cajal plurifunction cells in the gut? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 294:G372, 2008.
Sharma A, Lelic D, Brock C, Paine P, Aziz Q: New technologies to investigate the brain-gut axis, *World J Gastroenterol* 15:182, 2009.
Szarka LA, Camilleri M: Methods for measurement of gastric motility, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 296:G461, 2009.
Timmons S, Liston R, Moriarty KJ: Functional dyspepsia: motor abnormalities, sensory dysfunction, and therapeutic options, *Am J Gastroenterol* 99:739, 2004.
Wood JD: Neuropathophysiology of functional gastrointestinal disorders, *World J Gastroenterol* 13:1313, 2007.
Xue J, Askwith C, Javed NH, Cooke HJ: Autonomic nervous system and secretion across the intestinal mucosal surface, *Auton Neurosci* 133:55, 2007.

Sindirim Kanalının Salgı İşlevleri



Sindirim kanalı boyunca salgı bezlerinin başlıca 2 işlevi vardır. Bunlardan ilki, ağızdan ileumun distal ucuna kadar uzanan pek çok bölgeden *sindirim enzimlerini* salgılamaları, ikincisi

ise, ağızdan anüse kadar uzanan muköz bezlerin, sindirim kanalının kayganlaştırılmasını ve korunmasını sağlayan *mukus* salgılamalarıdır.

Sindirim salgılarının birçoğu sadece sindirim kanalında besin bulunması halinde oluşur. Sindirim kanalının her bölümünden salgılanan salgı miktarı genellikle düzgün bir sindirim için gereken miktar kadardır. Ayrıca sindirim kanalının bazı kısımlarında *enzimlerin tipleri* ve salgıların diğer içerikleri de mevcut olan besinin tipine uygun şekilde değişkenlik gösterir. Bu bölümün amacı, farklı sindirim salgılarını, işlevlerini ve yapılarının düzenlenmesini açıklamaktır.

Sindirim Kanalı Salgılarının Genel İlkeleri

Bezlerin Anatomik Tipleri

Farklı tip bezler farklı tipte sindirim kanalı salgılarını oluştururlar. Öncelikle, sindirim kanalının pek çok bölümünde epitel tabakasının yüzeyinde milyarlarca *tek hücreli muköz bez* yer alır. Bunlara, kısaca muköz hücreler veya şişeye benzedikleri için *goblet hücreleri* adı verilir. Bu bezler temelde epitelin bölgesel uyarılmasına cevap olarak işlev görürler ve yüzeyi kayganlaştırmak ve sindirilmekten korunmak amacı ile *mukus* salgılarını doğrudan epitel yüzeyine boşaltırlar.

İkinci olarak, sindirim kanalı yüzeyi boyunca pek çok alanlar *çukurcuklarla (pit)* kaplıdır. Bunlar epitelin submukozaya uzanan girintileridir. Bu oyuklar ince bağırsakta derin olup özelleşmiş salgı hücreleri içeren *Lieberkühn kriptaları* adını alırlar. Bu hücrelerden biri Şekil 64-1'de gösterilmiştir.

Üçüncü olarak, mide ve duodenumun üst kısmında çok sayıda derin *tübüler bezler* yer alır. Şekil 64-4'de midede asit ve pepsinojen salgılayan tipik bir tübüler bez (oksintik bez) görülmektedir.

Dördüncü olarak, sindirim kanalı ile ilişkili birkaç özelleşmiş bez de vardır. Bunlar *tükürük bezleri*, *pankreas* ve *kara-*

ciğer gibi bezler olup, besinlerin sindirilmesi ve emülsifiye edilmesinde görevli salgıları sağlarlar. Bölüm 70'de tartışıldığı gibi karaciğer, ileri derecede özelleşmiş bir yapıya sahiptir. Tükürük bezleri ve pankreas, Şekil 64-2'de gösterildiği gibi, bileşik asinöz tipte bezlerdir. Bu bezler sindirim kanalı duvarlarının dışında yer alırlar ve bu özellikleri sayesinde diğer tüm sindirim bezlerinden ayrılırlar. Salgı yapan glandüler hücrelerin dizili olduğu milyonlarca *asinüs* içerirler. Bu asinüsler sonunda sindirim kanalına açılan kanallardan oluşan bir sisteme bağlanırlar.

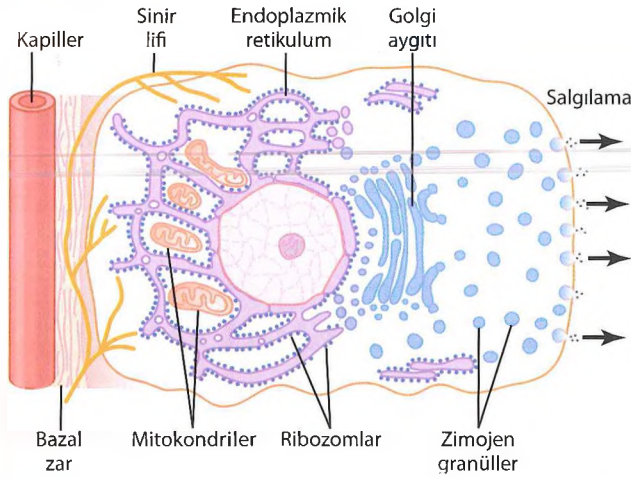
Sindirim Kanalı Bezlerinin Uyarılmasının Temel Mekanizmaları

Besinin Epitel İle Teması Salgılamayı Uyarır-Enterik Sinir Uyarılarının İşlevi. Sindirim kanalının belirli bir bölümünde besinin mekanik olarak varlığı sıklıkla o bölüm ve yakınındaki bölümlerdeki bezlerden orta dereceden büyük miktarlara kadar varan sindirim sıvılarının salgılanmasına yol açar. Özellikle muköz hücrelerden mukus salgılanmasında olduğu gibi, bu bölgesel etkinin bir kısmı, yüzeydeki glandüler hücrelerin doğrudan besinle teması sonucu uyarılmalarına bağlıdır.

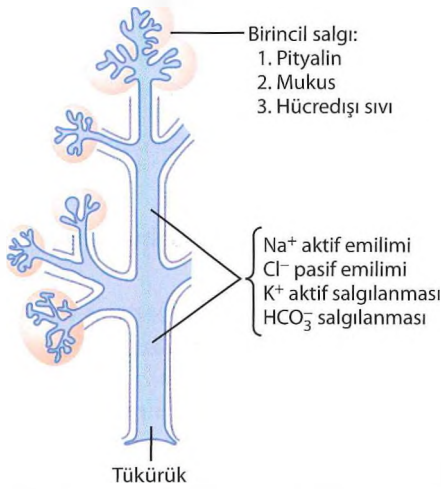
Buna ek olarak, bölgesel epitel uyarısı, sindirim duvarındaki *enterik sinir sistemini* de aktive eder. Buna yol açan uyarıcı tipleri (1) dokunma, (2) kimyasal iritasyon ve (3) bağırsak duvarının gerilmesidir. Ortaya çıkan sinirsel refleksler, hem epitel yüzeyindeki muköz hücreleri, hem de bağırsak duvarındaki derin bezleri salgılarını artırma yönünde uyarırlar.

Salgılayanın Otonom Uyarılması

Parasempatik Uyarılma Sindirim Kanalında Bezlerin Salgılama Hızını Artırır. Sindirim kanalına giden parasempatik sinirlerin uyarılması, hemen her zaman sindirim salgılama hızını artırır. Bu durum özellikle, tükürük bezleri, yemek borusu bezleri, mide bezleri, pankreas ve duodenumdaki Brunner bezleri gibi bağırsak kanalının üst kısımlarında bulunan bezlerde (glossofaringeal sinir ve vagus tarafından inerve edilirler) gözlenir. Aynı durum, pelvik parasempatik sinirler ile inerve edilen kalın bağırsağın distal bölümlerindeki bazı bezler için de geçerlidir. İnce bağırsağın kalan bölümleri ve kalın bağırsağın ilk üçte iki bölümünde salgılama, temel olarak bağırsağın



Şekil 64-1 Bir glandüler hücrenin enzim ve diğer salgı maddele- rini yapma ve salgılama işlevi.



Şekil 64-2 Tükürük bezlerinde tükürük oluşumu ve salgılanması.

tümündeki bölgesel sinirsel ve hormonal uyarılara yanıt olarak gerçekleşir.

Sempatik Uyarılma Sindirim Kanalı Bezlerinin Salgı- lama Hızında İkili Etkiye Sahiptir. Sempatik sinirlerin uyarılması, sindirim kanalının bazı bölümlerinde bezle- rin salgılarında hafif ya da orta derecede bir artışa neden olur. Diğer taraftan, sempatik uyarılma bezleri besleyen kan damarlarında daralmaya da yol açar. Bu nedenle, sempatik uyarılma iki tipte etkiye yol açabilir: (1) sem- patik uyarılma tek başına genellikle salgılamayı hafifçe artırır (2) parasempatik veya hormonal uyarılmanın bez- lerden bol miktarda salgıya yol açtığı durumlarda, buna eklenen sempatik uyarılma esas olarak kan akımında azalmaya neden olarak genellikle salgıyı önemli ölçüde azaltır.

Bez Salgısının Hormonlar Tarafından Düzenlenmesi.

Pek çok farklı *gastrointestinal hormon*, mide ve ince bağır- sakta, salgıların hacmi ve özelliklerinin düzenlenmesine yardımcı olur. Bu hormonlar bağırsak lümeninde besin

bulunmasına yanıt olarak sindirim sistemi mukozasından serbestlenir. Daha sonra kana emilirler ve uyaracakları bezlere taşınırlar. Bu tip uyarı özellikle mide veya duode- numda gıda girişine bağlı olarak mide ve pankreas özsu- yunun debisini artırmada önem taşır.

Sindirim hormonları, kimyasal olarak polipeptittir veya polipeptit türevleridir.

Bez Hücrelerinden Salgılamanın Temel Mekanizması

Organik Maddelerin Salgılanması. Glandüler hücre işlevlerinin ana mekanizmalarının tümü bilinmemekle birlikte, deneysel sonuçlara göre salgılamanın ilkeleri, Şekil 64-1'de gösterildiği gibi şu şekildedir.

1. Salgının oluşması için gereken besin maddesi öncelikle kapillerdeki kandan bez hücresinin tabanına difüze olmalı veya aktif olarak taşınmalıdır.
2. Hücre içinde tabana yakın olarak yerleşmiş çok sayıda *mitokondri* adenozin trifosfat (ATP) oluşturmak üzere oksidatif enerji kullanırlar.
3. ATP'den açığa çıkan enerji, besinlerden sağlanan uygun substratlarla birlikte, organik salgı maddelerinin sentezi için kullanılır. Bu sentez hemen tamamen bez hücresinin *endoplazmik retikulum* ve *Golgi kompleksi*nde gerçekleşir. Retikulumda yapışık bulunan *ribozom- lar* salgılanacak proteinlerin yapımından özel olarak sorumludurlar.
4. Salgı maddeleri endoplazmik retikulumun tübülleri boyunca taşınırlar, hücrelerin salgı yüzeylerinin yakı- nına yerleşik bulunan Golgi kompleksinin vezikülle- rine kadar tüm yolu yaklaşık 20 dakikada alırlar.
5. Maddeler Golgi kompleksinde değişime uğrarlar; eklemeler olur, yoğunlaştırılırlar ve *salgı vezikülleri* şeklinde sitoplazmaya geçerler. Bu veziküller salgı hü- crelerinin apikal uçlarında depo edilirler.
6. Veziküller, sinirsel veya hormonal uyarılar sonucu içe- riklerini hücre yüzeyinden boşaltıncaya kadar depolan- mış olarak kalırlar. Bu, olasılıkla şu şekilde gerçekleşir: Sinyal önce *hücre zarının kalsiyuma karşı geçirgenli- ğini artırır* ve böylece kalsiyum hücre içine girer. Daha sonra kalsiyum, veziküllerin hücre zarı apikal yüzü ile kaynaşmasına ve dış yüzeylerinin yırtılarak açılma- sına neden olur. Böylece veziküller içeriklerini dışarıya boşaltırlar. Bu olaya *ekzositoz* adı verilir.

Su ve Elektrolit Salgısı. Bezlerin salgısının ikinci bir önemi de, organik maddelerle birlikte su ve elektrolit- lerin salgılanmasıdır. İlerideki bölümlerde daha ayrıntı- lı olarak tartışıldığı gibi, tükürük bezlerinden yapılan salgı, sinirsel uyarılmanın salgı hücrelerinden çok büyük miktarda su ve tuz geçişine ve hücrenin salgılama yaptığı kenarda bulunan organik maddeleri nasıl yıkadığına iliş-

kin bir örnek oluşturur. Bazı bez hücrelerinde zar üzerine etkili hormonların sinirsel uyarılmada olduğu gibi salgısal etkilere de yol açtıkları düşünülmektedir.

Mukusun Kayganlaştırıcı ve Koruyucu Özellikleri ve Mukusun Sindirim Kanalındaki Önemi

Mukus, su, elektrolitler ve çeşitli glikoproteinlerden oluşan kalın bir salgıdır. Yapısındaki glikoproteinler kısmen daha az miktarlarda proteinlerle bağlı büyük polisakkaritlerden oluşmuştur. Mukus salgısı, sindirim kanalının farklı bölgelerinde hafifçe farklılıklar gösterir. Ancak her bölgede çok iyi bir kayganlaştırıcı ve bağırsak duvarı için koruyucu olmasını sağlayan bazı önemli özelliklere sahiptir. *Birincisi*, mukus besinlerin ve diğer maddelerin sıkıca bağlanmasını sağlayan yapışkan bir özelliğe sahiptir. Yüzeylere ince bir tabaka oluşturacak şekilde yayılır. *İkincisi*, bağırsak duvarını tümüyle kaplayarak besin maddelerinin mukozaya ile temasını engeller. *Üçüncüsü*, mukusun kaymaya karşı direnci oldukça düşüktür. Bu nedenle, maddeler epitel boyunca kolayca kayabilirler. *Dördüncüsü*, mukus dışkıya ait maddelerin birbirlerine yapışarak feçes oluşturup bağırsak hareketleri sırasında atılmasını sağlar. *Beşincisi*, mukus, gastrointestinal sistem enzimleri tarafından sindirilmeye karşı kuvvetle direnç gösterir. *Altıncısı*, mukusun yapısındaki glikoproteinler amfoterik yapıya sahiptirler. Diğer bir deyişle, küçük miktarlarda asit ve alkalileri tamponlama yeteneğine sahiptir. Mukus aynı zamanda asitleri nötralize eden bikarbonat iyonlarını da bir ölçüde içerir.

Özet olarak, mukus gastrointestinal kanal boyunca besinlerin kolayca kaymasına olanak sağlar ve epitel harabiyetini önler. Kişi mukusun kayganlaştırıcı özelliğini, ancak tükürük bezlerinden tükürük salgılanması olmadığı zaman farkeder. Zira bu durumda, bol miktarda su ile alındığında bile katı besinlerin yutulması ileri derecede güçleşir.

Tükürük Salgılanması

Tükürük Seröz Salgı ve Mukus Salgısı İçerir.

Başlıca tükürük bezleri *parotis*, *submandibuler* ve *sublingual bezlerdir*. Buna ek olarak, pek çok küçük *bukkal* (yanak) bez de mevcuttur. Normal günlük tükürük salgısı 800-1500 mililitre arasında değişir ve tablo 64-1'de gösterildiği gibi, ortalama değeri 1000 mililitredir.

Tükürük 2 ana tip protein salgılanması içerir: (1) nişastaların sindirimini sağlayan enzim olan *pityalin* (α -amilaz) içeren *seröz salgı* ve (2) kayganlaştırıcı ve yüzey koruyucu özelliklere sahip olan *müsin* içeren mukus salgısı.

Parotis bezleri hemen hemen tamamen seröz tipte, submandibuler ve sublingual bezler ise seröz ve muköz tipte salgı yaparlar. Bukkal bezler ise sadece mukus salgılar. Tükürüğün pH'sı pityalinin sindirme etkisi için uygun olan 6,0-7,0 arasındadır.

Tablo 64-1 Bağırsak Sıvılarının Günlük Salgısı

	Günlük Hacim (ml)	pH
Tükürük	1000	6,0-7,0
Mide salgısı	1500	1,0-3,5
Pankreas salgısı	1000	8,0-8,3
Safra	1000	7,8
İnce bağırsak salgısı	1800	7,5-8,0
Brunner bezlerinin salgısı	200	8,0-8,9
Kalın bağırsak salgısı	200	7,5-8,0
Toplam	6700	

Tükürük İçinde İyonların Salgılanması. Tükürük özellikle büyük miktarda potasyum ve bikarbonat iyonları içerir. Diğer taraftan, tükürükte sodyum ve klorür iyonlarının konsantrasyonları plazmadan çok daha azdır. Tükürükteki iyonların konsantrasyonları, tükürük salgılanma mekanizmasının aşağıdaki şekilde açıklanması sayesinde anlaşılabilir.

Şekil 64-2'de *asinüsler* ve *tükürük kanalları* içeren tipik birleşik bir bez olan submandibuler bezin yaptığı salgı görülmektedir. Tükürük salgılanması 2 aşamalıdır: İlk aşama *asinüsleri*, ikinci aşama ise tükürük kanallarını ilgilendirir. *Asinüsler*, *pityalin* ve/veya *müsin* içeren ve iyon konsantrasyonu tipik hücre dışı sıvıdan farklı olmayan bir *primer salgı* salgılarlar. Primer salgı kanallar boyunca ilerlerken, tükürüğün içindeki sıvının iyon içeriğini belirgin şekilde değiştiren iki önemli aktif taşıma olayı gerçekleşir.

İlk önce, tüm tükürük kanalları boyunca *sodyum iyonları* aktif olarak geri emilirken, *potasyum iyonları* sodyumla değişmeli olarak aktif olarak salgılanır. Bunun sonucunda, tükürükte sodyum konsantrasyonu ileri derecede azalırken, potasyum iyon konsantrasyonu artar. Ancak, sodyum geri emiliminin potasyum salgılanmasına göre fazla olması, tükürük kanallarında yaklaşık -70 milivoltluk bir negatiflik yaratır. Bu durum klorür iyonlarının pasif olarak geri emilimine yol açar. Bunun sonucunda, sodyum iyon konsantrasyonundaki azalmaya uyacak şekilde klorür iyon konsantrasyonu da çok düşük düzeylere iner.

İkinci olarak, *bikarbonat iyonları* kanal epitelinden kanal lümenine salgılanırlar. Bu olay en azından kısmen bikarbonatın klorür iyonları ile değişiminden kaynaklanmakla birlikte aktif salgılama süreçlerinin de kısmen rolü olabilir.

Bu taşıma olayları sonucu, *dinlenme koşullarında*, tükürükte bulunan sodyum ve klorür iyonlarından her birinin konsantrasyonları yaklaşık 15 mEq/litre olup bu miktar plazma konsantrasyonlarının yedide biri ile onda biri arasındadır. Diğer taraftan, potasyum konsantrasyonu yaklaşık 30 mEq/litre'dir ve plazma konsantrasyonunun yedi katıdır. Bikarbonat konsantrasyonu ise plazmanın yaklaşık 2 veya 3 katı olacak şekilde 50-70 mEq/litre'dir.

En yüksek miktarda tükürük salgılanması sırasında, asinüslerde primer salgının yapım hızının 20 kat artması sonucu tükürükteki iyonların konsantrasyonları önemli şekilde değişir. Asinüs salgısı kanallar boyunca o derecede hızlı akar ki, salgının kanalda işlenmesi belirgin olarak azalır. Bu nedenle, tükürük bol miktarda salgılandığında, sodyum klorür konsantrasyonu plazmanınkinin yaklaşık yarısı ile üçte ikisi kadar az olurken, potasyum konsantrasyonu plazmanınkinden dört kez daha fazla olur.

Ağız Hijyeni Açısından Tükürüğün İşlevi. Bazal uyanık koşullarda, 1 dakikada hemen tamamen muköz tipte olan yaklaşık 0,5 ml tükürük salgılanır. Uykuda salgı çok azalır. Bu salgı ağız dokularının sağlığı açısından çok önem taşır. Ağız, dokularda kolaylıkla hasara yol açabilen ve diş çürüklerine yol açabilen patojen bakterilerle doludur. Tükürük bu zararlı süreçleri çeşitli yollarla önler:

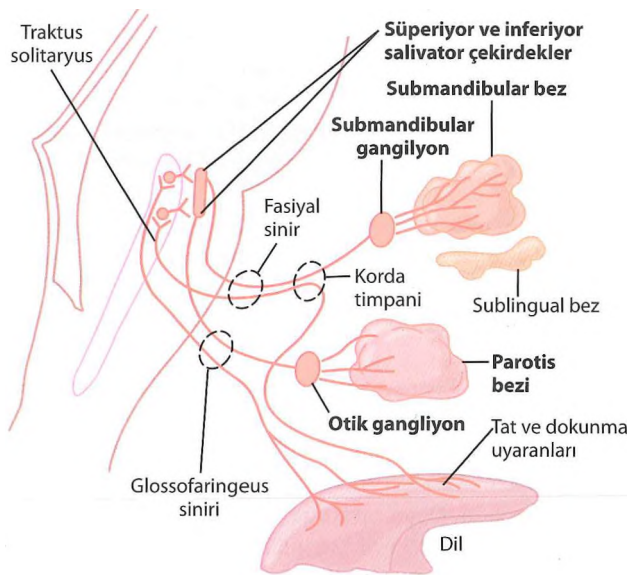
Birincisi, tükürük akışı hem patojen bakterilerin hem de onların metabolik desteği olan besin maddelerinin sürüklenip uzaklaşmasına yardımcı olur.

İkincisi, tükürük bakterileri tahrip eden çeşitli faktörler içerir. Bunlardan biri, *tiyosiyanat iyonları* ve diğeri ise içlerinde en önemlisi *lizozim* olan çeşitli *proteolitik enzimler*dir. Bunlar (a) bakterilere saldırır, (b) hücre içinde bakterisit etki gösteren tiyosiyanat iyonlarının bakteri içine girmesine yardım eder ve (c) besin maddelerini sindirerek bakterilerin metabolik desteklerinin uzaklaştırılmasına yardım ederler.

Üçüncüsü, tükürük sıklıkla önemli miktarlarda protein antikorlar içerirler. Bu antikorlar, diş çürüğüne yol açanlar dahil olmak üzere ağız bakterilerini tahrip edebilirler. Tükürük salgısı eksikliğinde sıklıkla ağız boşluğu dokuları ülserleşir veya enfekte olurlar ve diş çürükleri oluşur.

Tükürük Salgısının Sinirsel Düzenlenmesi

Şekil 64-3'de parasempatik sinir yollarının tükürük salgısı üzerindeki düzenleyici etkileri görülmektedir. Tükürük



Şekil 64-3 Tükürük salgısının parasempatik düzenlenmesi.

bezleri esas olarak beyin sapındaki süperiyör ve inferiyör salivator çekirdeklerden gelen *parasempatik sinir sinyalleri* ile kontrol edilir.

Salivator çekirdekler yaklaşık medulla ile ponsun birleşme noktasında yer alırlar ve dil, ağzın diğer kısımları ve farenksteki tat ve dokunma uyarıları ile uyarılırlar. Esas olarak ekşi (asitler ile oluşur) olmak üzere tat uyarılarının birçoğu bazal salgılama hızını sıklıkla 8 ila 20 kez artırabilir. Ayrıca, bazı dokunma duyuları, örneğin ağız içinde düzgün yüzeyli maddelerin (bir çakıl taşı) varlığı aşırı tükürük salgısına yol açarken, yüzeyi pürüzlü olanlar az miktarda salgıya yol açarlar ve hatta sıklıkla salgılanmayı tamamen baskırlar.

Tükürük salgısı merkezi sinir sisteminin üst merkezlerinden salivator çekirdeklere gelen sinirsel uyarılarla da uyarılabilir ya da baskılabilir. Örneğin, kişi sevdiği besinleri kokladığı veya yediği zaman tükürük salgısı, sevmediklerini kokladığı veya yediği zamana göre çok fazladır. Bu etkileri kısmen düzenleyen beyindeki *iştah alanı*, anteriör hipotalamusun parasempatik merkezlerinin önünde yer alır. Bu alan büyük ölçüde, beyin korteksi ve amigdaladaki tat ve koku alanlarından gelen uyarılara yanıt vererek işlev yapar.

Tükürük salgısı mide ve ince bağırsağın üst kısımlarından kaynaklanan reflekslere cevap olarak da ortaya çıkar. Bu durum, özellikle tahriş edici besin maddelerinin yutulmasında veya bazı sindirim sistemi bozukluklarına bağlı mide bulantılarında belirgindir. Yutulan tükürük, sindirim kanalındaki iritan faktörün sulandırılarak veya nötralize edilerek ortadan kaldırılmasına yardım eder.

Sempatik uyarılma da tükürük salgısını hafif derecede artırır; ancak bu parasempatik uyarılmaya bağlı artıştan çok daha azdır. Sempatik sinirler süperiyör servikal gangliyonlardan çıkar ve kan damarları ile birlikte tükürük bezlerine ulaşırlar.

Tükürük salgısını uyarıcı ikinci bir faktör de, *bezleri besleyen kanda*ır. Zira salgılama için kandan yeterli miktarda besin maddelerine gereksinim vardır. Aşırı tükürük salgılanmasını uyarıcı parasempatik sinir uyarıları aynı zamanda kan damarlarında da orta derecede genişlemeye neden olurlar. Buna ek olarak, tükürük salgısı da kendi kendine doğrudan kan damarlarını genişletir ve beslenmeyi salgılama yapan hücreler tarafından gerektiği biçimde artırır. Bu ek vazodilatör etkinin bir bölümü, uyarılmış tükürük hücrelerinden salgılanan *kallikrein* ile ortaya çıkar. Kallikrein, kan proteinlerinden bir alfa2-globulinin parçalanarak güçlü bir vazodilatör olan *bradikinin* oluşumunda enzim olarak görev yapar.

Özofagusta Salgılama

Özofagus salgıları tamamen muköz karakterdedir ve esas olarak yutma sırasında kayganlaştırmayı sağlarlar. Özofagusun gövdesi boyunca çok sayıda *basit muköz bezler* yer alır. Özofagusun mide ucunda ve daha az miktarda başlangıç bölümünde pek çok *bileşik muköz bezler* bulunur. Üst bölümden bileşik bezler tarafından salgılanan mukus özofagusa giren besinlerin mukozayı tahriş etmesini önlerken, özofagus

ile midenin birleşim yerine yakın bulunan bileşik bezler ise mideden özofagusun alt bölümüne geri gelen mide sıvılarının özofagus duvarını sindirmelerine engel olur. Bu korumaya rağmen özofagusun mide tarafındaki ucunda zaman zaman peptik ülserler oluşabilir.

Midenin Salgılaması

Mide Salgılarının Özellikleri

Midenin tüm yüzeyini kaplayan mukus salgılayan hücrelere ek olarak mide mukozasında iki önemli tip tübüler bez bulunur. Bunlar *oksintik (mide bezleri) bezler* ve *pilor bezleridir*. Oksintik (asit oluşturan) bezler *hidroklorik asit*, *pepsinojen*, *intrensek faktör* ve *mukus* salgırlar. Pilor bezleri esas olarak pilor mukozasını mide asitinden koruyan *mukus* salgırlar. Bunlar aynı zamanda *gastrin* hormonu da salgırlar.

Oksintik bezler mide gövdesi ve fundusun iç yüzeyinde yerleşmiştir ve mide proksimalinin %80'inde bulunurlar. Pilor bezleri midenin antral bölümünde yerleşmişlerdir, midenin distal %20'lik bölümünde bulunurlar.

Oksintik (Mide Bezleri) Bezlerin Salgıları

Şekil 64-4'de tipik bir oksintik bez gösterilmiştir. Üç tip hücreden oluşur: (1) Esas olarak *mukus* salgılayan *muköz boyun hücreleri*, (2) büyük miktarda *pepsinojen* salgılayan *peptik (esas) hücreler* ve (3) *hidroklorik asit* ve *intrensek faktör* salgılayan *paryetal (oksintik) hücreler*dir. Paryetal hücrelerden hidroklorik asit salgılanması aşağıda ele alındığı şekilde özel mekanizmalar içerir.

Hidroklorik Asit Salgısının Temel Mekanizması.

Paryetal hücreler uyarıldıkları zaman litresinde yaklaşık 160 milimol hidroklorik asit içeren ve hemen tamamen vücut sıvıları ile izotonik olan bir asit sıvı salgırlar. Bu asidin pH'sı yaklaşık 0,8'dir ve bu da sıvının aşırı derecede



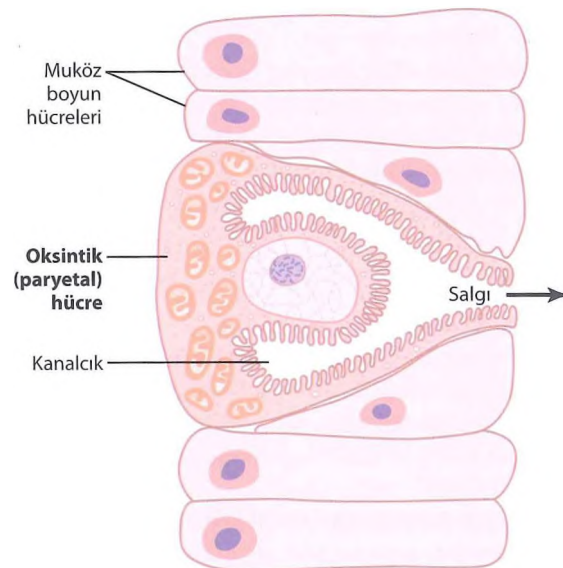
Şekil 64-4 Mide gövdesinde yer alan bir oksintik bez.

asidik olduğunu gösterir. Hidrojen iyon konsantrasyonu bu pH düzeyinde arteriyel kandakinden yaklaşık 3 milyon kez daha fazladır. Hidrojen iyonlarını konsantre etmek için mide sıvısının her litresi için 1500 kaloriden daha fazla enerji gereklidir.

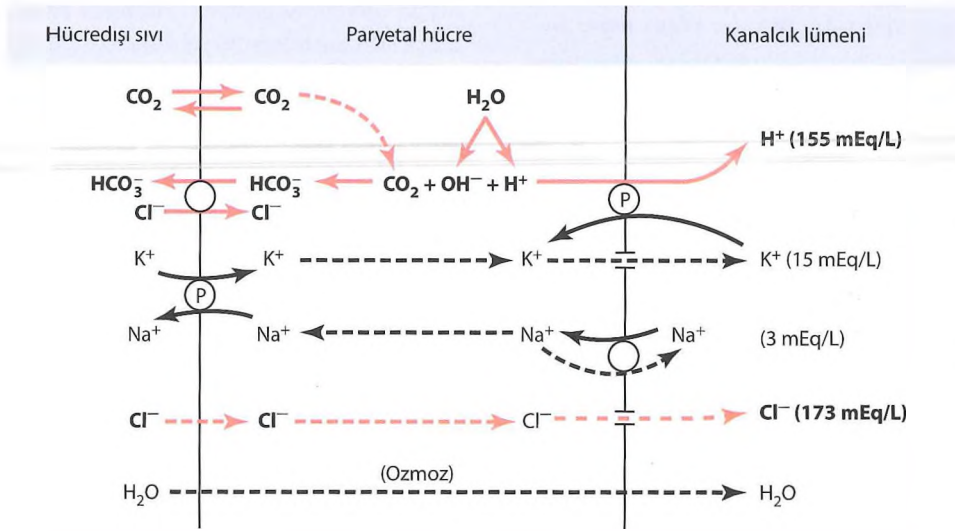
Şekil 64-5 bir paryetal hücrenin (*oksintik hücre*) işlevsel yapısını şematik olarak göstermektedir. Hücre birçok geniş dallanmış hücreiçi *kanalcık* içerir. Hidroklorik asit, bu kanalcıkların içindeki villüse benzeyen uzantılarda yapılır ve daha sonra kanacıklar yoluyla hücrenin salgı ucuna taşınır.

Paryetal hücrelerde hidroklorik asit salgılanmasının ana itici gücü *hidrojen-potasyum pompası (H⁺-K⁺ ATPaz)*'dır. Hidroklorik asit oluşumunun kimyasal mekanizması Şekil 64-6'da gösterilmiştir ve şu basamakları içerir:

1. Paryetal hücre sitoplazması içinde su H⁺ ve OH⁻ iyonlarına ayrışır. Daha sonra, hidrojen iyonları potasyum iyonları ile değiştirilerek aktif olarak kanalcıklara salgılanır. Bu aktif değişim olayı H⁺, K⁺-ATPaz ile katalize edilir. Zarın bazolateral (hücre dışı) tarafında bulunan Na⁺-K⁺ATPaz pompası ile hücre içine taşınan potasyum iyonları lümen içinde sızmaya eğilim gösterirler; ancak H⁺-K⁺ATPaz tarafından hücre içine geri alınır. Bazolateral Na⁺-K⁺ATPaz hücreiçi sodyumun düşük olmasına sebep olur ki, bu da sodyumun lümen kanalcıklara geri emilimine katkıda bulunur. Böylece, kanalcıklardaki potasyum ve sodyum iyonlarının büyük bir kısmı hücre sitoplazmasına geri emilmiş olur. Hidrojen iyonları kanalcıklarda bunların yerlerini alır.
2. Hücreden hidrojen iyonunun H⁺-K⁺ATPaz ile hücre dışına pompalanması hidroksil iyonlarının birikmesine imkan verir. Hidroksil iyonları hücre içinde meta-



Şekil 64-5 Paryetal (oksintik) hücrede kanalcıkların şematik anatomisi.



Şekil 64-6 Hidroklorik asit salgılanması için öne sürülen mekanizma. ("P" ile gösterilen noktalar aktif pompaları, kesikli çizgiler serbest difüzyon ve ozmozı göstermektedir.)

bolizma sonucu oluşan veya hücreye kandan giren CO_2 'den HCO_3^- oluşturur. Bu reaksiyon *karbonik anhidraz* ile katalize edilir. Daha sonra HCO_3^- hücre içine giren ve klor kanalları yoluyla kanacıklara salgılanan ve kanalcıklarda kuvvetli hidroklorik asit sıvısı yaratan klorür iyonları ile değişmeli olarak bazolateral zardan hücre dışı sıvıya taşınır. Oluşan hidroklorik asit, bezin lümeninden kanalın açık ucu yoluyla dış ortama salgılanır.

3. Fazladan iyonların kanalcıklara salgılanması nedeniyle su, kanalcıklara ozmoz ile geçer. Böylece kanalcıklardan salgılanan sıvının son şeklinde su, yaklaşık 150-160 mEq/litre hidroklorik asit, 15 mEq/litre potasyum klorür ve az miktarda da sodyum klorür bulunur.

Mide sıvısındaki kadar fazla miktarda hidrojen iyon konsantrasyonu üretmek, salgılanan asitin mukozaya çok az miktarda geri sızmasına neden olur. Midenin asitin geri sızmasını önleme yeteneğinin büyük kısmı *mide bariyerine* bağlanabilir. Mide bariyeri daha ileride açıklanacağı gibi alkali mukus ve epitel hücrelerinin arasındaki sıkı bağlantılarla oluşur. Bu bariyerin toksik maddeler tarafından hasarlanması halinde (aşırı miktarda aspirin veya alkol kullanımında olduğu gibi) salgılanan asit elektrokimyasal fark doğrultusunda mukozaya sızma gösterir ve mide mukozasında hasara neden olur.

Mide Salgılarını Uyarıcı Temel Faktörler Asetilkolin, Gastrin ve Histamindir. Parasempatik uyarılma ile serbestlenen asetilkolin peptik hücrelerden pepsinojen salgılanmasını ve mukoz hücrelerden mukus salgılanmasını uyarır. Gastrin ve histamin parietal hücrelerden asit salgılanmasını kuvvetle uyarır, ancak diğer hücreler üzerine etkileri azdır.

Pepsinojen Salgılanması ve Etkinleşmesi. Mide bezlerinin peptik ve mukoz hücrelerinden birkaç farklı tip pepsinojen salgılanır. Buna karşın, pepsinojenlerin tümü aynı işlevlere sahiptir.

Pepsinojen ilk salgılandığında sindirme etkisine sahip değildir. Ancak, hidroklorik asitle temasa geçtiğinde aktif *pepsin* oluşturmak üzere aktifleşir. Bu olayda molekül ağırlığı yaklaşık 42.500 olan pepsinojen, molekül ağırlığı yaklaşık 35.000 olan pepsin oluşturmak üzere parçalanır.

Pepsin yüksek derecede asit ortamda (optimum pH 1,8-3,5) etkin bir proteolitik enzim olarak işlev görür. Ancak pH 5'den yüksek olduğunda, proteolitik etkisi hemen hemen hiç kalmaz ve kısa sürede inaktif hale gelir. Hidroklorik asit midede proteinlerin sindirimi için pepsin kadar önem taşır. Bu özellik Bölüm 65'de tartışılmıştır.

Parietal Hücrelerden İntrensek Faktörün Salgılanması. İleumda B12 vitaminin emilimi için gerekli olan *intrinsek faktör*, hidroklorik asit ile birlikte *parietal hücrelerden* salgılanır. Kronik gastritte olduğu gibi, midenin asit yapan hücrelerinin hasarı, kişide sadece *aklorhidri* (mide asit salgısının olmaması) oluşmasına yol açmakla kalmaz; sıklıkla kemik iliğinde eritrositlerin olgunlaşmasını engelleyerek *pernisizöz aneminin* de ortaya çıkmasına neden olur. Bu konu Bölüm 32'de detaylı olarak tartışılmıştır.

Pilor Bezleri-Mukus ve Gastrin Salgılanması

Pilor bezleri yapısal olarak oksintik bezlere benzemekle birlikte, daha az miktarda peptik hücre içerirler ve hemen hemen hiç parietal hücre içermezler. Bunun yerine, esas olarak oksintik bezlerin mukoz boyun hücreleri ile aynı olan mukoz hücreler içerirler. Bu hücreler daha önce tartışıldığı gibi, az miktarda pepsinojen ve özellikle büyük miktarda ince mukus salgırlar ki bu da besinlerin hareketini kayganlaştırır ve aynı zamanda mide duvarını midenin enzimleri tarafından sindirilmekten korur. Pilor bezleri ayrıca mide salgısını kontrol etmede önemli role sahip olan *gastrin* hormonu da salgırlar.

Yüzey Muköz Hücreleri

Mide mukozasının bezler arasında kalan tüm yüzeyi basit olarak "yüzey muköz hücreleri" adı verilen farklı bir tip muköz hücrelerin oluşturduğu kesintisiz bir tabaka ile örtülüdür. Bu hücreler aşırı miktarda *visköz mukus* salgırlar. Mukus mukozayı 1 mm'den daha kalın bir jel tabakası ile örtterek, hem mide duvarının korunmasında adeta bir kabuk görevi görür; hem de besinlerin taşınması sırasında kayganlaştırılmalarında rol oynar.

Mukusun bir diğer özelliği de *alkali* olmasıdır. Böylece, altındaki *normal* mide duvarı hiç bir zaman yüksek derecede asidik, proteolitik mide sekresyonu ile doğrudan temas etmemiş olur. Besinlerle en ufak temas veya mukozanın tahrişi muköz hücreleri doğrudan uyararak bol miktarda kalın, alkali visköz mukus salgılamalarına yol açar.

Mide Asit Sekresyonunun Uyarılması

Oksintik Bezlerin Paryetal Hücreleri Hidroklorik Asit Salgılayan Tek Hücrelerdir. Mide gövdesindeki oksintik bezlerin derin kısımlarında yerleşmiş olan *paryetal hücreler* hidroklorik asit salgılayan yegane hücrelerdir. Bölümde daha önce de belirtildiği gibi, bu hücreler tarafından salgılanan sıvının asiditesi ileri derecede yüksek olabilir. Bu sıvının pH'sı 0,8 gibi çok düşük düzeylere erişebilir. Ancak, bu asit sıvının salgılanması endokrin ve sinirsel sinyallerin kontrolü altındadır. Ayrıca, paryetal hücreler başlıca görevleri *histamin* salgılamak olan *enterokromafin benzeri hücreler (ECL hücreleri)* ile de yakın ilişki içindedir.

ECL hücreleri oksintik bezlerin derin kısımlarına yakın olarak yerleşmişlerdir ve bu nedenle bu hücrelerden salgılanan histamin, bezlerin paryetal hücreleri ile doğrudan temas halindedir. Paryetal hücreler tarafından hidroklorik asit yapım ve salgılanma hızı, direkt olarak ECL hücrelerinden salgılanan histamin miktarı ile ilişkilidir. ECL hücreleri ise *gastrin* hormonu tarafından histamin salgılamak üzere uyarılırlar. Gastrin, sindirilmekte olan proteinlere cevap olarak hemen tamamen mide mukozasının antrum bölgesinde oluşturulur. ECL hücreleri aynı zamanda mide duvarındaki enterik sinir sisteminden salgılanan hormonlar tarafından da uyarılabilir. Öncelikle ECL hücrelerini kontrol eden gastrin mekanizmasını ve bu hücreler tarafından kontrol edilen hidroklorik asit salgılama mekanizmasını tartışacağız.

Asit Salgılanmasının Gastrin İle Uyarılması. Gastrin *G hücreleri* de denilen, gastrin hücrelerinden salgılanan bir hormondur. Bu hücreler midenin distal ucunda yer alan *pilor bezlerinde* yerleşmişlerdir. Gastrin iki şekilde salgılanan büyük bir polipeptittir. Büyük şekli G-34, 34 amino asit içerirken, daha küçük şekli G-17 ise 17 amino asit içerir. Her ikisi de önemli olmakla birlikte, küçük şekil daha fazla miktarda bulunur.

Et veya protein içeren diğer besinler midenin antrum bölümüne eriştiğinde, bu besinlerdeki proteinlerin bir

kısmı *pilor bezlerindeki gastrin hücrelerine* doğrudan etki ederek ECL hücrelerine taşınmak üzere kana *gastirin* salgılanmasını uyarır. Mide sıvılarının yoğun biçimde karışması, gastrini hızla mide gövdesindeki kromafin hücrelere taşıyarak *histaminin doğrudan derin oksintik bezler içine* serbestlenmesine yol açar. Histamin daha sonra hızlı bir şekilde mideden hidroklorik asit salgılanmasını uyarır.

Pepsinojen Salgılanmasının Düzenlenmesi

Oksintik bezlerdeki peptik hücrelerden *pepsinojen* salgılanmasının düzenlenmesi başlıca iki tip uyarı ile başlatılır: (1) *Vagus sinirlerinden* veya *midenin enterik sinir ağzından* serbestlenen asetilkolin tarafından *peptik hücrelerin* uyarılması ve (2) midedeki aside bağlı olarak peptik hücre salgısının uyarılması. Asit olasılıkla peptik hücreleri doğrudan uyarılmamakta, ancak ilave enterik sinirsel reflekslere yol açarak peptik hücrelere ulaşan sinirsel uyarıları desteklemektedir. Bu nedenle, protein sindirimini sağlayan *pepsinin* ön maddesi olan *pepsinojenin* salgılanma hızı, midedeki asit miktarından güçlü bir şekilde etkilenir. Normal miktarlarda asit salgılama yetenekleri kaybolmuş kişilerde, peptik hücreler diğer yönlerden sağlam olsa bile pepsinojen salgısı da çok düşüktür.

Mide Sekresyonunun Evreleri

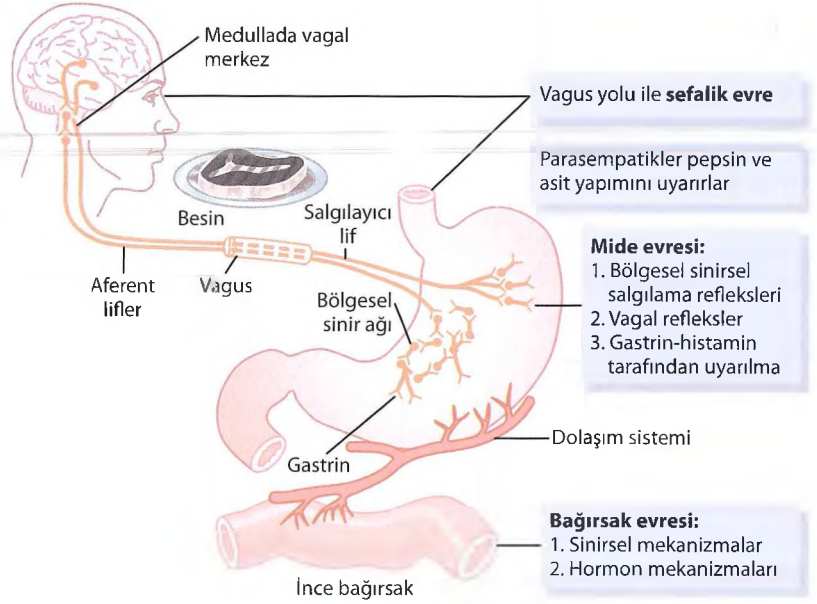
Mide sekresyonunun 3 "evre"de gerçekleştiği düşünülmektedir (Şekil 64-7'de gösterildiği gibi). Bunlar *sefalik evre*, *mide evresi* ve *bağırsak evresi*'dir.

Sefalik Evre. Mide salgısının sefalik evresi, besin mideye girmeden önce, özellikle besinin yenilmesi sırasında gerçekleşir. Besinin görüntüsüne, kokusuna, düşünülmesine veya tadına bağlı olarak ortaya çıkar. İştah ne derece fazlaysa uyarılma da o derece fazla olur. Mide salgısının sefalik fazını oluşturan sinirsel uyarılar serebral korteksten ve amigdala ya da hipotalamustaki iştah merkezlerinden kaynaklanırlar. Vagusların dorsal motor çekirdekleri yolu ile daha sonra vagus sinirleriyle mideye ulaşırlar. Salgılanmanın bu evresi, besinin yenilmesi ile oluşan tüm mide salgısının yaklaşık %3'ünü oluşturur.

Mide Evresi. Besin maddesi mideye girer girmez, (1) mideden beyne ve oradan tekrar mideye dönen uzun bir vagovagal refleksi, (2) bölgesel enterik refleksleri ve (3) gastrin mekanizmasını uyarır. Bunların tümü, besin midede bulunduğu sürece saatlerce devam eden mide sıvısı salgılanmasına yol açarlar. Salgının mide evresi toplam mide salgısının yaklaşık yüzde 60'ından sorumludur. Böylece, yaklaşık 1500 mililitre olan toplam mide sekresyonunun büyük bir bölümünü oluşturur.

Bağırsak Evresi. Besin maddesinin ince bağırsağın üst kısmında özellikle duodenumda bulunması, mideden az miktarda mide sıvılarının salgılanmaya devam etmesine neden olur. Bu kısmen duodenum mukozasından salgılanan az miktarlardaki gastrine bağlıdır. Bu sıvı besine bağlı asit cevabın yaklaşık %10'unu oluşturur.

Şekil 64-7 Mide salgısının evreleri ve bunların düzenlenmesi.



Mide Sekresyonunun Mide Sonrasında Bağırsak Kaynaklı Etkenlere Bağlı Baskılanması

Salgılayanın erken bağırsak evresinde bağırsaktaki kimüs mide salgısını uyarmasına rağmen paradoksal olarak diğer zamanlarda salgılamayı baskılar. Bu baskılama en az iki etki-den kaynaklanır:

1. İnce bağırsakta besin bulunması miyenterik sinir sistemi ve mide salgısını baskılayan ekstremsk sempatik ve vagus sinirleri yolu ile yayılan *ters enterogastrik refleksi* başlatır. Bu refleks ince bağırsağın gerilmesi, ince bağırsağın üst bölümlerinde asit bulunması, protein parçalanma ürünlerinin varlığı veya mukozanın iritasyonu ile başlayabilir. Bu olay Bölüm 63'de anlatılan karmaşık mekanizmanın bir parçasıdır. Bağırsaklar tamamen dolu olduğunda, mide boşalmasını yavaşlatma yönünde etki eder.
2. İnce bağırsağın üst kısmında asit, yağ, protein yıkım ürünleri, hiperozmotik veya hipoozmotik sıvıların varlığı veya herhangi iritan bir madde, çeşitli bağırsak hormonlarının salgılanmasına yol açar. Bunlardan biri olan *sekrelin*, özellikle pankreas sekresyonunun kontrolünde önemlidir. Bunun yanı sıra, sekrelin mide sekresyonunu engeller. Diğer üç hormon, *gastrik inhibitör peptit* (*glikoza-bağımlı insulinotropik peptit*), *vazoaktif intestinal polipeptit* ve *somatostatin* mide salgısını inhibe etmede hafif ile orta derecede etkilidirler.

Bağırsak kaynaklı etkenlerle mide salgısını baskılayanın işlevsel amacı, olasılıkla ince bağırsak dolu veya çok aktif olduğunda, mideden kimüsün serbestlenmesini yavaşlatmaktır. Gerçekten de, enterogastrik inhibitör refleksler ve inhibitör hormonlar Bölüm 63'de tartışıldığı gibi, genellikle mide salgısını azaltırken, aynı zamanda mide hareketlerini de yavaşlatırlar.

Sindirim Arası Dönemde Mide Sekresyonu. Sindirim arası dönemde bağırsağın diğer bölgelerinde çok az veya hiç sindirim yokken, mide saatte birkaç mililitre mide sıvısı salgılar. Oluşan sekresyon hemen tamamen oksintik olmayan tiptedir; yani çok az pepsin içeren ve hemen hiç asit içermeyen esas olarak mukustan oluşan bir salgıdır.

Güçlü duygusal uyarılar, sıklıkla ileri derecede peptik ve asidik olan sindirim arası salgıyı saatte 50 mililitre veya daha fazla düzeye artırır. Bu salgı, yemeğin başlangıcında sefalik fazın sekresyonu artırmasına benzer şekilde gerçekleşir. Duygusal uyarılara bağlı sekresyondaki artışın peptik ülserlerin gelişiminde etkili faktörlerden biri olduğuna inanılmaktadır. Bu konu, Bölüm 66'da tartışılmıştır.

Gastrin ve Diğer Gastrointestinal Hormonların Kimyasal Bileşimi

Gastrin, *kolesistokinin* (*CCK*) ve *sekrelin* molekül ağırlıkları sırası ile 2000, 4200 ve 3400 olan büyük polipeptitlerdir. Gastrin ve kolesistokininin molekül zincirlerindeki son 5 amino asit birbirinin aynıdır. Gastrinin aktivitesi son dört amino asite, kolesistokininin ise son sekiz amino asite bağlıdır. Sekrelin aktivitesi için ise, sekretindeki amino asit moleküllerinin tümü gereklidir.

Doğal gastrinin son 4 amino asiti ile birlikte alanin içeren sentetik gastrin, doğal gastrin ile aynı fizyolojik özelliklere sahiptir. Bu sentetik ürün *pentagastrin* adını alır.

Pankreas Salgısı

Pankreas, midenin altında, ona paralel uzanan, Şekil 64-2'de gösterildiği gibi, iç yapısı tükürük bezlerine benzeyen büyük bileşik bir bezdir (Şekil 64-10). *Pankreas asinüslerinden* pankreas sindirim enzimleri salgılanırken, asinüslerden çıkan küçük kanalcıklardan ve daha büyük kanallardan bol miktarda sodyum bikarbonat salgılanır. Bu karışım daha sonra, uzun *pankreas kanalı* içinde akar. Bu kanal sıklıkla, *Oddi sfinkteri* ile çevrili *Vater papil-*

lası içinden duodenuma açılmadan hemen önce hepatik kanala katılır.

Pankreas sıvıları ince bağırsağın üst bölümlerinde kimus varlığında bol miktarda salgılanır ve sıvının özelliğini büyük ölçüde kimusta bulunan besinlerin tipi belirler. (Pankreas aynı zamanda *insülin* de salgılar. Ancak insülin, bağırsakla ilişkili pankreas sıvılarını salgılayan pankreas dokusundan salgılanmaz. İnsülin, tüm pankreasa yaygın biçimde dağılmış olan adacık bölgelerindeki *Langerhans adacıklarından* salgılanır ve bağırsağa değil kana verilir. Bu konu ayrıntılı şekilde Bölüm 78'de tartışılmıştır).

Pankreasın Sindirim Enzimleri

Pankreas salgısı üç ana tip besinin sindirimi için gerekli enzimleri içerir. Bu besinler, proteinler, karbonhidratlar ve yağlardır. Buna ek olarak, mideden duodenuma boşalan asit kimüsün nötrale edilmesinde önemli rol oynayan bikarbonat iyonlarını da bol miktarda içerir.

Proteinleri sindiren enzimler arasında en önemlileri, *tripsin*, *kimotripsin* ve *karboksipolipeptidaz*dır. Bunlar içinde en fazla bulunanı tripsindir.

Tripsin ve kimotripsin bütün haldeki ya da kısmen sindirilmiş olan proteinleri çeşitli büyüklükteki peptitlere parçalarlar; ancak tek tek amino asitlere kadar parçalayamazlar. Diğer taraftan, karboksipolipeptidaz bazı peptitleri amino asitlerine kadar ayırır ve böylece proteinlerin çoğunun amino asitlere kadar sindirilmesi tamamlanmış olur.

Karbonhidratlara etkili pankreas enzimi esas olarak *pankreatik amilaz*dır. Bu da nişasta, glikojen ve diğer karbonhidratların bir çoğunu (selüloz hariç) çoğunlukla disakkaritler ve az miktarda trisakkaritler oluşturmak üzere hidrolize eder.

Yağ sindiriminin başlıca enzimleri ise: (1) *pankreas lipazı*, nötral yağları yağ asitleri ve monogliseritlere parçalar, (2) *kolesterol esteraz*, kolesterol esterlerini parçalar ve (3) *fosfolipaz*, fosfolipitlerden yağ asitlerini ayırır.

Proteolitik sindirim enzimleri pankreas hücrelerinden sentezlendiklerinde *tripsinojen*, *kimotripsinojen* ve *prokarboksipolipeptidaz* adını alan enzimatik olarak inaktif şekillerinde bulunurlar. Bağırsak kanalına salgılandıktan hemen sonra aktifleşirler. Tripsinojen, kimusun mukoza ile teması sonucu bağırsak mukozasından salgılanan *enterokinaz* enzimi tarafından aktif hale dönüşür. Ayrıca, tripsinojen daha önce salgılanmış olan tripsinojenden oluşan tripsin tarafından da otokatalitik olarak aktifleşebilir. Kimotripsinojen, tripsin ile aktif şekli olan kimotripsine dönüşür ve prokarboksipolipeptidaz da benzer şekilde aktif hale geçer.

Tripsin İnhibitörün Salgılanması Pankreasın Kendisini Sindirmesini Önler. Pankreas sıvısındaki proteolitik enzimlerin bağırsağa salgılanmadan önce

inaktif şekilde olmaları önem taşır; çünkü aksi halde tripsin ve diğer enzimler pankreasın kendisini sindirebilirlerdi. Asinüslere proteolitik enzimleri salgılayan hücreler aynı zamanda *tripsin inhibitörü* adı verilen farklı bir madde daha salgırlar. Bu madde enzim granüllerini çevreleyen glandüler hücrelerin sitoplazmasında yapılı ve tripsinin salgı hücreleri içinde, asinüslerde ve pankreas kanallarında aktifleşmelerini önler. Tripsin diğer proteolitik enzimleri aktive ettiği için, tripsin inhibitörü diğerlerinin aktifleşmesini de önlemiş olur.

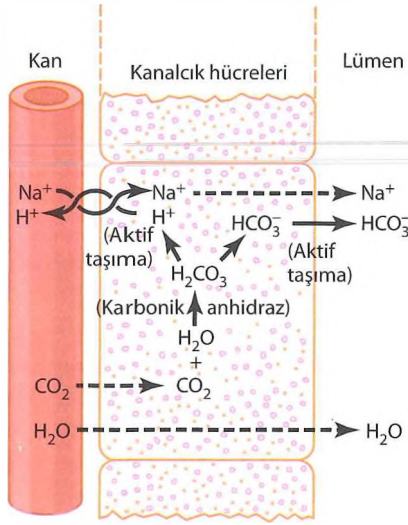
Pankreas ciddi şekilde hasara uğradığında veya bir kanal tıkanığında, hasarlı alanda büyük miktarda pankreas salgısı birikir. Bu durumlarda, tripsin inhibitörünün etkisi bazen yetersiz kalabilir ve pankreas salgıları hızla aktive olarak pankreasın tümünü birkaç saat içinde sindirebilir. *Akut pankreatit* adı verilen bu durum şoka yol açması nedeniyle bazen ölümcüldür. Ölüme yol açmadığı durumlarda da genellikle ömür boyu pankreas yetmezliği ile sonuçlanır.

Bikarbonat İyonlarının Salgılanması

Pankreas sıvısındaki enzimlerin tümüyle pankreas bezlerinin asinüsleri tarafından salgılanmasına rağmen, pankreas özsuynun diğer iki önemli maddesi olan bikarbonat iyonları ve su, esas olarak büyük miktarlarda asinüslerden çıkan kanal ve kanalcıkların epitel hücrelerinden salgılanır. Pankreas bol miktarda pankreas sıvısı salgılamak üzere uyarıldığında, bikarbonat iyon konsantrasyonu plazma düzeyinin beş katı olacak şekilde 145 mEq/litre'ye kadar artabilir. Bu bol miktardaki alkali sıvı, mideden duodenuma giren hidroklorik asidi nötrale eder.

Pankreas kanalları ve kanalcıklarına sodyum bikarbonat çözeltisi salgılanmasındaki ana basamaklar Şekil 64-8'de gösterilmiştir. Bu basamaklar şunlardır:

1. Karbondioksit kandan hücre içine difüze olur ve karbonik anhidraz etkisiyle karbonik asit (H_2CO_3) oluşturmak üzere su ile birleşir. Daha sonra, karbonik asit bikarbonat iyonları ve hidrojen iyonlarına (HCO_3^- ve H^+) ayrışır. Bikarbonat iyonları hücrenin *lümen* tarafındaki sınırından sodyum iyonları ile birlikte aktif taşıma yoluyla kanal lümenine taşınır.
2. Hücre içinde karbonik asidin ayrışması ile oluşan hidrojen iyonları, hücrenin *kan tarafındaki kenarından* yine sekonder aktif taşıma olayı ile *sodyum iyonları ile değişir*. Daha sonra, sodyum iyonları lümen tarafındaki kenardan pankreas kanalına geçer ve bikarbonat iyonlarının sekresyonu için elektriksel nötrlüğü sağlar.



Şekil 64-8 Pankreas kanal ve kanalcıklarından izoozmotik sodyum bikarbonat salgılanması.

3. Sodyum ve bikarbonat iyonlarının kandan lümeneye geçişi, suyun da pankreas kanalına ozmozla geçişini sağlayan ozmotik farkı yaratır. Böylece, hemen tamamen izoozmotik bikarbonat sıvısı oluşumuna yol açar.

Pankreas Salgısının Düzenlenmesi

Pankreas Salgısının Temel Uyarıları

Pankreas salgısına yol açan başlıca üç temel uyarı vardır. Bunlar:

1. Parasempatik vagus sinir uçlarından ve enterik sinir sistemindeki diğer kolinerjik sinirlerden serbestlenen *asetilkolin*,
2. İnce bağırsağa besin maddesinin girmesiyle duodenum ve jejunum mukozasının üst bölümlerinden salgılanan *kolesistokinin*,
3. İnce bağırsağa yüksek derecede asidik bir besinin girmesiyle duodenum ve jejunumun aynı mukozal bölgelerinden salgılanan *sekretin*'dir.

Bunlardan ilk ikisi olan asetilkolin ve kolesistokinin, pankreasın asiner hücrelerini kanal hücrelerinden daha fazla uyarırlar. Böylece, bol miktarda sindirim enzimlerinin yapımına yol açarken, görece olarak daha az miktarda su ve elektrolit salgılanmasına yol açarlar. Sıvı olmadığında, enzimlerin birçoğu daha fazla miktarda sıvı gelip onları duodenuma sürükleyinceye dek, geçişi olarak asinüslerde ve kanallarda depolanırlar. Diğer iki uyarının tersine sekretin, esas olarak pankreas kanal epitel hücrelerinden büyük miktarda sodyum bikarbonat salgılanmasına yol açar.

Farklı Uyarıların Çoğaltıcı Etkileri. Pankreas salgısına farklı uyarıların hepsi birden etkili olduğunda salgı, bu uyarıların tek başlarına yaptıkları etkilerin toplamından daha fazla olur. Bu nedenle, bu farklı uyarıların birbirle-

rini "çoğalttıkları" ya da "potansiyalize" ettikleri söylenir. Böylece, normalde pankreas salgısı sadece tek bir uyarana bağlı olmayıp pek çok farklı uyarının bir arada etkisi ile gerçekleşir.

Pankreas Salgısının Evreleri

Pankreas salgısı, mide salgısına benzer şekilde üç evrede gerçekleşir. Bunlar, *sefalik evre*, *mide evresi* ve *bağırsak evresi* dir. Bu dönemlerin başlıca özellikleri şunlardır:

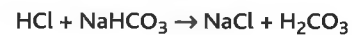
Sefalik ve Mide Evreleri. Pankreas salgısının sefalik evresinde midede salgiya yol açan aynı sinirsel uyarılar pankreastaki vagal sinir uçlarından asetilkolin serbestlenmesine yol açarlar. Bu uyarılar pankreas asinüsleri ve kanallarına orta derecede enzim salgılanmasına neden olur. Bu miktar yemek sonrası salgılanan toplam pankreas enzimlerinin %20'sini oluşturur. Salgının küçük bir miktarı pankreas kanallarından bağırsağa dökülür; çünkü enzimlerle birlikte sadece çok az miktarda su ve elektrolitler salgılanır.

Mide evresinde, enzim salgısına yol açan sinirsel uyarı devam eder ve bu da yemek sonrası salgının %5 ile 10'unu oluşturur. Sıvı salgılanmanın belirgin derecede az olması nedeniyle yine bu salgının sadece az bir bölümü duodenum lümenine ulaşır.

Bağırsak Evresi. Kimus midneyi terkedip ince bağırsağa girdikten sonra, pankreas salgısı özellikle *sekretin* hormonunun etkisiyle artar.

Sekretin Asidik Yapıdaki Mide Kimusunun Nötralizasyonunu Sağlayan Bol Miktarda Bikarbonat Salgılanmasına Yol Açar. Sekretin, 27 amino asit içeren bir polipeptittir (molekül ağırlığı yaklaşık 3400). Duodenum ve jejunum mukozasında yer alan S-hücreleri adı verilen hücrelerde inaktif prosekretin şeklinde bulunur. pH'sı 4,5 ile 5,0'den daha düşük asidik bir kimus mideden duodenuma girdiğinde, duodenum mukozasından sekretin serbestlenmesine ve aktivasyonuna yol açar. Sekretin daha sonra kana emilir. Kimusta gerçekten sekretin salgısına yol açan tek madde mideden gelen hidroklorik asittir.

Sekretin daha sonra pankreastan yüksek konsantrasyonda bikarbonat (145 mEq/litre'ye varan) ancak düşük konsantrasyonda klorür iyonu içeren sıvı salgılanmasına yol açar. Sekretin mekanizması özellikle iki nedenle çok önemlidir. Birincisi, duodenum içeriğinin pH'sı 4,5 ile 5,0'in altına düştüğünde, sekretin ince bağırsak mukozasından serbestlenmeye başlar. pH 3,0'un altına düştüğünde sekretinin serbestlenmesi daha da artar. Bu da hızla bol miktarda sodyum bikarbonat içeren pankreas salgısı salgılanmasına yol açar ve duodenum içeriğinde aşağıda gösterilen reaksiyona neden olur:



Daha sonra karbonik asit hızla karbondioksit ve suya ayrışır. Karbondioksit kana geçer ve akciğerlerden atılır. Böylece, duodenumda nötral sodyum klorür sıvısı kalır. Bu yolla mideden duodenuma boşalan asitli maddeler nötralize edilmiş olur; böylece mide sıvılarının duodenum

içinde peptik aktivitesi hızla önlenmiş olur. İnce bağırsak mukozasının asitli mide sıvısının sindirici etkisine karşı koyamaması nedeniyle bu mekanizma duodenum ülseri gelişiminden korunmada çok önem taşır. Bu konu, Bölüm 66'da daha ayrıntılı şekilde ele alınacaktır.

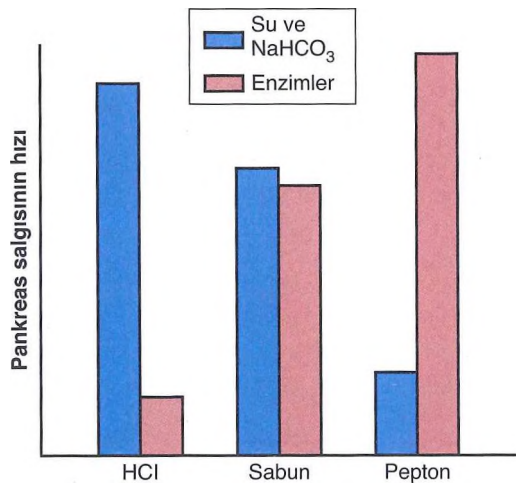
Pankreastan yapılan bikarbonat iyon salgısı pankreas enzimlerinin etkisi için uygun pH ortamı sağlar. Bu pH değeri hafifçe alkali veya nötral değerdedir (7,0-8,0). Sodyum bikarbonat sekresyonunun pH'sı ortalama 8,0'dır.

Kolesistokinin-Pankreastan Sindirim Enzimi Salgısının Kontrolüne Katkısı. İnce bağırsağın üst bölümünde besin maddesi bulunması, duodenum ve üst jejunum bölümü mukozasında yer alan *I hücreleri* adı verilen farklı bir hücre grubundan ikinci bir hormon olan *kolesistokini (CCK)* salgılanmasına neden olur. Kolesistokinin 33 amino asit içeren bir hormondur. Özellikle *proteozların* ve *peptonların* (proteinin kısmen sindirilmesi sonucu ortaya çıkarlar) ve mideden gelen kimusta bulunan *uzun-zincirli yağ asitleri* nin varlığında salgılanır.

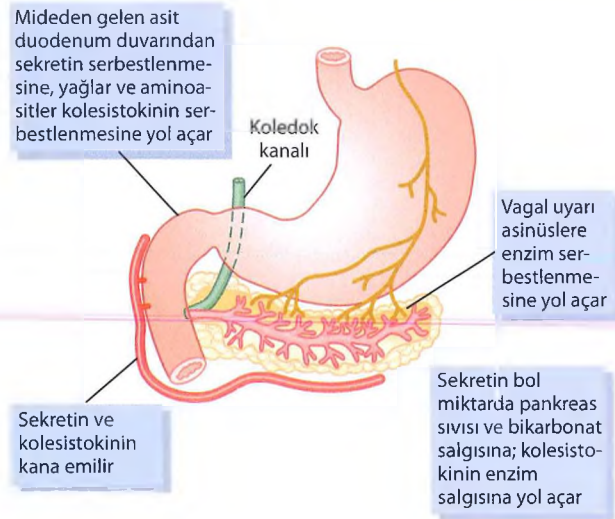
Sekretin gibi, kolesistokinin de, kan yolu ile pankreasa geçer ve asiner hücrelerden sodyum bikarbonat salgısı yerine esas olarak büyük miktarda sindirim enzimleri salgılanmasına yol açar. Bu etki vagal uyarıya bağlı etkiye benzer, ancak daha güçlü bir etkidir. Yemek sonrası salgılanan toplam pankreas salgısının %70 ile 80'ini oluşturur.

Sekretin ve kolesistokininin pankreası uyarıcı etkileri arasındaki farklar Şekil 64-9'da gösterilmiştir. (1) Duodenumda asit varlığına yanıt olarak yoğun bikarbonat salgılanması sekretin ile uyarılır, (2) sabuna (bir yağ) yanıt olarak ikili etki ve (3) kolesistokinin ile uyarılan yoğun enzim salgılanması (peptonlar duodenuma girdiğinde).

Şekil 64-10 pankreas salgılarını düzenleyen önemli faktörleri özetlemektedir. Günlük salgılanan toplam miktar yaklaşık 1 litredir.



Şekil 64-9 Duodenumda asit (HCl), yağ (sabun) veya pepton çözeltileri varlığında pankreastan sodyum bikarbonat (NaHCO₃), su ve enzim salgılanması.



Şekil 64-10 Pankreas salgısının düzenlenmesi.

Karaciğerden Safra'nın Salgılanması; Safra Yollarının İşlevleri

Karaciğerin önemli işlevlerinden biri, normal düzeyi 600-1000 ml/gün olan *safra*'yı salgılamaktır. Safra'nın iki önemli işlevi vardır:

Birincisi, safra yağların sindirimi ve emiliminde önemli bir rol oynar. Safradaki enzimler yağ sindiriminde görev almazlar; ancak safradaki *safra asitleri* iki etki gösterir: (1) büyük yağ partiküllerinin pankreas sıvısındaki lipaz enzimleri tarafından parçalanabilecek çok sayıda küçük parçalara emülsifiye edilmesine yardım ederler ve (2) yağ sindiriminin son ürünlerinin bağırsak mukoza zarından taşınmasına ve emilimine yardım ederler.

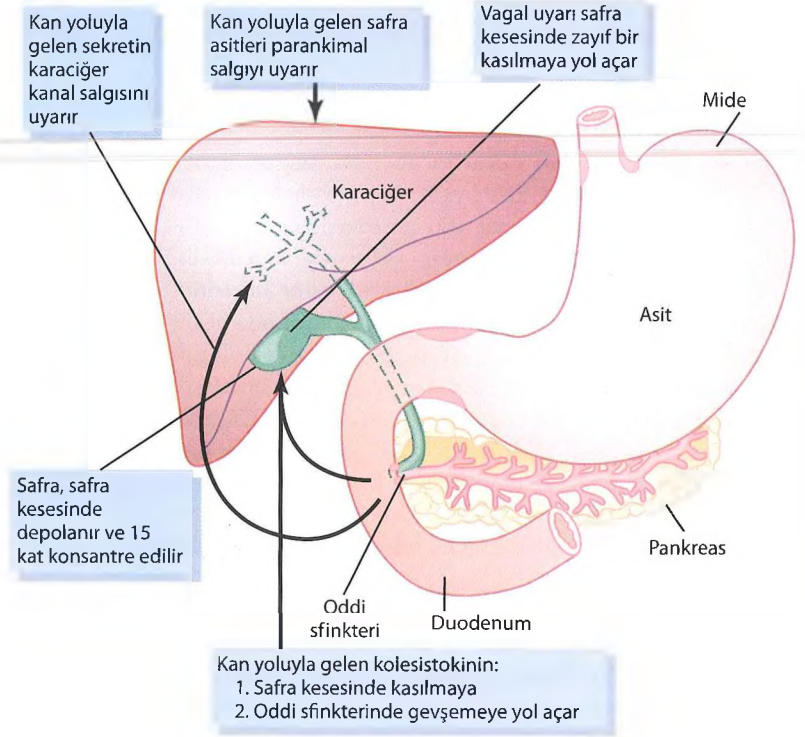
İkinci olarak, safra kandan çeşitli önemli yıkım ürünlerinin atılmasında rol oynar. Bunlar arasında özellikle hemogloblin parçalanma ürünü olan *bilirubin* ve *kolesterolün* fazlası yer alır.

Safra Salgısının Fizyolojik Anatomisi

Karaciğerden safra salgılanması iki aşamada gerçekleşir. (1) Başlangıç kısmı karaciğerin başlıca işlevsel hücreleri olan *hepatositler* tarafından salgılanır. Bu salgı büyük miktarda safra asitleri, kolesterol ve diğer organik maddeleri içerir. Hepatik hücrelerin arasında yer alan küçük *safra kanalcıkları*na salgılanır.

(2) Safra daha sonra, interlobüler septumlara doğru akar. Burada kanalcıklar *terminal safra kanallarına* dökülür ve daha sonra giderek daha büyük kanallara dökülerek sonunda *hepatik kanal* ve *koledok kanalına* ulaşır. Buradan safra ya doğrudan duodenuma dökülür ya da

Şekil 64-11 Safranın karaciğerden salgılanması ve safra kesesinin boşalması.



sistik kanal yolu ile safra kesesine yönelir. Bu yollar Şekil 64-11'de gösterilmiştir.

Safra kanalları içindeki yolu boyunca salgının başlangıç kısmına ikinci bir karaciğer salgısı eklenir. Bu ilave salgı kanal ve kanalcıkları örten salgı epitel hücrelerinden salgılanan sodyum ve bikarbonat iyonlarından oluşan sulu bir salgıdır. Bazen bu ikinci kısım, toplam safra miktarında %100 oranında ilave bir artışa yol açacak derecede artabilir. Bu salgı *sekretin* ile uyarılır; böylece pankreas tarafından salgılanan bikarbonat iyonlarına eklenen bikarbonat desteğiyle bikarbonat iyon miktarı artar, mideden gelen asit nötrale edilmiş olur.

Safranın Safra Kesesinde Depolanması ve Yoğunlaştırılması. Karaciğer hücreleri tarafından sürekli olarak salgılanan safra, normalde duodenumda gereksinim doğuncaya kadar safra kesesinde depolanır. Safra kesesinin en fazla hacmi sadece 30 ile 60 mililitredir. Buna rağmen, 12 saatlik safra salgısı (genellikle yaklaşık 450 mililitredir) safra kesesinde depolanabilir. Çünkü, su, sodyum, klorür ve diğer küçük elektrolitlerin birçoğu sürekli olarak safra kesesi mukozasında emilir ve böylece safra tuzları, kolesterol, lesitin ve bilirubin gibi bileşenlerle safra içeriği yoğunlaşır.

Emilimin büyük kısmı sodyumun safra kesesi epitelinden aktif taşınımı ile gerçekleşir. Bunu klorür, su ve diğer çözünür maddelerin ikincil emilimi izler. Safra normalde bu yolla yaklaşık 5 kez konsantre edilir, ama en fazla 20 kez konsantre edilebilir.

Safranın Bileşimi. Tablo 64-2 safranın karaciğerden salgılandıktan ve safra kesesinde konsantre edildikten sonraki bileşimini göstermektedir. Bu tabloda safranın bileşiminde en fazla miktarda bulunan maddenin *safra tuzları* olduğu görülmektedir. Safra tuzları safradaki toplam çözünür madde miktarının yaklaşık yarısını oluşturmaktadır. Ayrıca, *bilirubin*, *kolesterol*, *lesitin* ve plazmanın normal *elektrolitleri* de büyük miktarlarda salgılanmaktadır.

Tablo 64-2 Safranın Bileşimi

	Karaciğer Safrası	Safra Kesesi Safrası
Su	97,5 g/dl	92 g/dl
Safra Tuzları	1,1 g/dl	6 g/dl
Bilirubin	0,04 g/dl	0,3 g/dl
Kolesterol	0,1 g/dl	0,3 to 0,9 g/dl
Yağ asitleri	0,12 g/dl	0,3 to 1,2 g/dl
Lesitin	0,04 g/dl	0,3 g/dl
Na ⁺	145 mEq/L	130 mEq/L
K ⁺	5 mEq/L	12 mEq/L
Ca ⁺⁺	5 mEq/L	23 mEq/L
Cl ⁻	100 mEq/L	25 mEq/L
HCO ₃ ⁻	28 mEq/L	10 mEq/L

Safra kesesinde yoğunlaştırma aşamasında, su ve elektrolitlerin büyük kısmı (kalsiyum iyonları hariç) safra kesesi mukozasından geri emilir. Safra tuzlarının diğer bileşenleri ve lipid maddeler olan kolesterol ve lesitin geri emilemez ve böylece safra kesesindeki safra ileri derecede yoğun hale gelmiş olur.

Safra Kesesinin Boşalması-Kolesistokininin Uyarıcı Rolü. Besin maddesi gastrointestinal kanalın üst kısmında sindirilmeye başladığında, özellikle yemekten yaklaşık 30 dakika sonra yağ içeren besinlerin duodenuma girmesiyle safra kesesi boşalmaya başlar. Boşalmanın mekanizması safra kesesi duvarının ritmik kasılmalarıdır. Ancak, etkin bir boşalma için aynı anda koledok kanalı ile duodenum arasındaki bağlantıyı sağlayan *Oddi sfinkteri* nin de gevşemesi gerekir.

Safra kesesi kasılmalarını başlatan en güçlü uyarı *kolesistokinin* hormonudur. Bu hormon daha önce tartıştığımız pankreasta asiner hücrelerden sindirim enzimlerinin salgılanmasını artıran kolesistokinin ile aynıdır. Duodenum mukozasından kana CCK'nın salgılanması için başlıca uyarı duodenuma giren yağlı besinlerdir.

Kolesistokininin yanı sıra, safra kesesi daha az güçlü olarak vagus ve enterik sinir sistemindeki asetilkolin serbestleyen sinir lifleri tarafından da uyarılır. Bunlar gastrointestinal kanalın üst kısmının diğer bölgelerinde hareket ve salgıyı artıran sinirlerle aynıdır.

Özet olarak, safra kesesi depoladığı konsantre safrayı CCK'ya cevap olarak duodenuma boşaltır. CCK salgısı ise temel olarak yağlı besinler tarafından uyarılır. Yemekte yağ bulunmadığında, safra kesesi zayıf şekilde boşalır; ancak, yeterli miktarda yağ varlığında yaklaşık 1 saat içinde tamamen boşalır. Şekil 64-11 safra salgılanmasını, safra kesesinde depolanmasını ve keseden duodenuma boşalmasını özetlemektedir.

Yağ Sindirimi ve Emiliminde Safra Tuzlarının İşlevi

Karaciğer hücreleri hergün yaklaşık 6 gram *safra tuzu* sentezler. Safra tuzlarının ön maddesi diyetle bulunan veya yağ metabolizması sırasında karaciğer hücrelerinden sentezlenen *kolesteroldür*. Kolesterol ilk önce yaklaşık eşit oranlarda *kolik asit* ve *kenodeoksikolik asite* dönüşür. Bu asitler daha sonra başlıca glisin ve daha az oranda da taurin ile birleşip *gliko-* ve *tauro-konjuge safra asitlerini* oluştururlar. Daha sonra, sodyum tuzları başta olmak üzere bu asitlerin tuzları safraya salgılanır.

Safra tuzlarının bağırsak kanalında iki önemli etkisi vardır:

İlki, besindeki yağ partikülleri üzerine deterjan etkileri vardır. Bu etki ile partiküllerin yüzey gerilimini azaltarak yağ globüllerinin küçük parçalara ayrılmasına imkan sağlayan karıştırmayı sağlar. Buna safra tuzlarının *emülsifiye edici* veya *deterjan işlevi* adı verilir.

İkinci olarak, emülsifiye edici etkiden daha önemli olarak, safra tuzları (1) yağ asitlerinin, (2) monoglisit-

lerin, (3) kolesterolün ve (4) diğer lipidlerin bağırsak kanaldan emilimine yardım ederler. Bunu lipidlerle küçük fiziksel kompleksler oluşturarak yaparlar. Oluşan komplekslere *miçel* adı verilir. Miçeller safra tuzlarının elektiriksel yükleri nedeniyle kimusta yarı çözünür nitelikteki maddelerdir. Bağırsak lipidleri bu yapı içinde mukozadan geçebilir özellik kazanırlar ve daha sonra kana emilirler. Bu mekanizma Bölüm 65'de ayrıntılı şekilde açıklanmıştır. Bağırsakta safra tuzları olmadığında lipidlerin %40'ı dışkıyla kaybedilir ve kişide sıklıkla bu besinin kaybına bağlı olarak metabolik yetmezlik gelişir.

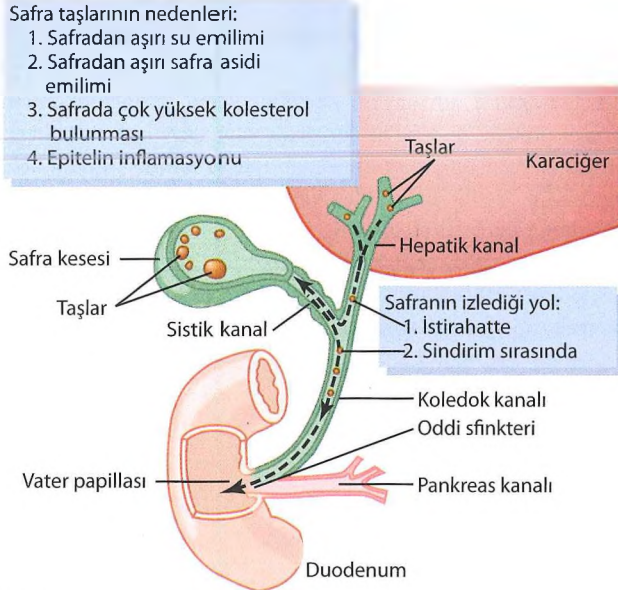
Safra Tuzlarının Enterohepatik Dolaşımı. Safra tuzlarının yaklaşık %94'ü ince bağırsaktan emilir. Bunun yaklaşık yarısı ince bağırsağın başlangıç kısımlarında *difüzyon* ile, geri kalanı ise distal ileumda *aktif taşıma* ile gerçekleşir. Daha sonra portal kana girerek karaciğere geçerler. Karaciğere ulaştıklarında bu tuzların hemen hemen tamamı karaciğerden ilk geçişte venöz sinüzoidlerden hepatik hücrelere emilir ve daha sonra safraya salgılanırlar.

Bu yolla tüm safra asitlerinin yaklaşık %94'ü safraya geri döner. Böylece, bu safra tuzları dışkıyla atılmadan önce 17 kez tekrar tekrar dolaşmış olurlar. Dışkıyla atılan az bir kısım safra tuzları da sürekli olarak karaciğer hücreleri tarafından yenilenir. Safra tuzlarının bu dolaşımına *enterohepatik dolaşım* adı verilir.

Karaciğerden günlük salgılanan safra miktarı büyük oranda safra tuzlarının varlığına bağlıdır. Enterohepatik dolaşımdaki safra tuzlarının miktarı ne kadar büyükse (genellikle toplam yaklaşık 2,5 gram) safra salgısı da o kadar fazla olur. Gerçekten de, ek olarak fazla miktarda safra tuzu alınması günlük safra salgısını yüzlerce mililitre artırır.

Safra tuzları ileumdan geri emilmeden safra fistülü ile birkaç gün veya birkaç hafta süreyle dışarı boşaltılırsa, karaciğer safra tuzu yapımını 6-10 kat artırır. Bu da gün boyunca safra salgı hızını normale yaklaştırır. Bu durum, günlük safra tuzu salgısının aktif olarak safra tuzlarının enterohepatik dolaşımında bulunması (veya yokluğu) ile kontrol edildiğini göstermektedir.

Safra Salgısı Kontrolünde Sekretinin Rolü. Safra asitlerinin safra sekresyonu üzerine güçlü uyarıcı etkilerine ek olarak, pankreas salgısını da artıran *sekrelin* hormonu da safra salgısını bazen yemekten birkaç saat sonra iki kattan fazla olacak biçimde artırır. Bu artan salgı safra kanal ve kanalcıklarındaki epitel hücrelerinden salgılanan, karaciğer parankim hücrelerinin kendisinden yapılan salgının artışından kaynaklanmayan ve esas olarak hemen tamamen bikarbonattan zengin sulu bir çözelti şeklindedir. Bikarbonat daha sonra ince bağırsağa geçer ve mideden gelen hidroklorik asidi nötralize eden pankreas kaynaklı bikarbonata ilave olur. Böylece, duodenumun asidini nötralize eden sekretinin geribildirim mekanizması sadece pankreas salgısı üzerine etkileri yoluyla değil, daha az oranda karaciğer kanal ve kanalcıklarının salgısı üzerine etkileri yoluyla da işler.



Şekil 64-12 Safra taşı oluşumu.

Karaciğerden Kolesterol Salgısı ve Safra Taşı Oluşumu

Safra tuzları karaciğer hücreleri tarafından kan plazmasındaki kolesterolden oluşturulur. Safra tuzlarının salgılanması sırasında günde 1-2 gram kadar kolesterol de kandan safraya salgılanır.

Kolesterol saf suda hemen tamamen çözünmezdir. Safradaki safra tuzları ve lesitin kolesterola fiziksel olarak bağlanarak ultramikroskopik *miçeller* oluştururlar. Bu konu Bölüm 65'de detaylı olarak açıklanmıştır. Safra, safra kesesinde konsantre olduğunda, safra tuzları ve lesitin de kolesterol ile birlikte konsantre olur ve böylece kolesterol çözelti içinde tutulmuş olur.

Anormal koşullarda, safra kesesinde kolesterol çökebilir ve Şekil 64-12'de görüldüğü gibi kolesterol taşları oluşumuna yol açabilir. Safradaki kolesterol miktarı kısmen kişinin besinlerle aldığı yağ miktarı ile belirlenir. Zira hepatic hücreler kolesterolü yağ metabolizmasının bir ürünü olarak sentezlerler. Bu nedenle, uzun süre yağ oranı yüksek diyetle beslenenler safra taşı gelişimi ile karşı karşıya kalabilirler.

Safra kesesi epitelinin inflamasyonu genellikle düşük dereceli kronik enfeksiyona bağlıdır. Bu durum safra kesesi mukozasının emilim özelliklerini değiştirir ve bazen kolesterolü giderek yüksek konsantrasyonlarda kesede bırakarak, su, safra tuzu veya diğer maddelerin aşırı emilimine yol açar. Sonuç olarak, kolesterol çökmeye başlar ve inflamasyonlu mukoza yüzeyinde önce çok sayıda küçük kolesterol kristalleri, daha sonra da büyük safra taşları oluşur.

İnce Bağırsak Salgıları

Duodenumdaki Brunner Bezlerinden Mukus Sekresyonu

Bileşik muköz bezler olan *Brunner bezleri* duodenumun ilk birkaç santimetrelilik bölümünde, esas olarak pilor ile Vater papillası arasında pankreas sıvılarının ve safranin duodenuma boşaldığı yerde yerleşmiştir. Bu bezler yük-

sek miktarlarda alkalen mukusu şu uyarılara yanıt olarak salgırlar: (1) duodenum mukozasındaki dokunma veya iritasyon yapıcı uyarılar, (2) vagal uyarı, midede salgı artışına yol açtığı gibi, Brunner bezlerinin salgısının artmasına da yol açar ve (3) gastrointestinal hormonlar, özellikle *sekrelin*.

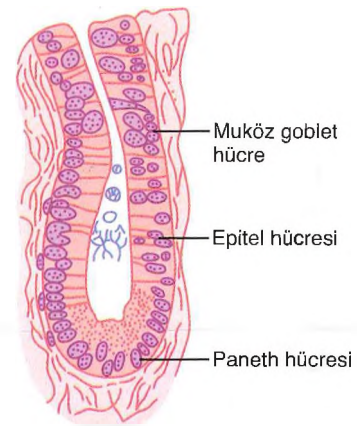
Brunner bezleri tarafından salgılanan mukusun işlevi aşırı asidik olan mide sıvılarına karşı duodenum duvarını korumaktır. Ayrıca, bezler tarafından yapılan salgı büyük ölçüde bikarbonat iyonları içerir ve bu da mideden duodenuma giren hidroklorik asidi nötralize etmek üzere pankreas salgısındaki ve karaciğer safrası kaynaklı bikarbonat iyonlarına eklenir.

Brunner bezleri sempatik uyarı ile inhibe olurlar. Yani sempatik uyarı duodenumu korumasız bırakmakta ve belki de bu sindirim kanalının bu alanının, olguların yüzde 50'sinde peptik ülserlerin geliştiği yer olmasının nedenlerinden birini oluşturmaktadır.

Lieberkühn Kriptalarından Bağırsak Sindirim Sıvılarının Salgılanması

İnce bağırsağın tüm yüzeyi boyunca *Lieberkühn kriptaları* adı verilen küçük çukurcuklar (pitler) bulunur. Bunların bir örneği Şekil 64-13'de gösterilmiştir. Bu kriptalar bağırsak villüsleri arasında yer alır. Kripta ve villüslerin yüzeyi iki tip hücreden oluşan bir tabaka ile kaplıdır. Bu hücreler: (1) orta sayıda *goblet hücreleri*; bağırsak yüzeylerini kayganlaştıran ve kolaylaştıran *mukus* salgısı salgırlar ve (2) çok sayıda *enterositler*; kriptalar içinde büyük miktarda su ve elektrolit salgırlar ve sindirim ürünleri ile birlikte su ve elektrolitlerin komşu villüslerin yüzeyinden geri emilimini sağlarlar.

Bağırsak salgılarının kriptalarda enterositler tarafından günlük yapım hızı yaklaşık 1800 ml'dir. Salgılar hemen tümüyle saf hücre dışı sıvıdır ve pH değeri 7,5-8,0 arasında olacak şekilde hafif alkalidir. Salgılanan sıvılar villüsler tarafından hızla geri emilirler. Sıvının kriptalardan villüs-



Şekil 64-13 İnce bağırsak boyunca, villüsler arasında yer alan ve saf hücre dışı sıvı salgılayan bir *Lieberkühn kriptası*.

lere bu geçişi kimustan maddelerin emilimi için sulu bir ortam sağlar. Böylece, ince bağırsakların ana işlevi besin maddelerinin ve sindirim ürünlerinin kana emilimini sağlamaktır.

Sulu Sıvının Salgılanma Mekanizması. Lieberkühn kriptalarından sulu bir sıvı salgılanmasına yol açan mekanizma kesin olarak bilinmemektedir. Bu olayda iki aktif salgılama sürecinin rol oynadığı düşünülmektedir. Bunlar: (1) kriptalara klorür iyonlarının aktif salgılanması ve (2) bikarbonat iyonlarının aktif salgılanmasıdır. Bu iyonların salgılanması zardan sodyum iyonlarının elektriksel olarak sürüklenmesine ve sıvı içine salgılanmasına yol açar. Son olarak, tüm bu iyonlar hep birlikte suyun ozmotik hareketine yol açarlar.

İnce Bağırsak Salgısındaki Sindirim Enzimleri. İnce bağırsak salgıları hücre döküntüsü içermeyecek biçimde toplandığında, hemen hiç enzim içermedikleri görülür. Ancak, mukozadaki enterositler, özellikle villüsleri kaplayanlar, epitelden emilen çeşitli besin maddeleri için özgül sindirim enzimleri içerirler. Bu enzimler şunlardır: (1) küçük peptitleri amino asitlere parçalayan çeşitli *peptidazlar*, (2) disakkaritleri monosakkaritlere parçalayan dört adet enzim, *sukraz*, *maltaz*, *izomaltaz* ve *laktaz* ve (3) nötral yağları gliserol ve yağ asitlerine parçalayan *bağırsak lipazı*.

Lieberkühn kriptalarının derinlerindeki epitel hücreleri sürekli mitozla uğrarlar ve yeni hücreler yavaş yavaş bazal zar boyunca yukarıya kriptaların dışına doğru göç ederek villüslerin uçlarına ulaşırlar. Böylece, sürekli olarak villüs epitelinin yenilenmesi ve yeni sindirim enzimlerinin oluşması sağlanır. Villüs hücreleri yaşlandıkça, bağırsak salgılarına karışırlar. Bir bağırsak epitel hücresinin yaşam süresi yaklaşık 5 gündür. Yeni hücrelerdeki bu hızlı büyüme ayrıca mukozada oluşan dökülmelerin hızlı tamirine de olanak sağlamış olur.

İnce Bağırsak Salgısının Düzenlenmesi-Bölgesel Uyarılar

İnce bağırsak salgısını kontrol eden etkenler arasında en önemlileri çeşitli bölgesel enterik sinirsel reflekslerdir. Bunlar özellikle bağırsaklardaki kimüste dokunma veya iritasyon yapıcı uyarılarla başlatılan reflekslerdir.

Kalın Bağırsaktan Mukus Salgılanması

Mukus Salgılanması. İnce bağırsak mukozası gibi, kalın bağırsak mukozası da çok sayıda Lieberkühn kriptaları içerir. Ancak, kalın bağırsak mukozası ince bağırsaktan farklı olarak villüs içermez. Ayrıca epitel hücreleri hemen hemen hiç enzim içermezler; bunun yerine sadece *mukus* salgılayan muköz hücreler içerirler. Kalın bağırsaktaki salgının büyük kısmı mukustan ibarettir. Bu mukus, az sayıdaki mukus salgılamayan-epitel hücreleri tarafından salgılanan orta miktarda bikarbonat iyonu içerir. Mukus salgısının hızı, temel olarak epitel hücrelerin doğ-

rudan dokunma ile uyarılması ya da Lieberkühn kriptalarındaki muköz hücrelerin bölgesel sinirsel reflekslerle uyarılması ile kontrol edilir.

Kalın bağırsağın distal yarısı ile üçte ikisinin *parasempatik inervasyonunu* sağlayan *pelvik sinirlerin* uyarılması mukus sekresyonunda belirgin bir artışa yol açar. Mukustaki artış Bölüm 63'de tartışıldığı gibi, kolonda peristaltik motilite artışı ile birlikte görülür.

Sıklıkla duygusal olaylara bağlı oluşan aşırı parasempatik uyarı kalın bağırsakta aşırı mukus salgısına yol açar. Bu nedenle kişide, her 30 dakikada bir, çok az dışkı içeren ya da hiç içermeyen koyu bir mukuse bağlı bağırsak hareketleri gerçekleşir.

Kalın bağırsaktaki mukus bağırsak duvarını soyulmaya karşı korur ve ayrıca dışkıyı birarada tutan yapışkan bir ortam sağlar. Ayrıca dışkıdaki geniş bakteriyel aktiviteden bağırsak duvarını korur ve sekresyonun alkali olması (bol miktarda bikarbonat iyonlarının varlığı nedeniyle pH'sı 8,0) feçeste oluşan asitlerin bağırsak duvarına saldırmalarına karşı engel görevi yapar.

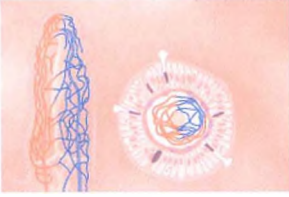
İritasyona Bağlı Su ve Elektrolit Sekresyonu Sonucu Oluşan Diyare. *Enterit* sırasında bakteriyel enfeksiyonun etkisiyle olduğu gibi, kalın bağırsağın herhangi bir bölümünün aşırı şekilde iritasyonu alkali mukuse ilaveten bol miktarda su ve elektrolit içeren sekresyona yol açar. Bu salgı iritasyon yapıcı faktörlerin sulandırılmasını ve feçesin anüse doğru hızlı şekilde ilerletilmesini sağlar. Bunun doğal sonucu olarak *diyare* gelişir. Diyare sırasında büyük miktarda su ve elektrolit kaybı gelişir. Ancak diyare iritasyon yapıcı faktörleri uzaklaştırır; böylece iyileşmeyi hızlandırır.

Kaynaklar

- Allen A, Flemström G: Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin, *Am J Physiol Cell Physiol* 288:C1, 2005.
- Barrett KE: New ways of thinking about (and teaching about) intestinal epithelial function, *Adv Physiol Educ* 32:25, 2008.
- Barrett KE, Keely SJ: Chloride secretion by the intestinal epithelium: molecular basis and regulatory aspects, *Annu Rev Physiol* 62:535, 2000.
- Chen D, Aihara T, Zhao CM, Håkanson R, Okabe S: Differentiation of the gastric mucosa. I. Role of histamine in control of function and integrity of oxyntic mucosa: understanding gastric physiology through disruption of targeted genes, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 291:G539, 2006.
- Dockray GJ: Cholecystokinin and gut-brain signalling, *Regul Pept* 155:6, 2009.
- Dockray GJ, Varro A, Dimaline R, Wang T: The gastrins: their production and biological activities, *Annu Rev Physiol* 63:119, 2001.
- Flemstrom G, Isenberg JI: Gastroduodenal mucosal alkaline secretion and mucosal protection, *News Physiol Sci* 16:23, 2001.
- Flemström G, Sjöblom M: Epithelial cells and their neighbors. II. New perspectives on efferent signaling between brain, neuroendocrine cells, and gut epithelial cells, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 289:G377, 2005.
- Heitzmann D, Warth R: Physiology and pathophysiology of potassium channels in gastrointestinal epithelia, *Physiol Rev* 88:1119, 2008.
- Hocker M: Molecular mechanisms of gastrin-dependent gene regulation, *Ann N Y Acad Sci* 1014:97, 2004.

- Hylemon PB, Zhou H, Pandak WM, Ren S, Gil G, Dent P: Bile acids as regulatory molecules, *J Lipid Res* 50:1509, 2009.
- Jain RN, Samuelson LC: Differentiation of the gastric mucosa. II. Role of gastrin in gastric epithelial cell proliferation and maturation, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 291:G762, 2006.
- Laine L, Takeuchi K, Tarnawski A: Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside, *Gastroenterology* 135:41, 2008.
- Lefebvre P, Cariou B, Lien F, et al: Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation, *Physiol Rev* 89:147, 2009.
- Portincasa P, Di Ciaula A, Wang HH, et al: Coordinate regulation of gallbladder motor function in the gut-liver axis, *Hepatology* 47:2112, 2008.
- Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G: Cholesterol gallstone disease, *Lancet* 368:230, 2006.
- Russell DW: Fifty years of advances in bile acid synthesis and metabolism, *J Lipid Res* 50(Suppl):S120, 2009.
- Trauner M, Boyer JL: Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation, *Physiol Rev* 83:633, 2003.
- Wallace JL: Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? *Physiol Rev* 88:1547, 2008.
- Williams JA, Chen X, Sabbatini ME: Small G proteins as key regulators of pancreatic digestive enzyme secretion, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 296:E405, 2009.
- Zanner R, Gratzl M, Prinz C: Circle of life of secretory vesicles in gastric enterochromaffin-like cells, *Ann N Y Acad Sci* 971:389, 2002.

Sindirim Yolunda Sindirim ve Emilim



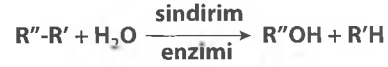
Vücut için gerekli temel besinler (vitamin ve mineraller gibi az miktarlarda bulunanlar dışında) *karbonhidratlar, yağlar ve proteinler* olarak sınıflandırılabilir.

Genel olarak, bu maddeler gastrointestinal mukozadan doğal yapılarıyla emilemezler. Bu nedenle, önce sindirim işleminden geçmedikçe vücut için besin değeri taşımazlar. Bu bölümde, önce karbonhidrat, yağ ve proteinlerin sindirilerek, emilebilecek kadar küçük bileşiklere ayrılma sürecini, sonra da sindirim son ürünlerinin, su, elektrolitler ve diğer maddelerin emilimini tartışacağız.

Çeşitli Besinlerin Hidrolizle Sindirimi

Karbonhidratların Hidrolizi. Diyetteki karbonhidratların hemen tümü, *monosakkaritlerin yoğunlaştırma* mekanizmasıyla birbirine bağlanmasından ibaret *polisakkaritler* veya *disakkaritler*dir. Bu şöyle açıklanabilir: monosakkaritlerin birinden bir hidrojen iyonu (H^+) uzaklaştırılırken, diğerinden de bir hidroksil iyonu (OH^-) ayrılır; bu iki monosakkarit, iyonların ayrıldığı uçlardan birbirine bağlanır ve hidrojen ve hidroksil birleşerek suyu oluşturur (H_2O).

Karbonhidratlar sindirilirken, yukarıdaki olay geri döndürülür ve karbonhidratlar monosakkaritlere çevrilir. Gastrointestinal kanaldaki sindirim sıvılarında bulunan özel enzimlerin yardımıyla hidrojen ve hidroksil iyonları yeniden polisakkaritlere verilerek monosakkaritler birbirinden ayrılır. Bu süreç *hidroliz* olarak adlandırılır ve şöyle formüle edilebilir (burada $R''-R'$ bir disakkarittir):



Yağların Hidrolizi. Diyetteki yağ hemen tamamen trigliseritlerden (nötral yağlar) ibarettir. Trigliserit, üç *yağ asidi* molekülünün bir *gliserol* molekülü ile yoğunlaştırılmasından oluşur. Yoğunlaşma sırasında, üç molekül su uzaklaştırılır.

Trigliseritlerin sindiriminde bu reaksiyonun tersi meydana gelir: Yağ sindirimi yapan enzimler, su moleküllerini yeniden trigliserit molekülüne vererek, onu yağ asidi molekülü ve gliserole ayırırlar. Bu olay da yine bir *hidroliz*dir.

Proteinlerin Hidrolizi. Proteinler *peptit bağları* ile birarada tutulan *amino asitlerden* oluşur. Bu bağlanmada, bir amino asitten hidroksil iyonu ayrılırken, onu izleyen amino asitten bir hidrojen iyonu ayrılır. Yani, amino asitler de yoğunlaşma ile bağlanırlar ve sindirilmeleri de hidroliz yoluyla gerçekleşir. Proteolitik enzimler su molekülünden hidrojen ve hidroksil iyonlarını protein molekülüne vererek onları, yapıtaşları olan amino asitlere ayırırlar.

Bu nedenle, sindirimin kimyası basittir; çünkü başlıca üç büyük besin maddesinin sindiriminde aynı temel *hidroliz* mekanizması işlemektedir. Farklı olan sadece, her besin tipinde reaksiyonu başlatmak için gerekli olan enzimlerdir.

Tüm sindirim enzimleri proteindir. Bunların farklı gastrointestinal bezlerden salgılanmaları Bölüm 64'te tartışılmıştı.

Karbonhidratların Sindirimi

Diyetteki Karbonhidrat Besinler. Normal olarak insanın yediği besinler arasında sadece üç büyük karbonhidrat kaynağı vardır. Bunlar, halk arasında şeker kamışı şekeri olarak bilinen disakkarit *sukroz*, sütteki bir disakkarit olan *laktoz* ve hemen hemen hayvan kaynaklı olmayan

tüm besinlerde, özellikle patates ve farklı tipteki tahılda bulunan bir polisakkarit olan *nişastadır*. Daha az olarak alınan diğer karbonhidratlar *amiloza*, *glikojen*, *alkol*, *laktik asit*, *pektinler*, *dekstrinler* ve *etlerde* az miktarda bulunan *karbonhidratlardır*.

Diyetle alınan diğer bir karbonhidrat da selülozdur. Ancak insanın sindirim sisteminde selülozu sindirebilen enzim bulunmamaktadır. Bu nedenle; selüloz insan için besin olarak kabul edilemez.

Karbonhidratların Ağız ve Midede Sindirimi. Besinler çiğnendiği sırada, başlıca parotis bezlerinden salgılanan *pityalin* enzimi (bir α -amilaz) içeren tükürük ile karışır. Bu enzim Şekil 65-1'de görüldüğü gibi, nişastayı bir disakkarit olan *maltoza* ve 3 ila 9 glikoz molekülü taşıyan küçük diğer glikoz polimerlerine hidrolize eder. Fakat besinler ağızda oldukça kısa bir süre kaldıklarından, yutuluncaya kadar toplam nişastanın ancak yüzde 5 kadarı hidrolize olur.

Bununla beraber, bazen besinler fundusta mide salgısı ile karışmadan önce, sindirim 1 saat devam eder. Daha sonra, amilazın aktivitesi mide salgısının asit niteliği ile durdurulur. Çünkü enzim, pH 4,0'un altına indiği zaman aktivitesini kaybeder. Yine de, besinler mide salgısıyla tamamen karışuncaya kadar nişastanın yüzde 30-40 kadarı *maltoza* hidrolize olur.

Karbonhidratların İnce Bağırsakta Sindirimi

Pankreas Amilazı ile Sindirim. Pankreas salgısı da tükürük gibi α -amilaz içermektedir. Tükürükteki α -amilaz ile aynı işlevi yapan bu enzim birkaç kat daha güçlüdür. Böylece besinler, mideden duodenuma boşaldıktan sonra 15-30 dakika içinde pankreas sindirim suları ile karışır ve hemen hemen tüm karbonhidratlar sindirilir.

Genelde, karbonhidratlar duodenumu veya üst jejunumu geçmeden önce hemen hemen tamamen *maltoza* ve/veya diğer küçük glikoz polimerlerine dönüşür.

Bağırsak Epitelinin Enzimleriyle Disakkarit ve Küçük Glikoz Polimerlerinin Monosakkaritlere Hidrolizi. İnce bağırsağı kaplayan epitel hücrelerinde, *laktaz*, *sukraz*, *maltaz* ve α -*dekstrinaz* olmak üzere dört enzim bulunmaktadır. Bu enzimler, disakkaritleri, laktoz, sakkaroz, maltoza ve diğer küçük glikoz polimerlerini monosakkaritlere parçalayabilir. Bu enzimler, *bağırsak mikrovilluslarının fırçası kenarındaki enterositler* içinde yer alırlar ve bu enterositlerle temas eden disakkaridleri sindirirler.

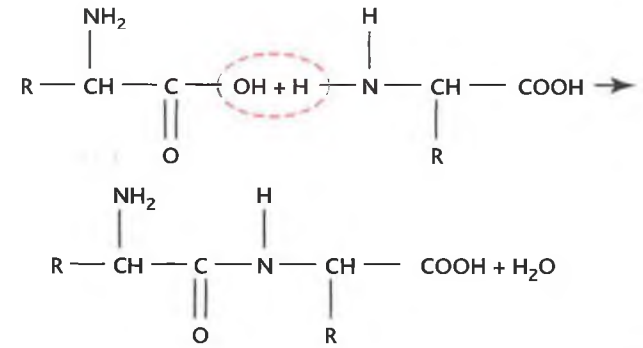
Laktoz, bir *galaktoz* ve bir *glikoz* molekülüne parçalanır. Sukroz, bir molekül *fruktoz* ve bir molekül *glikoza* ayırır. Maltoz ve diğer küçük glikoz polimerleri de *glikoz molekülüne parçalanır*. Böylece, karbonhidrat sindiriminin son ürünlerinin hepsi monosakkaritlerdir. Bunların hepsi suda çözünürler ve hızla portal kana emilirler.

Normal diyetle nişasta, diğer tüm karbonhidratlardan çok daha fazla miktarda bulunduğu için, karbonhidrat sindirimi son ürünlerinin yüzde 80'ini glikoz oluşturur; galaktoz ve fruktoz yüzde 10'un üzerine seyrek olarak çıkar.

Karbonhidrat sindiriminin ana basamakları Şekil 65-1'de özetlenmiştir.

Proteinlerin Sindirimi

Diyetteki Proteinler. Diyetdeki proteinler, birbirine *peptit bağlarıyla* bağlı uzun amino asit zincirleridir. Tipik bir bağlanma aşağıda gösterilmiştir:



Her proteinin özelliği, protein molekülündeki amino asitlerin tipleri ve dizilimleri ile belirlenir. Çeşitli proteinlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri Bölüm 69'da tartışılacaktır.

Şekil 65-1 Karbonhidratların sindirimi.



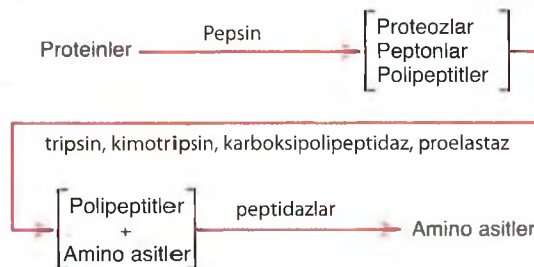
Proteinlerin Midede Sindirimi. Midenin önemli enzimi olan pepsin, pH 2 ile 3 arasında en aktif, pH yaklaşık 5'in üzerinde ise etkisizdir. Bu nedenle, pepsinin proteinler üzerinde sindirim etkisi göstermesi için mide sıvısının asidik olması gereklidir. Bölüm 64'de açıklandığı gibi, mide bezleri çok miktarda hidroklorik asit salgılar. Hidroklorik asit paryetal (oksintik) hücrelerden salgılandığı zaman pH'sı 0,8 kadardır. Ancak, mide içeriği ve paryetal hücreler dışındaki mide bezlerinden salgılanan sekresyonla karıştıktan sonra pH 2-3 değerleri arasında kalır. Bu asidite değeri pepsinin aktivitesi için çok uygundur.

Pepsin sindiriminin önemli bir özelliği, diğer sindirim enzimlerinden pek az etkilenen bir albüminoid protein olan *kollajeni* sindirmesidir. Kollajen, etteki hücreler arası bağ dokusunun önemli bir elementidir. Sindirim kanalındaki enzimlerin, etteki hücresel proteinlere erişip sindirmeleri için önce kollajen liflerinin sindirilmesi gereklidir. Bu nedenle, midenin peptik aktivitesi yetersiz olan kişilerin yediği et, sindirim enzimlerinin hücresel proteinlere erişememesi sonucunda tam olarak sindirilemez.

Şekil 65-2'de gösterildiği gibi, pepsin protein sindirimini başlatır ve sıklıkla toplam protein sindiriminin sadece yüzde 10-20 kadarını sağlar. Pepsin, proteinleri; proteozlara, peptonlara ve az sayıda polipeptitlere dönüştürür. Proteinlerin parçalanması amino asitlerin arasındaki peptit bağlarının hidrolizi yoluyla gerçekleşir.

Protein Sindiriminin Büyük Bölümü Pankreasın Proteolitik Enzimlerinin Etkisine Bağlıdır. Protein sindiriminin büyük bölümü üst ince bağırsakta, duodenum ve jejunumda, pankreas salgısının proteolitik enzimlerinin etkisiyle ortaya çıkar. Proteinlerin kısmen parçalanmış ürünleri mideden ince bağırsağa girdiklerinde Şekil 65-2'de gösterildiği gibi pankreastan *gelen tripsin, kimotripsin, karboksipolipeptidaz ve proelastaz* enzimlerinin etkisiyle karşılaşır.

Tripsin ve kimotripsin protein moleküllerini küçük polipeptitlere parçalar; karboksipolipeptidaz daha sonra amino asitleri polipeptitlerin karboksil ucundan ayırır. *Proelastaz*, etleri birarada tutan elastin liflerini sindirecek olan *elastaza* dönüşür.



Şekil 65-2 Proteinlerin sindirimi.

Proteinlerin çok küçük bir yüzdesi pankreas sıvısı ile amino asitlere kadar sindirilir. Bir çoğu, dipeptit ve tripeptit halinde kalır.

Peptitlerin, İnce Bağırsak Villuslarını Kaplayan Enterositlerdeki Peptidazlar Tarafından Sindirimi. Proteinlerin sindirimindeki son basamak, temel olarak, bağırsak lümeninde, duodenum ve jejunumda olmak üzere ince bağırsakların villuslarını kaplayan enterositler tarafından gerçekleştirilir. Bu hücreler yüzlerce mikrovillustan oluşan bir *fırçamsı kenara* sahiptirler. Bu *mikrovillusların* herbirinin hücre zarında, bağırsak sıvılarıyla temasa geçtikleri yerde çok sayıda *peptidaz* vardır.

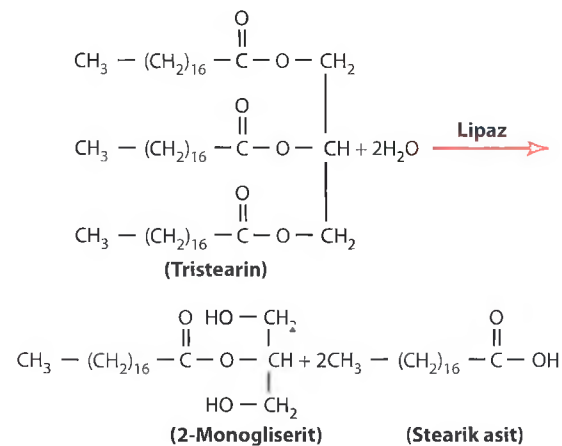
İki tip peptidaz enzimi özellikle önemlidir. Bunlar *aminopolipeptidaz* ve *dipeptidazlar*dır. Bunlar, daha büyük polipeptitleri, tripeptit, dipeptit ve amino asitlere parçalama yeteneğine sahiptirler. Hem amino asitler hem de dipeptit ve tripeptitler kolay bir şekilde mikrovillus zarından enterositlerin iç kısmına taşınırlar.

Son olarak, enterositlerin sitozolü içinde, amino asitler arasında kalan bağlara özgül başka çok sayıda peptidaz vardır. Dakikalar içinde, geride kalan hemen hemen tüm dipeptit ve tripeptitler son basamak olan tek amino asitlere sindirilir; bunlar daha sonra enterositte kana geçerler.

Emilen protein sindiriminin son ürünlerinin yüzde 99'undan fazlası amino asittir. Nadiren peptitler ve çok nadiren de bütün haldeki protein molekülü emilebilir. Bu çok az miktarda emilen bütün haldeki protein molekülleri bile Bölüm 34'de tartışıldığı gibi ciddi alerjik veya immünolojik bozukluklara neden olabilirler.

Yağların Sindirimi

Diyetteki Yağlar. Diyetdeki yağların en büyük bölümü *trigliserit* olarak da bilinen nötral yağlardır. Şekil 65-3'de görüldüğü gibi, trigliseritlerin her molekülü bir gliserol çekirdeği ve üç yağ asidinden oluşmaktadır. Nötral yağ, daha çok hayvan kaynaklı besinlerde ve çok daha az olarak da bitki kaynaklı besinlerde bulunur.



Şekil 65-3 Nötral yağların lipazla katalize edilen hidrolizi.

Günlük diyetle, az miktarda fosfolipit, kolesterol ve kolesterol esterleri de bulunmaktadır. Fosfolipitler ve kolesterol esterlerinin yapısında yağ asidi bulunduğu için, bunlar da yağ olarak kabul edilebilir. Diğer taraftan, kolesterol, yağ içermeyen bir sterol bileşiğidir; ancak yağların bazı fiziksel ve kimyasal özelliklerini taşır. Kolesterol, yağların bir türevi olup yağlara benzer şekilde metabolize olur. Bu nedenle kolesterol diyet bakış açısından yağ olarak kabul edilir.

Yağların Bağırsakta Sindirimi. Trigliseritlerin az bir miktarı, ağızdaki dilaltı bezlerinden salgılanıp *tükürükle yutulan lingual lipaz* tarafından midede sindirilir. Bu sindirim miktarı yüzde 10'dan daha az olup genellikle önemsizdir. Yağ sindirimi esas olarak aşağıdaki gibi ince bağırsakta meydana gelir.

Yağ Sindiriminde İlk Adım, Yağların Safra Asitleri ve Lesitin ile Emülsiyon Haline Getirilmesidir. Yağ sindiriminde ilk adım yağ taneciklerinin çok küçük küreciklere ayrılarak, böylece suda erir nitelikteki sindirim enzimlerinin bu kürecik yüzeylerine etki etmesini sağlamaktır. Bu süreç, *yağların emülsiyon haline getirilmesi olarak adlandırılır* ve mide sindirim ürünlerinin midede karıştırılması ile başlar.

Emülsiyon işleminin çoğu duodenumda, karaciğerin sindirim enzimi içermeyen *safra* salgısı yardımı ile gerçekleşir. Safra çok miktarda *safra tuzları* ve *fosfolipit lesitin* içerir. Bu maddelerin her ikisi de, ama özellikle lesitin emülsiyon olayında büyük önem taşır. Safra tuzu ve lesitin moleküllerinin suda iyonizasyon gösteren polar bölümleri suda erir özellik taşıırken, moleküllerin kalan kısımları yağda erir durumdadır. Bu yüzden, bu karaciğer salgılarının yağda erir kısımları yağ damlacıklarının yüzeyinde çözünürken, polar bölümleri ise dışa doğru uzanır. Dışa doğru uzanan polar bölümler yağı çevreleyen sulu sıvıda çözünür; bu da yağın yüzey gerilimini büyük oranda azaltır ve yağı çözünebilir hale getirir.

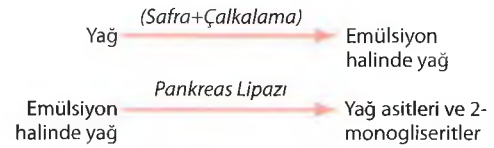
İki bileşeni birbiriyle karışmayan bir sıvıda bir yağ damlacığının yüzey gerilimi düşük olduğu zaman, çalkalama sırasında, yüzey geriliminin büyük olduğu duruma göre çok daha kolay küçük partiküllere parçalanırlar. Sonuç olarak, safra tuzları ve lesitin özellikle lesitin, en büyük görevi yağ damlacıklarının ince bağırsağın karıştırıcı hareketleriyle parçalanmasını sağlamaktır. Bu etki yağları temizlemek için evlerde yaygın olarak kullanılan deterjanların etkisine benzemektedir.

İnce bağırsağın karıştırıcı hareketleriyle yağ damlacıklarının çapı belirgin şekilde küçüldüğü zaman, yağın toplam alanı birkaç kat artar. Bağırsaktaki emülsifikasyon işleminden sonra emülsiyon halindeki yağ partiküllerinin ortalama büyüklükleri 1 mikrometreden daha küçük olduğu için, emülsifikasyon sırasında yağların toplam yüzey alanının 1000 kat arttığı anlaşılmaktadır.

Lipaz enzimleri suda-eriyeblen bileşiklerdir ve bu nedenle yağ damlacıklarının sadece yüzeylerinde etkili olurlar. Bu da, safra tuzlarının ve lesitin deterjan işlevinin yağ sindirimi için ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

Trigliseritler Pankreas Lipazı ile Sindirilir. Trigliseritlerin sindiriminde en önemli enzim, pankreas salgısında bulunan *pankreas lipazıdır*. Bu enzim, pankreas sıvısında, bir dakika içinde ulaşabileceği tüm trigliseritleri sindirmeye yetecek kadar bol miktarda bulunur. Bununla beraber, ince bağırsağın epitel hücreleri de az miktarda *enterik lipaz* diye bilinen enzimi taşırlar, ancak bu genellikle önemsizdir.

Yağ Sindiriminin Son Ürünleri Serbest Yağ Asitleridir. Şekil 65-4'de gösterildiği gibi, diyetdeki trigliseritlerin çoğu, pankreas lipazı tarafından serbest yağ asitleri ile 2-monogliseritlere parçalanırlar.



Şekil 65-4 Yağların sindirimi.

Safra Tuzları, Yağ Sindirimini Hızlandıran Miçeller Oluşturur. Trigliseritlerin hidrolizi büyük ölçüde geri dönüşlü bir olaydır. Bu nedenle, sindirilen yağların yakınında monogliserit ve yağ asitlerinin birikmesi sindirimi durdurur. Neyse ki, safra tuzları, monogliseritlerin ve yağ asitlerinin sindirilen yağların yanından hızla uzaklaşmasını sağlayan ek ve önemli bir rol daha oynar. Sindirimin bu son ürünlerinin, oluştukları hızla uzaklaştırılması aşağıda açıklandığı gibi gerçekleşir.

Safra tuzları, yüksek konsantrasyonda olduklarında çapları 3-6 nanometre kadar olan küçük küresel, silindirik şeklinde *miçeller* oluşturma eğilimi taşırlar. Her miçelde 20-40 kadar safra tuzu molekülü bulunur. Her safra tuzu molekülünde yağda eriyen bir sterol çekirdeği ve suda eriyen bir polar grup vardır. Miçeldeki 20-40 safra tuzu molekülünün sterol çekirdekleri biraraya toplanarak miçelin ortasında küçük yağ damlacığını oluştururlar. Moleküllerin polar grupları miçelden dışa doğru uzanır. Polar gruplar negatif yüklü oldukları için, tüm miçelin sindirim salgılarının suyunda çözünür duruma gelmesini ve miçellerin büyük olmalarına rağmen, kana emilene kadar sabit kalmalarını sağlar.

Safra tuzu miçelleri aynı zamanda monogliserit ve serbest yağ asitlerini taşıyan bir taşıma ortamı olarak da görev yaparlar. Safra tuzları olmasaydı, monogliserit ve yağ asitleri epitel hücrelerinin fırçası kenarında görece olarak çözünmemiş durumda bulunurlardı. Daha sonra tartışılacağı gibi, monogliserit ve serbest yağ asitleri buradan kana emilir; ama safra tuzları bu "taşıma" işleminde tekrar tekrar kullanılmak üzere yeniden kimusa serbestlenirler.

Kolesterol Esterleri ve Fosfolipitlerin Sindirimi. Diyetdeki kolesterolün çoğu, serbest kolesterolün bir mol yağ asidi ile birleşmesinden oluşan kolesterol esterleri

şeklinde bulunur. Fosfolipitler de moleküllerinde yağ asidi zincirlerini taşırlar. Kolesterol esterleri ve fosfolipitler, pankreas salgısındaki lipaz ile serbest yağ asitlerine hidrolize olur. *Kolesterol ester hidrolaz* kolesterol esterini, *fosfolipaz A₂* fosfolipidi hidrolize eder.

Safra tuzu miçelleri, monogliserit ve yağ asitlerinde olduğu gibi serbest kolesterol için de taşıma rolünü yürütürler. Miçellerin bu işlevi olmadan kolesterol emilemez.

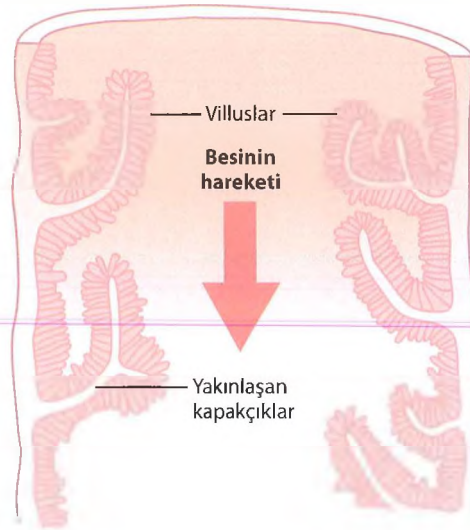
Gastrointestinal Emilimin Temel İlkeleri

Okuyucunun Bölüm 4'de detaylı bir şekilde tartışılan hücrelerarası taşınmanın temel özelliklerini yeniden gözden geçirmesi önerilir. Aşağıdaki bölümlerde gastrointestinal emilim sırasında özelleşmiş taşıma olayları tartışılmaktadır.

Emilimin Anatomik Temeli

Bağırsaklardan emilmesi gereken sıvının günlük miktarı, alınan sıvı (yaklaşık 1,5 litre) ile çeşitli gastrointestinal salgıların (7 litre kadar) toplamına eşittir. Bu toplam olarak günde 8-9 litreyi bulmaktadır. Bunun yaklaşık 1,5 litresi hariç tümü ince bağırsakta emilir ve hergün sadece 1,5 litre sıvı ileoçekal kapaktan kolona geçmek üzere ince bağırsakta kalır.

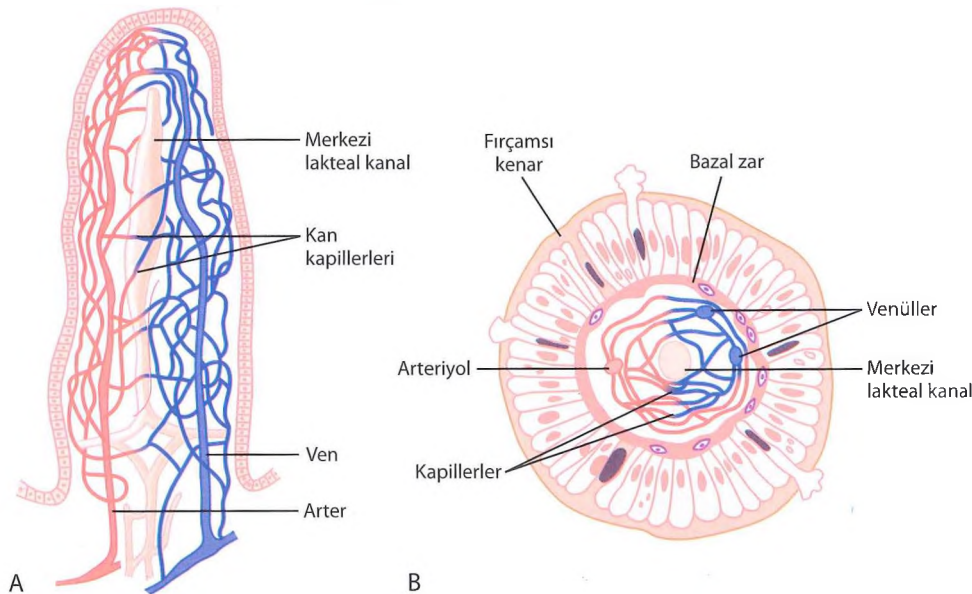
Mide, villus tipinde tipik emilim zarının olmaması ve epitel hücreleri arasında sıkı bağlantılar olması nedeniyle, gastrointestinal kanalda çok zayıf bir emilim yüzeyine sahiptir. Ancak, yağda yüksek oranda eriyebilen alkol gibi maddelerle aspirin gibi ilaçlar yine de az miktarlarda emilebilir.



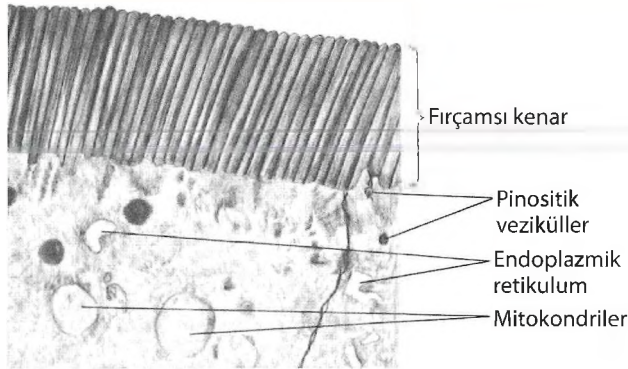
Şekil 65-5 İnce bağırsağın longitudinal kesiti, villuslarla kaplı olan yakınlaşan kapakçıkları göstermektedir.

Kerckring kıvrımları, Villuslar ve Mikrovilluslar Bağırsak Mukozasının Emilim Yüzeyini 1000 Kat Artırır. Şekil 65-5, ince bağırsak mukozasının emilim yüzeyini göstermektedir. *Yakınlaşan kapakçık -valvulae conniventes-* (veya *Kerckring kıvrımları*) denilen çok sayıda kıvrımların bulunması ince bağırsak mukozasının yüzeyini üç kat artırır. Kıvrımlar ince bağırsağın büyük bir bölümünde sirküler olarak uzanırlar; özellikle duodenum ve jejunumda iyi gelişmişlerdir ve burada lümeneye doğru 8 mm çıkıntı yapacak şekilde uzanırlar.

İnce bağırsağın epitel yüzeyinde ileoçekal kapağa kadar bütün yol boyunca milyonlarca *villus* bulunmaktadır. Şekil 65-5 ve daha ayrıntılı olarak Şekil 65-6'da gösterildiği gibi, yakınlaşan kapakçıklar da mukoza yüzeyinden yaklaşık 1 mm çıkıntı yaparlar. İnce bağırsağın üst kısmında villuslar o kadar sıktır ki, adeta birbirlerine değerkler; ancak daha



Şekil 65-6 Villusun işlevsel organizasyonu. A. Boyuna kesit, B. Enine kesitte epitel hücrelerinin altında yer alan bazal zar ve bu hücrelerin dış uçlarındaki fırçamsı kenar görülmektedir.



Şekil 65-7 Gastrointestinal epitel hücrelerinin fırçamsı kenarı, fırçamsı kenarın hemen altında emilmiş pinositoz vezikülleri, mitokondriler ve endoplazmik retikulum görülmektedir. (Dr. William Lockwood'un izniyle).

distal bölüme doğru seyrekleşirler. Mukozada villusların bulunması emilim yüzeyini 10 kat daha artırır.

Villuslarda bulunan ince bağırsak epitel hücrelerinde bir *fırçamsı kenar* bulunur. Fırçamsı kenardan 0,1 mikrometre çapında ve 1 mikrometre boyunda 1000 kadar *mikrovillus* lümeneye doğru uzar. Şekil 65-7'de bu mikrovillusların elektron mikroskopik fotoğrafı görülmektedir. Bu yapı ince bağırsak içindeki materyelle karşılaşan yüzeyi 20 kat artırır.

Böylece, Kerckring kıvrımları, villuslar ve mikrovilluslar sayesinde mukozanın emilim yüzeyi 1000 kat artarak, tüm ince bağırsakta 250 metrekare veya daha fazla olmaktadır. Bu bir tenis kortunun yüzeyi kadardır.

Şekil 65-6A'da villusların boyuna kesitte genel organizasyonu gösterilerek, özellikle (1) sıvı ve erimiş maddelerin portal sisteme emilmesi için özel üstünlükler taşıyan biçimde düzenlenmiş damar sistemi ve (2) lenf damarlarına emildiği *merkezi lakteal* kanalla ilişkisi belirtilmiştir. Şekil 65-6B, bir villusun enine kesitini, Şekil 65-7'de, absorbe edilecek sıvı veziküllerini oluşturan, enterosit zarının içe doğru çökmesiyle oluşmuş çok sayıda *pinositik vezikül* görülmektedir. *Pinositoz* ile gerçekleşen emilim, toplam emilimin çok az bir kısmını oluşturmaktadır.

Ayrıca fırçamsı kenarın mikrovillusları içinde paralel uzayan birçok aktin filamentleri, mikrovillusları hareket ettirerek, sürekli olarak ince bağırsaktaki sıvının yeni bir bölümüyle karşılaşmasını sağlar.

İnce Bağırsakta Emilim

İnce bağırsaktan günde birkaç yüz gram karbonhidrat, 100 gr. ya da daha çok yağ, 50-100 gr. kadar amino asit, 50-100 gr. iyon ve 7-8 litre su emilir. Normal ince bağırsagın emilim *kapasitesi* bundan çok daha fazladır: Günde birkaç kilogram karbonhidrat, 500 gr. yağ, 500-700 gr. pro-

tein ve 20 litre ya da daha çok su emilebilir. *Kalın bağırsak*, çok az miktarda besin maddesi absorbe ettiği halde, su ve iyonların emilimine katkıda bulunur.

Suyun Ozmotik Emilimi

İzoozmotik Emilim. Su, ince bağırsak zarından tamamen *difüzyon* ile taşınır. Ayrıca bu difüzyon genel ozmoz yasalarına uygun olarak gelişir. Bu nedenle, kimus yeterince sulandığında, su ince bağırsak mukoza villuslarından kana ozmoz yoluyla emilir.

Diğer taraftan, su aksi yönde, plazmadan kimusa da geçebilir. Bu durum, özellikle mideden duodenuma hiperozmotik eriyikler geçtiği zaman görülür. Dakikalar içinde, ozmozla yeterli miktarda su geçerek kimusu plazma ile izoozmotik duruma getirir.

İyonların Emilimi

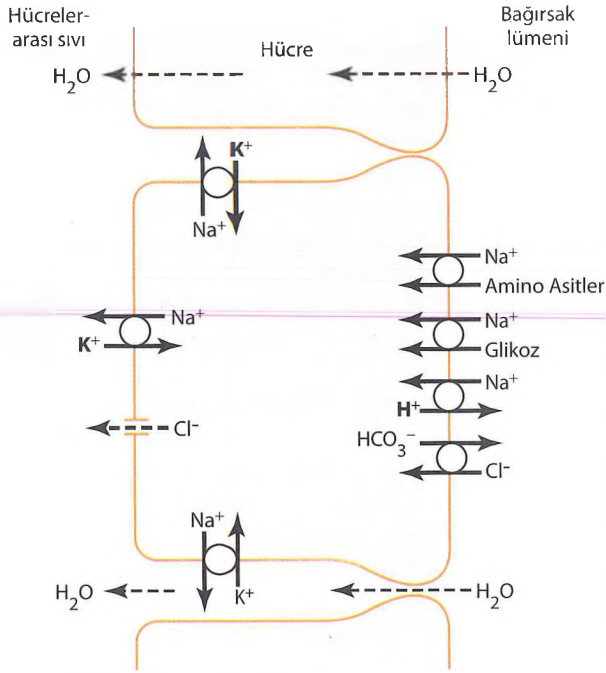
Bağırsak Zarından Sodyumun Aktif Taşınması. Günde 20-30 gram kadar sodyum ince bağırsak salgılarına sekrete edilmektedir. Ayrıca normalde kişi besinler ile günde 5-8 gram sodyum almaktadır. Böylece sodyumun feçesle kaybını önlemek için gastrointestinal sistemden günde 25-35 gram sodyum emilir. Bu miktar, vücutta bulunan tüm sodyumun yaklaşık yedide biri kadardır.

İnce bağırsak sıvısının vücut dışına büyük miktarda kaybedildiği ağır diyarelerde, birkaç saat içinde vücudun sodyum yedekleri ölümcül düzeye kadar inebilir. Halbuki normalde sodyum salgılandıktan sonra, sürekli emildiği için, feçesle günlük sodyum kaybı bağırsak sodyumunun yüzde 0,5'inden daha azdır. Daha sonraki tartışmalarda göreceğimiz gibi sodyum, şekerler ve amino asitlerin emiliminde de önemli rol oynar.

İntestinal sistemde sodyum emilimin temel mekanizması Şekil 65-8'de gösterilmiştir. Bu mekanizmanın ilkeleri de Bölüm 4'de tartışılmıştır. Bölüm 27'de açıklandığı gibi, aynı mekanizma sodyumun böbrek tübüllerinden ve safra kesesinden geriemiiliminde de geçerlidir.

Sodyumun emilimi, epitel hücreleri içinden, hücrelerin bazal ve yan çeperleri yoluyla hücrelerarası alana sodyumun aktif taşınmasıyla sağlanır. Bu aktif taşıma genel aktif taşıma yasalarına uymaktadır: Taşınma için enerji tüketimi gereklidir ve bu enerjinin tüketimi hücre zarındaki uygun adenozin trifosfataz (ATPaz) enzimleri ile katalize edilir (Bölüm 4'e bakınız). Sodyumun bir kısmı klorür iyonlarıyla beraber taşınır. Sodyumun, pozitif elektriksel yükleri negatif yüklü klorür iyonlarını da pasif olarak "sürükler".

Şekil 65-8'de görüldüğü gibi, hücre zarının bazolateral tarafından sodyumun aktif taşınması ile hücre içindeki sodyum konsantrasyonu oldukça alt bir düzeye düşer (yaklaşık 50 mEq/litre). Kimusta sodyum konsantrasyonu normal olarak 142 mEq/litre (yani yakla-



Şekil 65-8 Bağırsak epitelinden sodyum, klorür, glikoz ve amino asitlerin emilimi. Suyun osmotik emilimine yani suyun epitel zarından sodyumu "izlediğine" dikkat ediniz.

şık plazmadakine eşit) olduğu için, sodyum bu büyük elektrokimyasal fark doğrultusunda epitel hücrelerin fırçamsı kenarından hücrelerin sitoplazmalarına taşınır. Sodyum, ayrıca bazı özel taşıyıcı proteinlerle, fırçamsı kenar zarından birlikte de taşınır. Bu özel taşıyıcılar (1) sodyum-glikoz birlikte taşıyıcısı, (2) sodyum-amino asit birlikte taşıyıcısı ve (3) sodyum-hidrojen değiştiricisidir. Bölüm 27'de açıklandığı gibi, bu taşıyıcıların işleri böbrek tübülleriyle benzer ve daha da fazla miktarda sodyumun epitel hücreleri tarafından paraselüler aralığa taşınmasını sağlarlar. Bu taşıyıcılar, glikoz ve amino asitlerin sekonder aktif emilimini de sağlarlar; bunun için enerji kaynakları bazolateral zardaki aktif Na^+/K^+ ATPaz pompasıdır.

Suyun Ozmoz. Taşıma sürecinde bundan sonraki adım, paraselüler ve transselüler yollarla suyun ozmozudur. Bu, paraselüler alandaki artmış iyon konsantrasyonunun oluşturduğu osmotik farktan kaynaklanır. Ozmoz en çok, epitel hücrelerinin apikal kenarlarındaki sıkı bağlanmalar yoluyla olur (paraselüler yol), fakat bir miktar doğrudan hücreden geçiş de görülür (transselüler yol). Suyun osmotik geçişi paraselüler alanda sıvı hareketini doğurur ve en sonunda sıvı villusların dolaşım kanına katılır.

Aldosteron Sodyum Emilimini Büyük Oranda Artırır. Kişi dehidrate olduğu zaman, adrenal bezlerin korteksinden hemen her zaman büyük miktarda aldosteron salgılanır. Bu aldosteron, 1-3 saat içinde ince bağırsak epitel hücrelerinde sodyum emiliminin tüm yönleriyle ilgili enzim ve taşıma mekanizmalarını güçlendirir. Sodyum emiliminde artma, daha sonra klorür iyonları, su

ve diğer bazı maddelerin emiliminde sekonder artışlara sebep olur.

Aldosteronun bu etkisi özellikle kolonda önemlidir. Çünkü feçesle hemen hemen hiç sodyum klorür kaybına izin vermez ancak çok az su kaybına izin verir. İntestinal sistemdeki aldosteronun bu etkisi, kişi dehidrate olduğu zaman vücuttaki su ve tuzu korumaya çalışan aldosteronun böbrek tübülleriindeki etkisi ile aynıdır.

Klorür İyonlarının İnce Bağırsaktan Emilimi. İnce bağırsağın üst kısmında, klorür emilimi hızlıdır; başlıca pasif difüzyonla olmaktadır. Sodyum iyonlarının epitel yoluyla emilimi, kimusta elektronegatiflik, epitel hücreleri ile paraselüler alan arasında ise elektropozitiflik meydana getirir. Sonra klorür iyonları bu elektriksel fark boyunca sodyum iyonlarını "izlerler". Klorür ayrıca ileum ve kalın bağırsağın fırçamsı zarlarından, fırçamsı kenarlı zardaki bir klorürbikarbonat değişiricisi yoluyla da emilir, klorür hücreden hücrenin bazolateral zarındaki klorür kanalları yoluyla çıkar.

Bikarbonat İyonlarının Duodenum ve Jejunumda Emilimi. Sıklıkla, çok miktarda bikarbonat iyonunun, ince bağırsağın üst bölümünde emilimi gerekir; çünkü, hem pankreas salgısı hem de safra ile duodenuma çok fazla bikarbonat iyonu geçmektedir. Bikarbonat iyonları dolaylı yolla şu şekilde emilir: Sodyum iyonları emildiği zaman oldukça fazla miktarda hidrojen iyonu da, daha önce açıklandığı gibi, bir kısım sodyumla değişerek lümene salgılanır. Bu hidrojen iyonları daha sonra bikarbonatla birleşerek karbonik asit (H_2CO_3) oluştururlar. Bu da su ve karbondioksit oluşturmak üzere ayrışır. Su, kimusla birlikte bağırsak lümeninde kalır, fakat karbondioksit kolayca kana absorbe olarak ekspirasyonla akciğerlerden atılır. Böbrek tübülleriinde görülen mekanizma ile aynı olan bu işleme "bikarbonat iyonlarının aktif emilimi" denir.

İleum ve Kalın Bağırsakta Bikarbonat İyonlarının Salgısı-Klorür İyonlarının Eşzamanlı Emilimi

Kalın bağırsağın tüm yüzeyinde olduğu gibi, ileumdaki villusların yüzeyindeki epitel hücreleri, klorür iyonlarının emilimiyle değişmek üzere bikarbonat iyonlarını salgılamada özel bir yeteneğe sahiptir (Şekil 65-8'e bakınız). Kalın bağırsakta bakteriler tarafından oluşturulan asit ürünleri nötralize etmek için, bazik nitelikteki bikarbonat iyonları bu işlemle sağlanmış olur.

Bazı Diyare Tiplerinde Kalın Bağırsak Epitelinden Aşırı Klorür İyonu, Sodyum İyonu ve Su Salgılanması. Bağırsak epitel hücre kıvrımlarının alt kısımlarında, bağırsakların lümen tarafındaki yüzeylerini kaplayacak olan yeni epitel

hücrelerini oluşturmak üzere, devamlı bölünmeye uğrayan olgunlaşmamış epitel hücreleri vardır. Bu yeni hücreler henüz kriptaların içinde iken ince bağırsak lümenine sodyum klorür ve su salgılarlar. Bu salgı kriptaların dışındaki epitel hücreleri tarafından hemen geri emilir. Böylece, ince bağırsak lümeninde sindirilmiş maddelerin emilimi için sıvı sağlarlar.

Kolera ve diyare yapan bazı diğer bakterilerin toksinleri bu epitel kıvrımlarının salgısını o kadar fazla uyartır ki, sekresyon miktarı çok artar ve geri emilim sınırlı kalır. Böylece, sıklıkla, *diyare* ile 5-10 litrelik su ve tuz kaybına sebep olur. Hasta 1-5 gün içinde sadece bu sıvı kaybı nedeniyle ölür.

Aşırı sekresyon bir kolera toksini alt-biriminin hücre içine girişi ile başlar. Bu, çok sayıda klorür kanallarının açılmasına sebep olan bol miktarda cAMP oluşumunu uyarır. Bu kanallar, klorür iyonlarının, hücrenin içinden kriptalara hızlı bir şekilde akmasını sağlar. Bunun, bir sodyum pompasını aktive ettiğine inanılmaktadır. Son olarak, tüm bu aşırı miktardaki sodyum klorür, suyun kriptalara aşırı ozmozuna da neden olarak tuzla birlikte hızlı bir sıvı akışına yol açar. Başlangıçta tüm bu fazla sıvı bakteriyi alıp götürür ve hastalığın kontrolünde değerlidir. Ancak, vücudun aşırı dehidratasyonundan dolayı fazlası ölümcül olabilir. Çoğu durumlarda, kolera hastasının hayatı basitçe, kaybı karşılamak için fazla miktarlarda sodyum klorür solüsyonunun verilmesiyle kurtarılabilir.

Kalsiyum, Demir, Potasyum, Magnezyum ve Fosfatın Aktif Emilimi. *Kalsiyum iyonları* özellikle duodenumdan kana aktif olarak emilir. Bu emilim vücudun kalsiyum ihtiyacına göre duyarlı bir şekilde kontrol edilir. Kalsiyum emilimini kontrol eden önemli bir faktör, paratiroid bezlerinden salgılanan *paratiroid hormon* ve başka bir faktör de *D vitamini*dir. Paratiroid hormonu D vitamini aktive eder; aktive olmuş D vitamini de kalsiyum emilimini büyük ölçüde artırır. Bu etkiler Bölüm 79'da tartışılacaktır.

Demir iyonları da, ince bağırsaktan emilir. Demir emiliminin ilkeleri ve vücudun -özellikle hemoglobin yapımı için- gereksinimlerine göre emilimin düzenlenmesi Bölüm 32'de açıklanmıştır.

Potasyum, magnezyum, fosfat ve belki *diğer iyonlar* da aktif olarak mukozadan emilir. Genelde, tek değerli iyonlar çok miktarda ve kolay emilirler. Diğer taraftan, çift değerli iyonlar normalde çok az miktarda emilirler. Örneğin, kalsiyum iyonlarının en fazla emilimi normal sodyum emiliminin 1/50'si kadardır. Neyse ki, normalde vücut için ancak çok küçük miktarlarda çift değerli iyon gereklidir.

Besin Maddelerinin Emilimi

Karbonhidratlar Esas Olarak Monosakkarit Olarak Emilir

Karbonhidratların tümü monosakkaritler halinde emilir. Çok az miktarda disakkarit emilmekle birlikte, polisakka-

ritler hiç emilmezler. Emilmiş monosakkaritlerin büyük kısmı *glikozdur*. Glikoz, emilen karbonhidrat kalorisinin genellikle yüzde 80'inden fazlasını oluşturur. Bunun nedeni, glikozun karbonhidratlı besin maddelerimiz arasında en fazla bulunan nişastanın son sindirim ürünü olmasıdır. Emilen monosakkaritlerin diğer yüzde 20'si hemen hemen tamamen *galaktoz* ve *fruktoz*dan oluşmuştur. Galaktoz süttten kaynaklanır; fruktoz ise şeker kamışı monosakkaritlerinden biridir.

Monosakkaritlerin hemen hemen hepsi aktif taşınmayla emilir. Önce glikozun emilimini tartışalım.

Glikoz, Bir Sodyumla Birlikte-Taşıma Mekanizmasıyla Taşınır. Bağırsak zarında, sodyum taşınmasının yokluğu durumunda hemen hemen hiç glikoz emilemez. Bunun nedeni, glikozun sodyumun aktif taşınmasıyla birlikte taşınmasıdır (Şekil 65-8'e bakınız).

Bağırsak zarında sodyum taşınmasında iki aşama yer alır. Bunlardan ilki, sodyum iyonlarının, ince bağırsak epitel hücrelerinin bazolateral zarlarından kana aktif taşınmasıdır. Bu taşınma epitel hücresi içindeki sodyum miktarını azaltır. İkincisi, hücrelerin içinde sodyumun azalması, sodyumun ince bağırsak lümeninden *sekonder aktif taşıma* ile enterositlerin fırçası kenarından geçerek hücre içine geçmesine sebep olur. Bir sodyum iyonu, önce bir *taşıma proteini* ile birleşir. Fakat bu protein, sodyumu, glikoz gibi bazı uygun maddelerle birleşene kadar hücrenin iç kısmına taşımayacaktır. İnce bağırsaktaki glikoz eşzamanlı olarak aynı taşıma proteinine bağlanır sodyum ve glikoz hücre içine taşınır. Hücre içi sodyum konsantrasyonunun düşük olması, sodyumu aynı anda glikozla birlikte hücre içine "sürükler". Glikoz enterosit içinde iken diğer transport proteinleri ve enzimler, glikozun bazolateral zarı aşarak paraselüler alana doğru kolaylaştırılmış difüzyonuna oradan da kana geçişine neden olur.

Özet olarak, glikozun enterositlerden paraselüler alana hareketi için son gücü sağlayan, ince bağırsak epitel hücrelerinin bazolateral zarlarından sodyumun aktif taşınmasıdır.

Diğer Monosakkaritlerin Emilimi. Galaktoz da glikoz ile tümüyle aynı mekanizma ile taşınır. Diğer taraftan, fruktoz taşınması sodyumla birlikte taşıma mekanizmasıyla meydana gelmez. Bunun yerine fruktoz, ince bağırsak epiteli boyunca sodyum transportuyla eşleşmeksizin kolaylaştırılmış difüzyonla taşınır.

Fruktozun çoğu enterositlere girdiğinde bu hücrede fosforillenir; sonra glikoza çevrilir; bundan sonra kana karışmaya kadar katettiği yolu glikoz biçiminde geçer. Fruktoz sodyumla birlikte taşınmadığı için toplam taşıma hızı glikoz veya galaktozun ancak yarısı kadardır.

Proteinlerin Dipeptit, Tripeptit veya Amino asit Olarak Emilimi

Bu bölümde, daha önce açıklandığı gibi çoğu proteinler, sindirimden sonra dipeptit, tripeptit ve birkaç serbest amino asit şeklinde ince bağırsak epitel hücrelerinin lümen tarafındaki zarlarından emilirler. Bu taşıma için gereken enerjinin çoğu, glikozun sodyumla birlikte taşınması için kullanılan enerjiye benzer biçimde sağlanır. Yani peptit ya da amino asit moleküllerinin çoğu taşınmanın oluşabilmesi için, hücrenin mikrovillus zarlarına sodyum bağlanmasını da gerektiren özel bir taşıma proteini ile bağlanır. Sodyum iyonu, bağlanmadan sonra hücrenin iç kısmına doğru elektrokimyasal fark ile hareket eder ve amino asit ya da peptidi beraberinde çeker. Bu, *amino asit ve peptitlerin birlikte taşınması* (veya *sekonder aktif taşıma*) diye adlandırılır (Şekil 65-8'e bakınız). Birkaç amino asit bu sodyumla birlikte taşıma mekanizmasını gerektirmez. Bunun yerine, fruktozun kolaylaştırılmış difüzyonla taşındığı gibi, özel bir zar proteini ile taşınır.

İnce bağırsak epitel hücrelerinin lümen tarafındaki zarında amino asit veya peptit taşıyan en az beş protein tipi tanımlanmıştır. Taşıma proteinlerinin çokluğu farklı amino asit ve peptitlerin değişik bağlanma özellikleri nedeniyle gereklidir.

Yağların Emilimi

Bu bölümde, daha önce işaret edildiği gibi, yağlar monoglisit ve serbest yağ asitlerine sindirildikten sonra, bu sindirim son ürünleri, *safra asidi miçellerinin* merkezindeki lipid bölümünde erirler. Bu miçellerin çoğu, ancak 3-6 nanometre çapında ve dış yüzeyleri de elektriksel bakımdan yüklü olduğu için kimusta çözünmüş durumda bulunurlar. Monoglisit ve serbest yağ asitleri bu şekilde, ince bağırsak hücrelerinin fırçamsı kenarının mikrovilluslarının yüzeyine taşınırlar. Hareket eden, çalkalanan mikrovilluslar arasındaki boşluklara girerek hücre yüzeyi ile temas eden monoglisit ve yağ asitleri miçelin dışına difüze olarak derhal epitel zardan geçebilir; çünkü, olasılıkla bu lipidler de, miçellerde olduğu kadar hücre zarında da erirler. Geride kalan safra asidi miçelleri, tekrar kimusa dönerek monoglisit ve yağ asitlerini absorbe eder ve bunların epitel hücrelerine taşınmasına tekrar tekrar yardım ederler.

Böylece, miçeller yağ emilimi için oldukça önemli olan bir "taşıma" işlevi yürütmektedir. Bol miktarda safra asidi miçelleri bulunduğu zaman, yağların yaklaşık yüzde 97'si absorbe olur. Safra asidi miçelleri bulunmadığı zaman, normal olarak yağların ancak yüzde 40-50 kadarı emilir.

Yağ asitleri ve monoglisitler epitel hücrelerine girdikten sonra, düz endoplazmik retikulum tarafından tutularak yeniden trigliseritleri oluşturmak için kullanılırlar ve epitel hücresinin bazal tarafından *şilomikronlar* biçiminde serbestlerler; yukarı doğru taşınarak torasik lenf kanalı yoluyla kan dolaşımına katılırlar.

Yağ Asitlerinin Portal Kana Doğrudan Emilimi. Tereyağındaki gibi kısa ve orta zincirli yağ asitlerinin az bir kısmı trigliseritlere dönüşüp lenfatiklere emilmek

yerine, doğrudan emilerek portal kana geçerler. Kısa ve uzun zincirli yağ asitlerinin emilimindeki bu farkın nedeni, kısa zincirli yağ asitlerinin suda daha çok erir olmaları ve endoplazmik retikulumda tekrar trigliseritlere dönüşmemeleridir. Bu özellikler, kısa zincirli yağ asitlerinin ince bağırsak epitel hücrelerinden doğrudan ince bağırsak villuslarının kan kapillerlerine geçmelerini sağlar.

Kalın Bağırsakta Emilim: Dışkının Oluşumu

Günde, yaklaşık 1500 ml kadar kimus ileoçekal kapaktan kalın bağırsağa geçer. Bu kimustaki su ve elektrolitlerin çoğu kolonda emilerek, genellikle 100 ml'den daha az sıvı dışkıyla atılır. Ayrıca, iyonların hepsi geri emilerek, sadece yaklaşık 1-5 mEq sodyum ve klorür iyonu dışkıyla kaybedilir.

Kalın bağırsaktaki emilimin büyük kısmı kolonun proksimal yarısında gerçekleşir ve bu bölüme *emilim kolonu* adı verilir. Halbuki distal kolonun başlıca işlevi atılma için uygun zaman gelinceye kadar depolama ile ilgilidir ve bu nedenle *depo kolonu* adını alır.

Elektrolit ve Suyun Emilim ve Salgılanması. Kalın bağırsağın mukozası, ince bağırsak gibi aktif sodyum emilimi yapar ve sodyum emiliminden doğan elektriksel potansiyel de klorür emilimine yol açar. Kalın bağırsak epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar ince bağırsaktakinden çok daha sıktır. Bu yapı, iyonların bu sıkı bağlantılardan geriye difüzyonunu önleyerek kalın bağırsak mukozasının sodyum iyonlarını ince bağırsağa kıyasla çok daha tüme yakın absorbe etmesini sağlar. Yani daha büyük konsantrasyon farkına karşı emilim gerçekleşir. Bu, fazla miktarlarda aldosteron varsa özellikle doğrudur; çünkü aldosteron sodyum taşıma yeteneğini büyük oranda artırır.

Ayrıca, ince bağırsağın distal bölümü ile kalın bağırsak mukozasından *bikarbonat iyonları* salgılanır ve eşzamanlı olarak aynı miktarda klorür iyonları ile değişimli taşıma işlemi yardımıyla geri emilir. Bikarbonat kolondaki bakteriyel etkinliğin asit özellikli son ürünlerini nötralize etmeye yardım eder.

Sodyum ve klorür iyonlarının emilimi kalın bağırsak mukozasında ozmotik fark meydana getirerek, suyun da emilimine yol açar.

Kalın Bağırsağın En Fazla Emilim Kapasitesi. Kalın bağırsakta günde yaklaşık en çok 5-8 litrelik bir sıvı ve elektrolit emilebilir. İleoçekal kapak veya kalın bağırsak sekresyonu yoluyla, kalın bağırsağa giren toplam miktar bu miktarı aştığı zaman fazlalık dışkıda ortaya çıkarak diyare olur. Bu bölümde daha önce belirtildiği gibi, kolera veya diğer bakteriyel enfeksiyonların toksinleri sıklıkla

terminal ileumdaki kriptalar ve kalın bağırsaktan günde 10 litre veya daha fazla sıvı salgısına yol açarlar. Bu da ciddi ve bazen ölümcül diyareye neden olur.

Kolonda Bakteri Etkinliği. *Normalde de emilim yapan kolonda çok sayıda bakteri, özellikle kolon basilleri bulunur.* Bunlar az miktarda selüloz sindirebilirler; bu yolla günde vücuda az da olsa kalori sağlarlar. İnsanda önemli olmamakla beraber, otla beslenen hayvanlara bu enerji çok gereklidir.

Bakteri etkinliği sonucu oluşan öteki maddeler K vitamini, B₁₂ vitamini, tiyamin, riboflavin ve çeşitli gazlar, kalın bağırsakta *gaz oluşumuna* katkı sağlayan, özellikle karbon-dioksit, hidrojen gazı ve metandır. Bakterilerin oluşturduğu K vitamini ayrı bir önem taşır; çünkü, günlük olarak besinlerle alınan vitamin normal kan pıhtılaşmasının sağlanabilmesi için yetersiz kalmaktadır.

Dışkının Bileşimi. Normal olarak dışkının dörtte üçü su ve dörtte biri *katı maddeden* oluşur. Katı maddeler arasında yaklaşık yüzde 30 *ölü bakteri*, yüzde 10-20 yağ, yüzde 10-20 *inorganik madde*, yüzde 2-3 *protein* ve yüzde 30 kadar da besinlerden gelen *sindirilmemiş kaba maddeler* bulunur. Ayrıca sindirim sıvılarında safra pigmenti gibi kuru içerik ve dökülmüş epitel hücreleri de vardır. Bilirübinden gelen *sterkobilin* ve *ürobilin* dışkının kahverengi olmasına yol açar. Kokusu ise temel olarak bakteri etkinliği ile oluşan ürünlere bağlıdır. Bu, kolondaki bakteri florası ve yenilen besinlerin tipine bağlı olarak kişiden kişiye değişir. Temel kokulu ürünler *indol*, *skatol*, *merkaptanlar* ve *hidrojensülfid*den oluşur.

Kaynaklar

- Barrett KE: New ways of thinking about (and teaching about) intestinal epithelial function, *Adv Physiol Educ* 32:25, 2008.
- Barrett KE, Keely SJ: Chloride secretion by the intestinal epithelium: molecular basis and regulatory aspects, *Annu Rev Physiol* 62:535, 2000.
- Black DD: Development and physiological regulation of intestinal lipid absorption. I. Development of intestinal lipid absorption: cellular events in chylomicron assembly and secretion, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 293:G519, 2007.

- Bröer S: Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia, *Physiol Rev* 88:249, 2008.
- Bröer S: Apical transporters for neutral amino acids: physiology and pathophysiology, *Physiology (Bethesda)* 23:95, 2008.
- Bronner F: Recent developments in intestinal calcium absorption, *Nutr Rev* 67:109, 2009.
- Daniel H: Molecular and integrative physiology of intestinal peptide transport, *Annu Rev Physiol* 66:361, 2004.
- Field M: Intestinal ion transport and the pathophysiology of diarrhea, *J Clin Invest* 111:931, 2003.
- Hui DY, Labonté ED, Howles PN: Development and physiological regulation of intestinal lipid absorption. III. Intestinal transporters and cholesterol absorption, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 294:G839, 2008.
- Iqbal J, Hussain MM: Intestinal lipid absorption, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 296:E1183, 2009.
- Kullak-Ublick GA, Stieger B, Meier PJ: Enterohepatic bile salt transporters in normal physiology and liver disease, *Gastroenterology* 126:322, 2004.
- Kunzelmann K, Mall M: Electrolyte transport in the mammalian colon: mechanisms and implications for disease, *Physiol Rev* 82:245, 2002.
- Leturque A, Brot-Laroche E, Le Gall M: GLUT2 mutations, translocation, and receptor function in diet sugar managing, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 296:E985, 2009.
- Mansbach CM 2nd, Gorelick F: Development and physiological regulation of intestinal lipid absorption. II. Dietary lipid absorption, complex lipid synthesis, and the intracellular packaging and secretion of chylomicrons, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 293:G645, 2007.
- Pacha J: Development of intestinal transport function in mammals, *Physiol Rev* 80:1633, 2000.
- Rothman S, Liebow C, Isenman L: Conservation of digestive enzymes, *Physiol Rev* 82:1, 2002.
- Schulzke JD, Ploeger S, Amasheh M, et al: Epithelial tight junctions in intestinal inflammation, *Ann N Y Acad Sci* 1165:294, 2009.
- Stevens CE, Hume ID: Contributions of microbes in vertebrate gastrointestinal tract to production and conservation of nutrients, *Physiol Rev* 78:393, 1998.
- West AR, Oates PS: Mechanisms of heme iron absorption: current questions and controversies, *World J Gastroenterol* 14:4101, 2008.
- Williams KJ: Molecular processes that handle—and mishandle—dietary lipids, *J Clin Invest* 118:3247, 2008.
- Zachos NC, Kovbasnjuk O, Donowitz M: Regulation of intestinal electro-neutral sodium absorption and the brush border Na⁺/H⁺ exchanger by intracellular calcium, *Ann N Y Acad Sci* 1165:240, 2009.

Sindirim Hastalıklarının Fizyolojisi



özel yeri veya önemi olan bazı tipik gastrointestinal işlev bozukluklarını tartışmaktır.

Gastrointestinal hastalıkların etkili tedavisi için gastrointestinal fizyoloji hakkında temel bilgiye sahip olmak gereklidir. Bu nedenle, bu bölümün amacı fizyolojide

nal sfinkterin "karşılıklı gevşemesini" sağlayan sinyali iletme yeteneğini kaybetmiştir.

Akalazya ağırlaştıkça yutulmuş yiyecekleri normalde birkaç saniyede mideye boşaltan özofagus bu işi birkaç saatte başaramayabilir. Aylar ve yıllar geçtikçe özofagus çok fazla genişleyerek çoğu zaman bir litre kadar yiyeceği içinde taşıyabilecek hal almaya başlar. Uzun süren özofagus birikimi sırasında enfeksiyon nedeniyle mide içeriği kokuşmaya başlar. Enfeksiyon özofagus mukozasının ülserleşmesine de neden olur. Bu bazen şiddetli retrosternal ağrıya veya delinmeye ve ölüme yol açabilir. Yutturulan özel bir özofagus tüpünün ucundaki balon şişirilerek özofagusun alt ucunun gerilerek genişletilmesiyle hastaya önemli ölçüde yarar sağlanabilmektedir. Antispazmodik ilaçlar (düz kasları gevşeten ilaçlar) da yararlı olabilmektedir.

Yutma Bozuklukları ve Özofagus Hastalıkları

Yutma Mekanizmasının Felç Olması. 5., 9. veya 10. sinir harabiyeti yutma işlevinin önemli bir bölümünde felce neden olabilir. Ayrıca *poliyomiyelit* ve *ensefalit* gibi bazı hastalıklar beyin sapındaki yutma merkezinde oluşturdukları hasar ile yutmaya engel olabilirler. Bunlardan başka, *muskuler distrofide* olduğu gibi yutma kaslarının felci veya *miyastenia gravis* veya *botulismusda* olduğu gibi nöromusküler ileti bozukluğu da yutmanın normal işleyişine engel olabilir.

Yutma işlevinin tümünde veya bir bölümünde felç olduğunda şu anormallikler görülebilir: (1) Yutma işleminin tam olarak ortadan kalkmasıyla yutma yapılamaz, (2) glottisin kapanmasındaki yetersizlik sonucu yiyecekler özofagus yerine akciğerlere geçebilir ve (3) burnun arka deliklerini kapatan yumuşak damak ve uvula yetersizliği nedeniyle yiyecekler buruna kaçabilir.

Yutma felcinin en ağır örneği, derin anestezi altındaki hastalarda ortaya çıkar. Ameliyat masasında hastalarda sıklıkla büyük miktarlardaki mide içeriği farinkse geçer. Anesteziik madde, yutma işlemini felç ettiği için, hastalar bu içeriği tekrar yutmak yerine, trakealarına doğru emerler. Sonuçta, bu hastalar bazen kusmuklarıyla boğularak ölürlər.

Akalazya ve Megaözofagus. *Akalazya*, yutma sırasında alt özofagus sfinkterinin gevşeyememesi nedeniyle ortaya çıkan bir durumdur. Bunun sonucu, yiyeceklerin özofagustan mideye geçmesi aksar. Patolojik incelemeler özofagusun alt üçte ikilik bölümündeki miyenterik sinir ağında hasar olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, alt özofagus kasları spastik olarak kasılı durumda kalır ve miyenterik pleksus, yutma sırasında yiyecekler bu bölgeye ulaşınca gastrointesti-

Midenin Hastalıkları

Gastrit-Mide Mukozasının İnflamasyonu. Özellikle erişkinlerin ileri yaşlarında olmak üzere tüm toplumda hafif ve orta ağırlıkta gastrit oldukça sıktır.

Gastritte inflamasyon yüzeysel olduğundan çok zararlı değildir. Ancak, mide mukozasının derinlerine geçebilir ve uzun süren olguların çoğunda mide mukozasının hemen hemen tümüyle atrofisine neden olabilir. Daha seyrek olarak midenin kendi salgıladığı pepsinin mide mukozasını ülserler oluşturacak şekilde aşındırması sonucu gastrit akut ve ağır seyirli olabilir.

Yapılan araştırmalara göre, gastritlerin çoğu kronik bakteriyel enfeksiyon sonucu oluşmaktadır. Çoğu zaman yoğun antibiyotik tedavisi ile başarılı şekilde tedavi edilebilmektedir.

Dahası da, ağızdan alınan bazı iritan maddeler koruyucu mide mukoza engeline, mukus bezlerine ve gastrik hücreler arasındaki sıkı epitel bağlantılarına zarar vererek ağır akut veya kronik gastritlere yol açmaktadır. Alkol ve aspirin bu hasarı, en sık yapan iki maddedir.

Mide Bariyeri ve Gastritte Bu Bariyerin Yıkılması. Normalde mideden doğrudan kana besin emilimi çok azdır. Emilimin yavaş olması aslında mide mukozasının kendine has iki özelliğinden kaynaklanmaktadır: (1) Mide mukozasının hücre salgısı, koyu ve yapışkan mukus salgılayan oldukça dayanıklı mukusla örtülüdür ve (2) birbirine komşu epitel

hücreleri arasında sıkı bağlantılar vardır. Bu ikisine eklenen diğer emilim engellerinin hepsine birden “mide engeli” adı verilir.

Mide engeli difüzyona yeterince dirençlidir. Öyle ki, mide suyunda plazmadaki derişiminden yaklaşık 100.000 kat fazla derişimde bulunan H^+ , nadiren mukus tabakasını difüzyonla geçip epitel yüzeyine ulaşabilir. Gastritte bu bariyerin geçirgenliği çok artar. Hidrojen iyonları mide epiteline difüze olur, daha fazla hasar yapacak şekilde kısır döngü oluşturarak ilerleyici biçimde mide mukoza hasarı ve atrofisine yol açar. Buna ek olarak, mukozayı peptik sindirim enzimlerine duyarlı hale getirir ve bu da sıklıkla *mide ülseri* ile sonuçlanır.

Mide Sekresyon Kaybı Kronik Gastrite ve Mide Atofisine Yol Açır. Kronik gastritli birçok insanda mide bezlerinin sindirici salgı yapma aktivitesi çok azalacak veya yok olacak şekilde mukoza giderek atrofiye uğrar. Bazı insanların mide mukozasına karşı otoimmünite geliştirdiklerine de inanılmaktadır. Bu durum da mide atrofisine yol açmaktadır. Gastrik atrofi sonunda mide salgısının kaybı, *aklorhidriye* ve bazen de *pernisiyöz anemiye* yol açar.

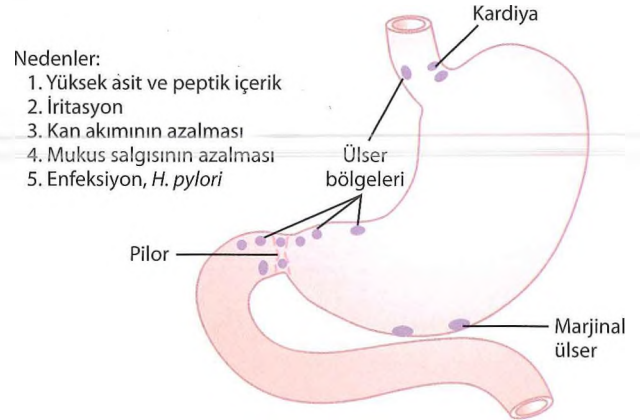
Aklorhidri (ve Hipoklorhidri). Aklorhidri midenin hidroklorik asit salgısının yetersiz olması anlamına gelir. En yüksek uyarıdan sonra mide salgısının pH'sı hala 6,5'un altında inemiyorsa aklorhidri tanısı konulur. Hipoklorhidri, asit salgısının azalması demektir. Asit salgılanmadığı zaman genellikle pepsin de salgılanamaz. Salgılanasa bile, pepsin aktivasyonu için asit ortam gerektiğinden, asit yokluğu pepsinin işlevini engeller.

Mide Atofisi Pernisiyöz Anemiye Sebep Olabilir. Aklorhidri ve gastrik atrofiye, pernisiyöz aneminin eşlik etmesi sık karşılaşılan bir durumdur. Normal mide salgısında *intrinsek faktör* denilen bir glikoprotein vardır ve hidroklorik asidi salgılayan aynı pariyetal hücreler tarafından salgılanır. İleumdan B_{12} vitamininin yeterli miktarda emilimi için intrinsek faktör bulunması gerekmektedir. İntrensek faktör midede B_{12} vitamini ile bağlanarak gastrointestinal sistemin diğer bölümlerine geçtiğinde onu sindirilerek parçalanmaktan korur. Daha sonra intrinsek faktör $-B_{12}$ kompleksi terminal ileuma ulaştığında, intrinsek faktör ileumda epitel yüzeyindeki reseptörlere bağlanır. Bu şekilde B_{12} vitamininin emilimi mümkün olabilir.

İntrensek faktör eksikliğinde, B_{12} vitamininin ancak 1/50'si emilebilmektedir. Bu yüzden yiyeceklerden yeterli miktarda B_{12} vitamini sağlanamaz. Sonuçta kemik iliğinde eritrositler yeterince olgunlaşamaz ve *pernisiyöz anemi* oluşur. Pernisiyöz anemi Bölüm 32'de daha geniş şekilde tartışılmıştır.

Peptik Ülser

Peptik ülser, mide ya da bağırsak mukozasında, temel olarak mide sıvısının veya üst ince bağırsak salgısının sindirim işlevi sonucu haraplanmış bir alanıdır. Şekil 66-1 peptik ülserin en sık oluştuğu gastrointestinal bölgeleri göstermektedir. Ülserlerin sıklıkla yerleştikleri bölgelerin, duodenumun ilk birkaç santimetresi içinde olduğu görülmektedir. Ayrıca, peptik ülserler sıklıkla mide antrumunun küçük kurvaturu boyunca ve daha ender olarak da mide suyunun sıklıkla geriye kaçtığı özofagus alt ucunda oluşurlar. Gastrojejunostomi gibi,



Şekil 66-1 Peptik ülser. *H. pylori*, *Helicobacter pylori*.

mide ile bağırsağın bazı bölümleri arasında cerrahi geçiş sağlandığında, buralarda *marjinal (sınırda) ülser* denilen peptik ülserler de sıklıkla görülmektedir.

Peptik Ülserin Ana Nedeni. Peptik ülser sıklıkla, mide sıvısı salgı oranı ile (1) gastroduodenal mukoza engeli ve (2) duodenal sıvılar tarafından mide asidinin nötralizasyonu ile sağlanan korumanın derecesi arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanmaktadır. Normal olarak mide sıvısıyla karşılaşan tüm bölgelerin mukus bezleri tarafından desteklendiği hatırlanmalıdır. Bu bezler alt özofagusun bileşik mukus bezleri ile başlar; midayı örten mukus hücreleri, gastrik bezlerde boyun mukus hücreleri ve temel olarak mukus salgılayan derin pilor bezleriyle devam eder; duodenumun üst kısımlarında oldukça alkalen sıvı salgılayan duodenumun Brunner bezleri ile son bulur.

Mukozanın mukusla korunmasına ek olarak, duodenum ince bağırsak salgısının alkalen olmasıyla da korunmaktadır. Mide sıvısında bulunan hidroklorik asidi nötralize eden ve büyük miktarda sodyum bikarbonat içeren pankreas salgısı özellikle önem taşır. Çünkü bu özelliğiyle pepsini inaktif ederek mukozanın sindirimini önlemektedir. Ayrıca (1) duodenum duvarının ilk birkaç santimetresindeki büyük Brunner bezlerinin salgılarında ve (2) karaciğerden gelen safrada bol miktarda bikarbonat iyonu bulunmaktadır.

Sonuçta, mide suyunun nötralizasyonunu sağlamak için iki geribildirim kontrol mekanizması işler.

1. Duodenuma aşırı miktarda asit girdiğinde, sinirsel ve hormonal yollar refleks mekanizma ile mide salgılama işlevini ve peristaltizmini baskılar. Böylece midenin boşalma hızı geciktirilir.
2. Asidin ince bağırsaklarda bulunması ince bağırsak mukozasından sekretini serbestletir. Sekretin yüksek konsantrasyonda sodyum bikarbonat içeren pankreas sıvısının hızlı salgısını sağlamak üzere kan yoluyla pankreasa ulaşır. Bu şekilde asit nötralizasyonu için daha fazla sodyum bikarbonat elde edilir.

Böylece bir peptik ülser iki şekilde oluşabilir: (1) Asit ve pepsinin mide mukozasından aşırı salgılanması ve (2) gastroduodenal mukoza bariyerinin asit-pepsin kompleksinin sindirici gücüne karşı koyma yeteneğinin azalması.

İnsanda Peptik Ülserin Özgül Nedenleri

Helicobacter Pylori ile Bakteriye! Enfeksiyon Mide Mukoza Engelini Yıkarak ve Mide Asit Salgısını Artırır. Peptik ülserli hastaların en azından %75'inde, mide mukozasının son ve duodenum mukozasının başlangıç bölümünde kronik bir enfeksiyon olduğu bulunmuştur, enfeksiyonun en sık nedeni *Helicobacter pylori* bakterisidir. Bu enfeksiyon başladığı zaman, antibakteriyel tedavi ile yok edilmedikçe hayat boyu sürer. Bakteriler hem fiziksel yetenekleri hem de engeli eriten amonyum salarak mukozaya engelini geçer, mukozaya içine girerler ve hidroklorik asit sekresyonunu uyarırlar. Sonuçta, midenin güçlü asidik sindirim sıvıları, mukozaya altındaki epitele penetre olur ve epitel hücrelerini sindirir ve kelimenin gerçek anlamı ile gastrointestinal duvarı sindirerek peptik ülsera yol açar.

Ülserleşmenin Diğer Nedenleri. Duodenum başlangıç bölümlerinde peptik ülseri bulunan birçok insanda, mide asit salgısı hızı, normalden daha fazladır ve zaman zaman normalin iki katı kadar olur. Bu artan salgılamaya bir ölçüde bakteriyel enfeksiyondan kaynaklanabilir; ancak insanlarda ve hayvanlarda yapılan çalışmalar, mide sıvılarının salgısındaki artışın, nedeni ne olursa olsun (örneğin psikik bozukluklar) peptik ülsera neden olabileceğini göstermektedir.

Ülsera zemin hazırlayan diğer faktörler şunlardır: (1) *sigara içimi*, midenin salgı yapan bezlerinin sinirsel uyulmasını artırdığı için, (2) *alkol*, mukozaya engelini yıkması nedeniyle (3) *aspirin* ve diğer non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar, mukozaya engelini tahrip ettikleri için.

Peptik Ülserin Tedavisi. Peptik ülserasyonların çoğunda enfeksiyon temelini oluşturduğundan saptanmasından sonra tedavi anlayışı önemli ölçüde değişmiştir. İlk bildirilere göre, peptik ülserli tüm olgular iki yöntemle etkili bir şekilde tedavi edilebilmektedir: (1) Enfeksiyon yapan bakterilerin öldürülmesi amacıyla diğer ajanlarla birlikte *antibiyotiklerin* kullanılması, (2) asit salgılanmasını baskılayan ilaçların, özellikle gastrik bezlerin histamin reseptörleri üzerinde histaminin uyarıcı etkisini bloke eden bir antihistaminik olan *ranitidin*'in verilmesi, mide salgısını bu yolla %70-80 oranında azaltmaktadır.

Geçmişte, peptik ülser tedavisinde kullanılan bu yöntemler geliştirilmeden önce, midenin yaklaşık olarak beşte dördünün çıkarılması gerekiyor ve bu şekilde mide asidi ve peptik sıvıların miktarı hastaların çoğunun tedavi edilmesi için yeterli olacak düzeye kadar düşürülüyordu. Diğer tedavi yöntemi, mide salgı bezlerinin parasempatik uyarımını sağlayan iki vagus sinirinin kesilmesi idi. Bu yöntem hemen hemen tüm asit ve pepsin salgılanmasını geçici olarak durduruyordu ve çoğunlukla girişimden sonraki bir hafta içinde ülseri veya ülserleri tedavi etmekteydi. Bununla birlikte, aylar sonra bazal sekresyon eski düzeyine yaklaşır ve birçok hastada ülser de yinelenirdi.

Tedaviyi etkileyen yeni fizyolojik girişimlerin mükemmel sonuçlar verdiği oldukça belirgindir. Buna rağmen, bazı durumlarda hastanın durumu o kadar ağırdır ki -örneğin ülserden aşırı miktarda ani kanama olması gibi- bunlarda cerrahi girişimler yapılması zorunlu olur.

İnce Bağırsak Hastalıkları**İnce Bağırsakta Besinlerin Anormal Sindirimi - Pankreas Yetmezliği**

Sindirim bozukluğunun önemli nedenlerinden biri, pankreas sıvısının ince bağırsağa boşalmasındaki yetmezliktir.

Pankreas salgı eksikliği (1) *pankreatitte* (daha sonra tartışılacak) (2) *pankreas kanalı* papilla Vateri'de bir safra taşı ile tıkanığında, veya (3) kötü huylu bir tümör nedeniyle *pankreas başının çıkarıldığı* hallerde görülmektedir.

Pankreas sıvı eksikliği, tripsin, kimotripsin, karboksipolipeptidaz, pankreatik amilaz, pankreatik lipaz ve diğer birkaç sindirim enzimlerinin eksikliği anlamına gelmektedir. Bu enzimler olmadığında, ince bağırsaklara ulaşan yağların yüzde 60 kadarı ile protein ve karbohidratların da üçte birinden yarısına kadar yükselen miktarları emilmeden feçesle dışarı atılır. Sonuçta, alınan besinlerin büyük bir bölümü beslenme için kullanılamaz ve bol miktarda, yağlı dışkı çıkarılır.

Pankreatit- pankreas inflamasyonu. Pankreatit, akut veya kronik pankreatit şeklinde görülebilir.

Pankreatitin en sık nedeni *aşırı alkol kullanımıdır*. İkinci en sık neden ise *safrataşı ile papilla Vateri'nin tıkanmasıdır*. Her ikisi birlikte tüm nedenlerin yüzde 90'ından sorumludur. Bir safra taşı papilla Vateri'yi tıkanığında pankreasın ana salgı kanalını ve aynı zamanda ana safra kanalını da tıkanmaktadır. Sonuçta, pankreas enzimleri pankreas kanallarında ve asinüslerde tutulurlar. Olay devam ettikçe, tripsin inhibitörlerinin üstesinden gelecek kadar fazla düzeyde tripsinojen birikir ve küçük miktarda tripsinojen aktive olarak tripsin haline geçer. Bu, birkez ortaya çıktığında tripsin daha çok miktarda tripsinojeni ve bunun yanında kimotripsinojeni ve karboksipeptidazı da aktive ederek pankreas kanalları ve asinüslerdeki proteolitik enzimlerin hemen tümünün aktivasyonuna neden olan bir kısır döngüyü başlatır. Bu enzimler hızla pankreasın büyük bir bölümünü sindirerek bazen tam ve kalıcı bir şekilde pankreas sindirim enzimi salgılamaya yeteneğini ortadan kaldırır.

İnce Bağırsak Mukozasında Emilim Bozukluğuyla Oluşan Malabsorbsiyon -Şupru

Ender durumlarda, yiyecekler iyi sindirilseler bile, besin maddeleri ince bağırsaktan yeterli düzeyde emilemeyebilir. Bazı hastalıklar mukozadan absorpsiyonun azalmasına neden olabilirler. Bunlar çoğu zaman "şupru" genel başlığı altında sınıflandırılmaktadır. İnce bağırsağın büyük bölümü çıkarıldığında da malabsorbsiyon görülebilir.

Nontropikal Şupru. *İdiyopatik şupru*, *çölyak hastalığı* (çocuklarda) ve *gluten enteropatisi* diye birçok isim verilen bir tip şupru, özellikle buğday ve çavdar olmak üzere, tahılda bulunan *glutenin* toksik etkisinden kaynaklanır. Bazı insanlar bu tür etkiye duyarlıdır. Bu kişilerde glutenin doğrudan doğruya bağırsaktaki enterositlere karşı yıkıcı etkisi vardır ya da hastalık immünolojik veya alerjik reaksiyon sonucu oluşmaktadır. Hastalığın hafif şekillerinde, villuslar üzerindeki enterositlerin mikrovillusları emilim yüzeyini yarıya indirecek kadar azalmıştır. Daha ağır şekillerde villuslar körelmiş ve ortadan kalkmış, böylece bağırsağın emilim alanı daha da azalmıştır. Bu hastalıkta, özellikle çocuklarda, diyetten buğday ve çavdar ununun çıkartılmasıyla birkaç hafta içinde tam bir iyileşme görülür.

Tropikal Şupru. *Tropikal şupru* adı verilen farklı bir şupru tipi tropikal bölgelerde görülmektedir ve çoğu zaman antibakteriyel ajanlarla tedavi edilmektedir. Neden olarak özel bir bakteri bulunamamış olmasına rağmen, belirlenemeyen enfeksiyon ajanlarıyla ince bağırsak mukozasında oluşan inflamasyondan kaynaklandığına inanılmaktadır.

Şupruda Malabsorbsiyon. Şuprunun erken dönemlerinde diğer sindirim ürünlerinin emilimine oranla yağların emilimi daha fazla bozulmuştur. Dışkıda bulunan yağ, sindirilmemiş nötral yağdan ziyade hemen hemen tümüyle yağ asidi tuzları şeklindedir. Bu da sorunun sindirim sorunu değil bir emilim sorunu olduğunu göstermektedir. Şuprunun bu döneminde durum, çoğu zaman bilinmeyen bir nedene bağlı olarak dışkıda yağ fazlalığı anlamına gelen *steatore* olarak adlandırılır.

Daha ağır şupru olgularında yağların yanı sıra proteinler, karbonhidratlar, kalsiyum, K vitamini, folik asit ve B₁₂ vitamini gibi diğer birçok gerekli maddelerin de emilimi önemli ölçüde bozulmuştur. Sonuçta kişide (1) ağır beslenme yetersizliği, çoğu zaman önemli boyutlarda kilo kayıpları, (2) osteomalazi (kalsiyum eksikliğine bağlı kemik demineralizasyonu), (3) K vitamini eksikliğine bağlı pıhtılaşma bozukluğu ve (4) folik asit ve B₁₂ vitamini emiliminin azalmasına bağlı pernisiyöz anemi tipinde makrositik anemi görülür.

Kalın Bağırsak Bozuklukları

Kabızlık

Kabızlık, dışkının *kalın bağırsaklarda yavaş ilerlemesi demektir*. Sıvı emilimi için bol zaman olduğundan kabızlıkta dışkı çoğu zaman bol miktarda ve serttir. Bağırsak içeriğinin ilerlemesine engel olan tümör, bağırsağı sıkıştıran yapışıklıklar, ülser gibi herhangi bir bağırsak patolojisi kabızlığa neden olabilir. Kabızlığın sık karşılaşılan işlevsel nedeni, yaşam boyunca normal defekasyon reflekslerinin baskılanmasıyla gelişmiş olan düzensiz dışkılama alışkanlığıdır.

Bebekler nadiren kabız olur ama, yaşamlarının ilk yıllarındaki eğitimlerin bir bölümü dışkılamanın kontrolünü, dışkılama reflekslerini baskılamasını öğrenmelerini gerektirmektedir. Bu kontrol, doğal dışkılama refleksinin baskılanmasıyla gerçekleşmektedir. Klinik deneyimler, kişinin dışkılama refleksi uyandığında dışkılama yapmaması halinde veya kişi doğal bağırsak işlevleri yerine gereğinden fazla laksatif kullandığında bir zaman sonra reflekslerin ilerleyici biçimde güç kaybettiğini ve kolonun *atonik* hale geldiğini göstermektedir. Bu yüzden gastrokolik ve gastroduodenal reflekslerin kalın bağırsakta kütle hareketlerini uyardıkları sabahları kahvaltı sonrası dönemde dışkılama alışkanlığı kazanılırsa, yaşamın kalan kısmında kabızlık oluşması büyük ölçüde önlenabilmektedir.

Kabızlık sigmoid kolonun kısa bir segmentinin spazmından da kaynaklanabilir. Tekrar hatırlamalıdır ki normalde kolonda hareket çok zayıftır, bu yüzden hafif dereceli bir spazm bile çoğunlukla ağır kabızlıkların nedeni olabilir. Kabızlığın günlerce sürmesi ve spastik sigmoid kolonun arkasında aşırı miktarda dışkı birikmesinden sonra ortaya çıkan aşırı miktarda kolon salgısı çoğu zaman bir gün veya daha uzun süren diyareye neden olmaktadır. Bundan sonra tekrarlayan kabızlık-ışhal dönemleri ile döngü tekrar başlar.

Megakolon (Hirschsprung hastalığı). Bazı durumlarda dışkılama ancak haftada bir veya daha uzun zamanda bir olacak kadar ağır kabızlık ile karşılaşılabılır. Bu durum kolon çapının 8-10 cm.ye ulaşacak kadar genişlemesine neden olarak aşırı miktardaki dışkı materyalinin kolon içinde birikmesine yol açar. Bu durum *megakolon* veya *Hirschsprung hastalığı* olarak adlandırılmaktadır.

Megakolonun en sık belirlenen nedeni, bir *sigmoid kolon segmentindeki miyenterik pleksusta gangliyon hücreleri yokluğu* veya eksikliğidir. Sonuçta kalın bağırsağın bu bölümünde ne dışkılama refleksleri ne de güçlü peristaltik hareketler oluşmamaktadır. Sigmoid kolonun bu kısmı küçülmüş ve spastik halde iken, proksimalinde dışkı birikerek çıkan, transvers ve inen kolonlarda megakolona neden olur.

İshal

Dışkı materyalinin kalın bağırsak boyunca hızlı ilerlemesi sonucu diyare ortaya çıkar. Diyarenin önemli fizyolojik sonuçları ve ishal nedenleri aşağıdadır.

Enterit- Sindirim Kanalının İnflamasyonu. Enterit bağırsak kanalında virus veya bakterilerin neden olduğu enfeksiyon demektir. Sık karşılaşılan basit *enfeksiyona bağlı ishal* en fazla tüm kolon ve ileumun distal bölümünde kendini gösterir. Enfeksiyonun olduğu yerlerde mukoza oldukça irite bir halde olup, salgı önemli ölçüde artmıştır. Ayrıca, bağırsak duvarının hareketleri de genellikle çok artmıştır. Sonuç olarak, enfeksiyon ajanının bağırsaktan yıkanarak anüs yolu ile atılması için sıvı sağlanır ve beraberindeki güçlü itici hareketler bu sıvının ilerlemesini sağlar. Bu, bağırsak kanalını haraplamaya yol açacak bir enfeksiyondan kurtaran önemli bir mekanizmadır.

Koleranın (ve zaman zaman bazı patojen kolon basilleri gibi bakterilerin) neden olduğu diyarenin özel önemi vardır. Bölüm 65'de anlatıldığı gibi, kolera toksini distal ileum ve kolondaki Lieberkühn kriptalarından aşırı miktarda sıvı ve elektrolit salgılanmasını doğrudan doğruya uyarır. Bu miktar günde 10-12 litre olabilir ve kolon genelde günde en fazla 6-8 litre kadar geriemebilir. Böylece, bir gün veya daha fazla süren sıvı ve elektrolit kaybı ölümle sonuçlanabilecek kadar düşkünlük yaratabilir.

Bu nedenle, tedavinin en önemli fizyolojik temeli hastaya intravenöz serum fizyolojik ve glikoz solüsyonları vererek kaybedildiği kadar hızla sıvı ve elektrolitlerin yerine konulmasıdır. Antibiyotik kullanımı eşliğinde bu tür uygun bir tedavi ile hemen hemen hiçbir kolera hastası ölmezken, tedavi görmeyenlerin %50 kadarı ölür.

Psikojenik İshal. Sınav zamanında veya bir askerin çatışma öncesi gelişen sinirsel gerilim dönemlerinde ishalere oldukça sık rastlanır. *Psikojenik* emosyonel ishal olarak adlandırılan bu ishal tipi distal kolonda (1) hareket artışını ve (2) mukus salgısını önemli ölçüde artıran parasempatik sinir sisteminin aşırı uyarımından kaynaklanmaktadır. Birbirine eklenen bu iki etki aşırı ishale neden olabilmektedir.

Ülseratif Kolit. Ülseratif kolit, kalın bağırsak duvarlarının büyük bölümünde inflamasyon ve ülserlerin bulunduğu bir hastalıktır. Ülserli kolonun motilitesi çoğu zaman o kadar artmıştır ki, normalde günde 10-30 dakika süren *kütle hareketleri* neredeyse her zaman mevcuttur. Ayrıca kolon salgısı da oldukça artmıştır. Sonuçta hastada tekrarlayan ishale yol açan bağırsak hareketleri görülür.

Ülseratif kolitin nedeni bilinmemektedir. Bazı klinisyenler alerjik veya immün haraplamaya ile oluştuğuna inanmaktadır. Ancak kronik bakteriyel enfeksiyondan kaynaklanıp kaynaklanmadığı da henüz aydınlatılmamıştır. Nedeni ne

olursa olsun, ülseratif kolite karşı güçlü bir kalıtsal yatkınlık vardır. Hastalık çok ilerlediğinde, ince bağırsağın içeriğinin kolon devre dışı bırakılarak dışarıya boşalmasına olanak sağlayan ileostomi uygulanmadıkça, iyileşme çok enderdir. Bu tedaviye rağmen ülserler iyileşmediğinde tek çözüm tüm kolonun çıkarılmasıdır.

Omurilik Yaralanmalarında Defekasyonun

Felci

Bölüm 63'den hatırlanacağı gibi, normal olarak dışkılama rektumda dışkının birikimiyle başlatılır. Omurilik aracılı *defekasyon refleksi*, rektumdan omuriliğin konus medullarisine, oradan da inen kolon, sigmoid, rektum ve anüse uyarıların geçişine neden olur.

Omurilik yaralanması konus medullaris ve beyin arasındaki seviyede olduğu zaman, dışkılamanın istemli bölümü engellenirken omurilik aracılı temel dışkılama refleksi hala sağlamdır. Bununla birlikte üst omurilik yaralanması olan bir bireyde dışkılamaya istemli yardımın ortadan kalkması -ki bu abdominal basınç artışının kaybı ve anal sfinkterin istemli gevşememesi şeklindedir- sıklıkla dışkılama güçlüğü yaratır. Omurilik dışkılama refleksi hala oluşabildiği için bu refleksi uyuracak küçük bir lavman genellikle sabah kahvaltından hemen sonra yapılır ve uygun dışkılama sağlanır. Bu yol ile omurilik yaralanması olan konus medullaris tahrip olmamış insanlar her gün bağırsak hareketlerinin kontrolünü gerçekleştirebilirler.

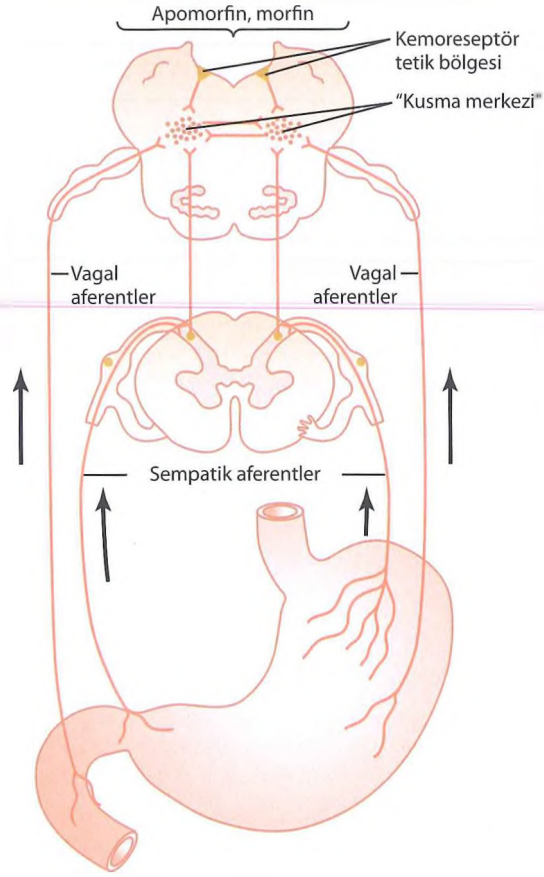
Gastrointestinal Kanalın Genel Bozuklukları

Kusma

Kusma, gastrointestinal kanalın üst bölümünde herhangi bir alanın aşırı irite edilmesi, gerilmesi veya aşırı uyarılabilir hale geldiği durumlarda üst gastrointestinal kanalın içeriğinden kurtulma yöntemidir. Özellikle, duodenumun aşırı gerginliği veya iritasyonu kusma için güçlü bir uyarıcı oluşturmaktadır.

Duysal kusma sinyalleri frinks, özofagus, mide ve ince bağırsakların üst bölümünden kaynaklanır. Şekil 66-2'de gösterildiği gibi uyarılar vagal ve sempatik aferent yollarla medullada, vagusun dorsal motor çekirdeği hizasında, traktus solitarius yanındaki iki taraflı kusma merkezine iletilir. Daha sonra buradan kusmanın gerçekleştirilmesi için gerekli otomatik *motor uyarılar* kusma merkezinden 5., 7., 9., 10. ve 12. kafa çiftleri aracılığı ile üst gastrointestinal kanala, vagal ve sempatik sinirlerle alt gastrointestinal kanala ve omurilik sinirleri aracılığı ile diyaframa ve karın kaslarına iletilirler.

Antiperistaltizm, Kusmaya Hazırlık. Kusmadan önce, aşırı gastrointestinal iritasyon veya gerginliğin başlangıç dönemlerinde, antiperistaltizm başlar. Antiperistaltizm, sindirim kanalında aşağı doğru değil, yukarı doğru peristaltizmdir. Antiperistaltik hareketlenme gastrointestinal sistemin ileuma kadar giden alt bölümlerinden başlayabilir. Bu antiperistaltik dalgalar bağırsaklarda yukarıya doğru 2-3 cm/sn. hızla ilerler ve bu işlem 3-5 dakika içinde tüm bağırsak içeriğinin büyük bir bölümünü duodenum ve mide içine sürükler. Sonra, gastrointestinal kanalın bu bölümleri, özellikle duode-



Şekil 66-2 "Kusma merkezi"nin sinirsel bağlantıları. Kusma merkezi olarak adlandırılan bölge, sadece çok sayıda duysal, motor nöronları ve medulla ve ponsun retiküler formasyon bölgesindeki kontrol çekirdeklerini değil, bunların omurilikteki uzantılarını da içerir.

num aşırı gerginliğe uğrar ve kusma işlemini başlatan uyarıcı faktör haline gelir.

Kusmanın başlangıcında, duodenum ve midede güçlü intrinsik kasılmalar olurken özofagus alt sfinkterinde kısmen gevşeme olur ve kusmuğun özofagus içinde ilerlemesini sağlar. Bundan sonra, bir sonraki paragrafta açıklandığı gibi karın kaslarının katıldığı özel kusma işlemi başlar ve kusmuk dışarıya atılır.

Kusma işlemi. Kusma merkezi yeterince uyarılıp kusma işlemi başladığında ilk gözlenen olaylar (1) derin nefes alma, (2) üst özofagus sfinkterini çekerek açmak üzere larinks ve hiyoid kemiğin yükselmesi, (3) kusmuğun akciğere kaçmasını önlemek için glottisin kapanması, ve (4) burnun arka deliklerinin kapatılması için yumuşak damağın yükselmesidir. Bunları takiben, diyafram güçlü bir kasılmayla aşağı doğru inerken aynı anda tüm karın duvarı kasları kasılır. Bu işlem midneyi diyafram ile karın duvarı kasları arasında sıkıştırarak mide içi basıncını yükseltir. Son olarak, mide içeriğinin özofagus yoluyla yukarı atılmasını kolaylaştırmak için, alt özofagus sfinkteri tümüyle gevşer.

Böylece kusma işlemi, mide içeriğinin dışarı atılması için, aynı anda, karın kaslarının sıkıştırması ile özofagus alt sfinkterinin ani açılması sonucu ortaya çıkar.

Medullada "Kemoreseptör Tetikleme Bölgesi" Araç Tutması veya İlaçlarla Kusmanın Başlatılması. Gastrointestinal kanalı doğrudan irite eden uyarıların yanı sıra, beyin belli bölgelerinden kaynaklanan sinirsel uyarılar da kusmayı uyabilir. Özellikle dördüncü ventrikül tabanında iki taraflı yerleşik küçük bir bölge, *kusma için kemoreseptör tetikleme bölgesidir*. Bu bölgenin elektriksel uyarılması sonucu kusma başlatılabilir. Daha da önemlisi, apomorfin, morfin ve bazı dijital türevlerinin verilmesi, bu kemoreseptör tetikleme bölgesini doğrudan uyararak kusmayı başlatabilir. Bu bölgenin tahrip edilmesi bu tip kusmayı önlediği halde, gastrointestinal kanaldaki irite edici uyarılara bağlı kusmanın önüne geçemez.

Ayrıca, bilindiği gibi vücudun hareket yönünün ve hızının hızlı değişimi bazı kişilerde kusmaya neden olur. Bunun oluşum mekanizması şöyledir: Hareket iç kulak vestibül labirentlerindeki reseptörleri uyarır ve uyarılar buradan beyin sapı yoluyla *serebellumun vestibül çekirdeklerine* taşınır, buradan da *kemoreseptör tetikleme bölgesine* ve son olarak da kusmaya yol açmak üzere *kusma merkezine* aktarılırlar.

Bulantı

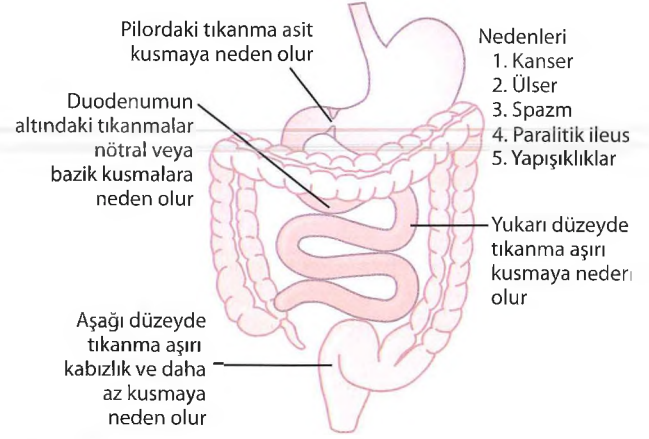
Herkes bulantı hissini yaşamıştır ve çoğu zaman kusmanın habercisi olduğunu bilir. Bulantı, medullada kusma merkezinin bir kısmının veya çok yakın ilişkisi olan bir bölgenin bilinçaltı uyarılmasının bilinçli olarak tanımlanmasına karşılık gelir. Bulantı, (1) gastrointestinal kanaldan gelen irite edici uyarılardan (2) araç tutması ile ilgili daha alt beyin merkezlerinden kaynaklanan uyarılardan veya (3) kusmayı başlatacak serebral korteks uyarılarından kaynaklanabilir. Bazen bulantı hissini öncelik etmediği kusmalar da olmaktadır. Bu da kusma merkezinin sadece bazı bölgelerinin bulantı hissi ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Sindirim Kanalı Tıkanması

Şekil 66-3'te gösterildiği gibi sindirim kanalı herhangi bir noktada tıkanabilir. Tıkanmanın bazı genel nedenleri şunlardır: (1) *kanser*, (2) *ülserden kaynaklanan fibrotik daralmalar veya periton yapışıklıkları*, (3) *bağırsağın bir segmentinin spazmı* veya (4) *felci*.

Tıkanma sonucu ortaya çıkan bozukluklar, tıkanmış olan bölüme bağlıdır. Çoğu zaman peptik ülserin fibrotik daralması sonucu ortaya çıkan tıkanma pilorda olursa, inatçı bir şekilde mide içeriği ve salgısı kusma ile atılır. Bu durum beslenmeyi engeller ve vücuttan aşırı miktarda hidrojen iyonu kaybına da yol açarak, değişik derecelerde *tüm vücutta metabolik alkalozla* sonuçlanabilir.

Tıkanma mideden daha ileride ise, ince bağırsaktaki antiperistaltik dalgalar ile ince bağırsak sıvısının mideye boşalmasına neden olur ve bunlar mide salgısı ile birlikte kusma ile çıkarılır. Bu durumda kişi büyük ölçüde su ve elektrolit kaybederek, ileri derecede dehidrate olur. Ancak mide sıvılarındaki asit ve bağırsak sıvılarındaki baz kayıpları yaklaşık olarak eşit olduğundan asit-baz dengesi çok az değişir.



Şekil 66-3 Gastrointestinal kanalın farklı bölümlerinde tıkanmalar.

Tıkanma kalın bağırsağın sonuna yakın bir yerde ise, dışkı bir hafta ya da daha uzun süre kolonda birikir. Hastada yoğun bir kabızlık hissi bulunur; ancak tıkanmanın ilk aşamasında kusma şiddetli değildir. Kalın bağırsak tümüyle dolunca ve ince bağırsaktan kolona daha fazla içeriğin geçme olanağı kalmayınca kusma ciddi bir hal almaya başlar. Kalın bağırsaktaki tıkanmanın devam etmesi, bağırsak yırtılmasına veya aşırı kusma nedeniyle dehidratasyona ve dolaşım şokuna neden olur.

Sindirim Kanalı Gaz; "Flatus"

Flatus olarak adlandırılan gaz, sindirim kanalına üç kaynaktan katılır. Bunlar: (1) yutulan hava, (2) sindirim kanalı bakterilerinin etkileri sonucu oluşan gaz ve (3) kandan sindirim kanalına difüze olan gazdır. Midedeki gazın çoğunluğu yutulan havadan kaynaklanan azot ve oksijenin bir karışımıdır. Normal kişilerde bu gazların büyük bir bölümü geçirme ile atılır. Normalde ince bağırsakta çok az miktarda gaz bulunur ve bu gazın büyük kısmı mideden bağırsaklara geçen havadan oluşur.

Kalın bağırsakta gazın büyük bir bölümü, özellikle karbondioksit, metan ve hidrojen, bakterilerin işlevlerinden kaynaklanmaktadır. Bunlarla birlikte yutulan havadan gelen oksijenle uygun oranda karışmış olan metan ve hidrojen, bazen gerçek anlamda patlayıcı, yanıcı bir karışım oluşturmaktadır. Bu durumda sigmoidoskopi sırasında elektrokoter kullanılması, ender de olsa patlamalara neden olmaktadır.

Bazı besinlerin anüs yoluyla daha fazla gaz çıkarılmasına neden olduğu bilinmektedir. Bunlar arasında fasulye, lahana, soğan, karnıbahar, mısır, sirke gibi bazı iritan yiyecekler sayılabilir. Bunlar arasında bir kısmı, özellikle karbohidratların emilmemiş fermente tipleri, gaz üreten bakteriler için uygun bir ortam oluşturmurlar. Örneğin, fasulye kolona geçerek kolon bakterileri için mükemmel bir besin olan sindirilemeyen bir şeker içerir. Ancak bazen de aşırı gaz çıkarma, kalın bağırsağın aşırı iritasyonundan kaynaklanmakta ve bu iritasyonlar gazın absorbe olmadan hızlı peristaltik hareketle dışarı çıkmasına neden olmaktadır.

Kalın bağırsağa giren veya oluşan gaz miktarı günde ortalama 7-10 litre kadardır. Halbuki anüs yolu ile dışarı atılan gaz miktarı genellikle sadece 0,6 litre kadardır. Geri kalanı bağırsak mukozası yoluyla kana emilir ve akciğerler yoluyla atılır.

Kaynaklar

- Andoh A, Yagi Y, Shioya M, et al: Mucosal cytokine network in inflammatory bowel disease, *World J Gastroenterol* 14:5154, 2008.
- Binder HJ: Mechanisms of diarrhea in inflammatory bowel diseases, *Ann N Y Acad Sci* 1165:285, 2009.
- Bjarnason I, Takeuchi K: Intestinal permeability in the pathogenesis of NSAID-induced enteropathy, *J Gastroenterol* 44(Suppl 19):23, 2009.
- Blaser MJ, Atherton JC: *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease, *J Clin Invest* 113:321, 2004.
- Casanova JL, Abel L: Revisiting Crohn's disease as a primary immunodeficiency of macrophages, *J Exp Med* 206:1839, 2009.
- Cover TL, Blaser MJ: *Helicobacter pylori* in health and disease, *Gastroenterology* 136:1863, 2009.
- Elson CO: Genes, microbes, and T cells—new therapeutic targets in Crohn's disease, *N Engl J Med* 346:614, 2002.
- Fox JG, Wang TC: Inflammation, atrophy, and gastric cancer, *J Clin Invest* 117:60, 2007.
- Hunt KA, van Heel DA: Recent advances in coeliac disease genetics, *Gut* 58:473, 2009.
- Kahrilas PJ: Clinical practice. Gastroesophageal reflux disease, *N Engl J Med* 359:1700, 2008.
- Korzenik JR, Podolsky DK: Evolving knowledge and therapy of inflammatory bowel disease, *Nat Rev Drug Discov* 5:197, 2006.
- Kozuch PL, Hanauer SB: Treatment of inflammatory bowel disease: a review of medical therapy, *World J Gastroenterol* 14:354, 2008.
- Kunzelmann K, Mall M: Electrolyte transport in the mammalian colon: mechanisms and implications for disease, *Physiol Rev* 82:245, 2002.
- Laine L, Takeuchi K, Tarnawski A: Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside, *Gastroenterology* 135:41, 2008.
- Laroux FS, Pavlick KP, Wolf RE, Grisham MB: Dysregulation of intestinal mucosal immunity: implications in inflammatory bowel disease, *News Physiol Sci* 16:272, 2001.
- McMahon BP, Jobe BA, Pandolfino JE, Gregersen H: Do we really understand the role of the oesophagogastric junction in disease? *World J Gastroenterol* 15:144, 2009.
- Podolsky DK: Inflammatory bowel disease, *N Engl J Med* 347:417, 2002.
- Schulzke JD, Ploeger S, Amasheh M, et al: Epithelial tight junctions in intestinal inflammation, *Ann N Y Acad Sci* 1165:294, 2009.
- Singh S, Graff LA, Bernstein CN: Do NSAIDs, antibiotics, infections, or stress trigger flares in IBD? *Am J Gastroenterol* 104:1298, 2009.
- Suerbaum S, Michetti P: *Helicobacter pylori* infection, *N Engl J Med* 347(15):1175, 2002.
- Tonsi AF, Bacchion M, Crippa S, et al: Acute pancreatitis at the beginning of the 21st century: the state of the art, *World J Gastroenterol* 15:2945, 2009.
- Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G: Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs, *N Engl J Med* 340(24):1888, 1999.
- Xavier RJ, Podolsky DK: Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease, *Nature* 448:427, 2007.

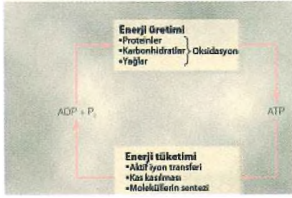
XIII

ÜNİTE

Metabolizma ve Vücut Sıcaklığının Düzenlenmesi

67. Karbonhidrat Metabolizması ve Adenozin Trifosfat Yapımı
68. Lipit Metabolizması
69. Protein Metabolizması
70. Bir Organ Olarak Karaciğer
71. Diyetteki Dengeler; Beslenmenin Düzenlenmesi; Şişmanlık ve Açlık; Vitaminler ve Mineraller
72. Enerji Vericiler ve Metabolizma Hızı
73. Vücut Sıcaklığının Düzenlenmesi ve Ateş

Karbonhidrat Metabolizması ve Adenozin Trifosfat Yapımı



Bundan sonraki birkaç bölüm vücut metabolizması ve hücrenin yaşamını sürdürmesini mümkün kılan kimyasal süreçlerle ilgilidir. Bu kitabın amacı birçok değişik hücrel reaksiyondaki kimyasal

detayları sunmak değildir, çünkü bu biyokimyanın öğretileri içinde yer alır. Bu bölümün yazılmasındaki amaç (1) hücredeki temel kimyasal süreçleri gözden geçirmek ve (2) bu süreçlerin fizyolojik etkilerini, özellikle tüm vücut homeostazına uygunluk bakımından değerlendirmektir.

Besinlerdeki Enerjinin Serbestlenmesi ve "Serbest Enerji" Kavramı

Hücrelerdeki kimyasal reaksiyonların birçoğunda hücrenin çeşitli fizyolojik sistemlerinde var olan besin maddelerinden enerji elde edilmesi hedeflenmektedir. Örneğin, kas aktivitesi, bezler tarafından oluşturulan salgılar, sinir ve kas liflerindeki zar potansiyelinin korunması, hücrelerin çeşitli maddeleri sentezlemesi, sindirim kanalından besin emilimi ve birçok başka işlev için enerji gerekir.

Eşlenmiş Reaksiyonlar. Karbonhidrat, yağ ve proteinler gibi enerji veren bütün besinler hücre içinde okside edilebilir ve bu süreçte büyük miktarda enerji salınır. Aynı besinler saf oksijenle hücre dışında da gerçek bir ateşle yanabilir ve büyük miktarda enerji açığa çıkabilir; fakat bu durumda tümü ısıya dönüşen hızlı bir enerji serbestlenmesi oluşmaktadır. Hücrelerdeki fizyolojik süreçler için gerekli olan ise ısı değil, işlevinde mekanik harekete neden olacak, salgı bezlerinde çözünmüş maddeleri yoğunlaştıracak ve diğer hücrelerin işlevlerini etkileyecek enerjidir. Bu enerjiyi temin etmek için kimyasal reaksiyonlar, fizyolojik işlevlerden sorumlu sistemler ile "eşlenmelidir". Bu bölümde ve takip eden birkaç bölümde bazı özellikleri açıklanan bu eşlenmeler, özel hücrel enzimler ve enerji transfer sistemleri tarafından oluşturulur.

"Serbest Enerji." Bir besinin tam oksidasyonu ile serbestlenen enerji miktarı *besin oksidasyonunun serbest enerjisi* olarak tanımlanır ve genel olarak ΔG sembolü ile gösterilir. Serbest enerji genellikle maddenin her bir molüne karşılık gelen kalori olarak ifade edilir. Örneğin, 1 mol (180 gram) glikozun tamamının oksidasyonu sonucunda açığa çıkan serbest enerjinin miktarı 686.000 kJ'dir.

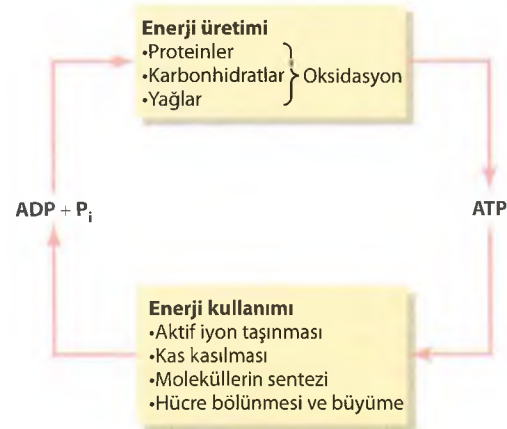
Adenozin Trifosfat Vücuttaki "Enerji Birimi"dir

Adenozin trifosfat (ATP) vücuttaki enerjinin kullanımı ile enerji üretim işlevleri arasında temel bağlantıyı sağlar (Şekil 67-1). Bu nedenle, ATP vücudun enerji değeri ölçüsü olarak tanımlanır; tekrar tekrar kazanılır ve harcanır.

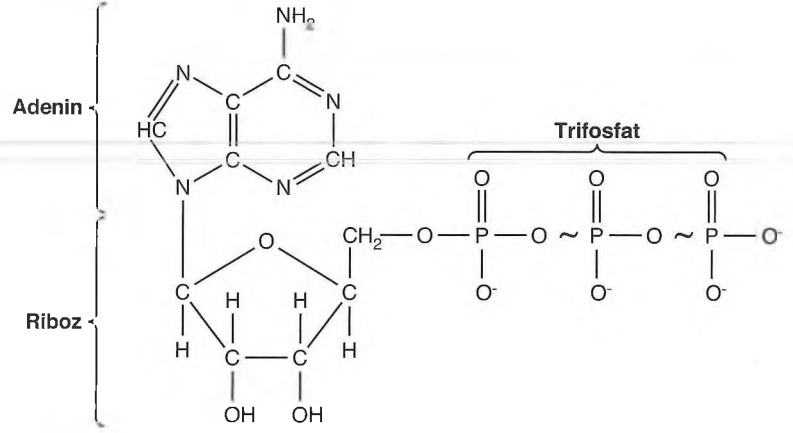
Karbonhidrat, yağ ve proteinlerin oksidasyonundan elde edilen enerji, adenozin difosfat (ADP) nükleotidinin vücuttaki çeşitli reaksiyonlarda tüketilecek olan ATP'ye dönüşümünde kullanılır. Bu ATP (1) moleküllerin hücre zarı boyunca aktif taşınması; (2) kasların kasılması ve mekanik işin yapılması; (3) vücutta hormonların, hücre zarının ve diğer birçok temel molekülün oluşumunu sağlayan değişik reaksiyonlar; (4) sinir uyarılarının iletimi; (5) hücre bölünmesi, hücrenin gelişimi; (6) yaşamın sürdürülmesi ve çoğalma için gerekli olan birçok farklı fizyolojik işlev için gereklidir.

ATP, tüm hücrelerde bulunan, değişme eğilimi yüksek bir kimyasal bileşiktir. ATP Şekil 67-2'de görüldüğü gibi adenin, riboz ve üç fosfat kökünün birleşiminden meydana gelir. Son iki fosfat kökü, molekülün geri kalan kısmına, ~ sembolüyle gösterilen yüksek enerjili bağlar ile bağlıdır.

Yüksek enerjili bağların her birinin serbest enerji miktarı, standart koşullarda her bir mol ATP için yaklaşık 7300 kalori, vücuttaki sıcaklık ve reaktan konsantrasyonunun oluşturduğu vücut şartlarında ise yaklaşık 12.000 kalori kadardır.



Şekil 67-1 Vücutta enerji üretim ve tüketim sistemleri arasında esas birleştirici olarak adenozin trifosfat (ATP). ADP, adenozin difosfat; P_i, inorganik fosfat.

Şekil 67-2 Adenozin trifosfatın (ATP) kimyasal yapısı.

Böylece, vücutta son iki fosfat kökünün her birinin ayrıldığı durumda yaklaşık 12.000 kalori enerji serbestler. ATP'den bir fosfat kökünün kaybindan sonra, bileşik ADP şekline dönüşür ve ikinci fosfat kökünün kaybindan sonra *adenozin monofosfat* (AMP) haline dönüşür. ATP, ADP ve AMP arasındaki dönüşümler aşağıda gösterilmektedir:



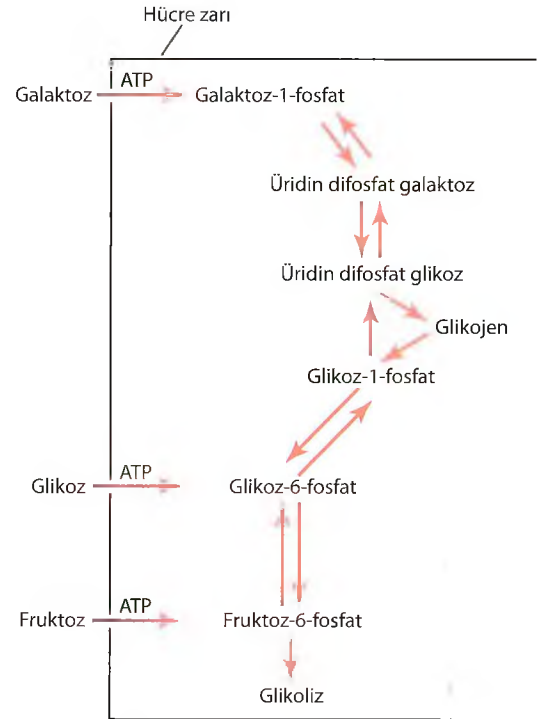
ATP, tüm hücrelerin nükleoplazma ve sitoplazmalarındaki her yerde bulunur ve esas olarak, işleyiş için enerji gerektiren tüm fizyolojik mekanizmalar enerjiyi ATP'den elde eder (ya da benzer bir diğer yüksek enerjili bileşik de guanozin monofosfat [GTP]'tir). Sırasıyla anlatmak gerekirse, hücredeki besinler yavaş yavaş okside olur; salınan enerji yeni ATP oluşumunda kullanılır ve böylece ATP daima hazır bir şekilde tutulmuş olur. Tüm bu enerji aktarımları, eşlenmiş reaksiyonlar yoluyla oluşur.

Bu bölümün amacı, hücrede bulunan karbonhidratlardaki enerjinin ATP oluşturmak için nasıl kullanılabildiğini açıklamaktır. Normalde, vücutta bulunan tüm karbonhidratların yüzde 90 ya da daha fazlası bu amaç için kullanılır.

Glikozun Karbonhidrat Metabolizmasındaki Merkezi Rolü

Bölüm 65'te açıklandığı gibi sindirim kanalında karbonhidrat sindiriminin son ürünleri hemen hemen tamamıyla glikoz, galaktoz ve fruktozdur; bunların da yaklaşık yüzde 80'ini glikoz oluşturmaktadır. Bağırsak kanalından emilim sonrasında fruktozun çoğu, galaktozun ise hemen hemen tamamı karaciğerde hızla glikoza dönüşür. Böylece dolaşım kanında çok az miktarda fruktoz ve galaktoz bulunur. *Bu şekilde, glikoz hemen hemen tüm karbonhidratlar için, doku hücrelerine geçişte son ortak yolu oluşturmaktadır.*

Karaciğer hücrelerinde, Şekil 67-3'de gösterildiği gibi, monosakkaridler (glikoz, fruktoz ve galaktoz) arasındaki dönüşümü sağlayan uygun enzimler bulunur. Bundan başka, reaksiyonların dinamiği, karaciğer monosakkaridleri kana yeniden serbestlendiğinde, son ürünün hemen tamamıyla glikoz olması şeklinde gelişir. Bu durumun nedeni karaciğer hücrelerinin büyük miktarda *glikoz fosfat* içermesidir.

**Şekil 67-3** Önemli üç monosakkaridin (glikoz, fruktoz ve galaktoz) karaciğer hücrelerinde birbirine dönüşümü.

Böylece glikoz-6-fosfat, glikoz ve fosfata dönüşebilir ve glikoz karaciğer hücre zarından kana geri taşınabilir.

Genel olarak, dolaşım kanındaki monosakkaridlerin yüzde 95'inden daha fazlasının son dönüşüm ürünün glikoz olduğu bir kez daha vurgulanmalıdır.

Hücre Zarında Glikoz Taşınması

Glikoz vücut dokularındaki hücrelerde kullanılmadan önce, dokulardaki hücrelerin zarları arasından hücre sitoplazmasına taşınmalıdır. Fakat, glikoz *hücre zarı porlarından kolayca difüze olamaz*; çünkü kolayca difüze olabilecek parçacıkların molekül ağırlığı en fazla yaklaşık 100 olup, glikozun molekül ağırlığı 180'dir. Glikoz ancak *kolaylaştırılmış difüzyon* mekanizması aracılığı ile makul derecede bir serbestlikle hücrenin içine geçer. Bu tip taşınmanın ilkeleri Bölüm 4'te tartışılmıştır. Temel olarak, şu şekilde belirtilebilir: Hücre zarının lipid matriksini enine kat eden protein yapıdaki büyük taşı-

yıcı moleküller glikoz ile bağlanabilir. Glikoz taşıyıcıya bağlanmış şekilde zarın bir tarafından diğer tarafına taşınır ve sonra serbestlenir. Böylece glikoz konsantrasyonu zarın bir tarafında diğer tarafından daha büyükse, konsantrasyonun yüksek olduğu kısımdan düşük olduğu kısma daha fazla glikoz geçişi olacaktır.

Birçok dokunun hücre zarlarındaki glikoz geçişi, gastrointestinal zar ya da böbrek tübül epiteli boyunca oluşan glikoz geçişinden oldukça farklıdır. Bu iki durumda, glikoz *aktif sodyum-glikoz birlikte taşınma* mekanizması ile taşınır ki bu durumda sodyumun aktif taşınması, glikozun *konsantrasyon farkına karşı* emilimi için enerji sağlamış olur. Bu sodyum-glikoz birlikte taşınma mekanizması, sadece glikozun aktif emilimine özel uyum sağlayan bazı özel epitel hücrelerinde işler. Diğer hücre zarlarında, glikoz yüksek konsantrasyondan düşük konsantrasyona doğru *kolaylaştırılmış difüzyonla* zardaki özel *glikoz taşıyıcı proteinler* tarafından taşınır. Hücre zarından taşınmada *kolaylaştırılmış difüzyon* hakkındaki detaylı bilgi Bölüm 4'te yer almaktadır.

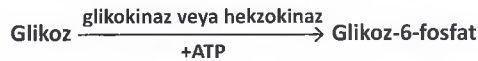
İnsülin Glikozun Kolaylaştırılmış Difüzyonunu Artırır

Diğer bazı monosakkaridlere ek olarak, glikoz taşınma hızı insülin ile büyük oranda artırılır. Pankreas tarafından büyük miktarda insülin salgılandığı zaman birçok hücreye glikoz taşınma hızı, insülinin hiç salgılanmadığı duruma göre, 10 kat, hatta daha da fazla artar. Bunun tersine, insülin yokluğunda vücuttaki birçok hücrenin (karaciğer ve beyin hücreleri hariç) içine difüze olabilen glikoz miktarı, enerji metabolizması için normalde gerekli olan glikoz miktarından oldukça azdır.

Birçok hücre tarafından karbonhidratların kullanımı, gerçekte insülinin pankreastan salgılanma hızı ile kontrol edilir. İnsülinin işlevleri ve karbonhidrat metabolizmasını kontrol görevi Bölüm 78'de ayrıntılı olarak tartışılmıştır.

Glikozun Fosforilasyonu

Glikoz hücrenin içine hızla girdikten sonra, bir fosfat kökü ile aşağıdaki şekilde bir reaksiyon oluşturur:



Bu fosforilasyon karaciğerde ağırlıklı olarak *glukokinaz* enzimi tarafından ve diğer birçok dokuda *heksokinaz* enzimi tarafından kolaylaştırılır. Glikozun fosforilasyonu karaciğer, böbrek epitel hücreleri, böbrek tübül epiteli hücreleri ve bağırsak epitel hücreleri dışında hemen tamamen geri dönüşümsüzdür. Bu bahsedilen hücrelerde ise diğer bir enzim olan *glikoz fosfataz* vardır ve bu enzim aktif hale geldiği zaman reaksiyonu tersine çevirebilir. Vücuttaki birçok dokuda fosforilasyon, glikozun hücre içinde tutulmasına yardım eder. Çünkü özellikle karaciğer gibi, fosfataza sahip olan özgül hücreler dışındaki diğer hücrelerde glikoz fosfata hemen bağlandığından, geriye hücreden dışarı difüze olmayacaktır.

Glikojen Karaciğer ve Kasta Depolanır

Glikoz hücre içine emildikten sonra, hücreye hızla enerji serbestlenmesinde kullanılır ya da *glikojen* olarak büyük glikoz polimerleri şeklinde depolanır.

Vücuttaki tüm hücrelerin en azından bir miktar glikojen depolama yeteneği vardır; fakat bazı hücreler çok miktarda depolayabilir. Özellikle *karaciğer hücreleri* ağırlıklarının %5-8'i kadar, *kas hücreleri* ağırlıklarının %1-3'ü kadar glikojen depolayabilir. Glikojen molekülleri hemen herhangi bir molekül ağırlığına, ortalama molekül ağırlığı 5 milyon ya da daha fazla olacak şekilde, polimerize olabilir; glikojenin çoğu katı granüller şeklinde çöker.

Monosakkaridlerin yüksek molekül ağırlıklı bir bileşiğe (glikojen) dönüşümü, hücre içi sıvıdaki ozmotik basınçta önemli bir değişim olmaksızın büyük miktarda karbonhidratın depolanmasını mümkün kılar. Düşük molekül ağırlıklı çözünmüş monosakkaridlerin yüksek konsantrasyon düzeyleri, hücre içi ve hücre dışı arasındaki ozmotik basınç ilişkisini bozan bir rol oynayabilir.

Glikojenez – Glikojen Oluşumu

Glikojenez için kimyasal reaksiyonlar Şekil 67-4'te gösterilmiştir. Bu şekilde, *glikoz-6-fosfattan glikoz-1-fosfat* oluşumu görülebilir; bu bileşik üridin difosfat glikoza ve sonuçta glikojene dönüşür. Bu dönüşüme neden olacak birçok özgül enzim gereklidir ve glikoza dönüşebilen herhangi bir monosakkarid de bu reaksiyona girebilir. *Laktik asit, gliserol, pirüvik asit* ve bazı *deamine aminoasitler* gibi bazı, küçük bileşikler de glikoz ya da benzeri, bileşiklere dönüşebilir ve sonra da glikojene dönüşür.

Glikojenoliz- Depolanan Glikojenin Yıkılması

Glikojenoliz depolanan glikojenin yıkılarak, hücrede yeniden glikoz oluşmasıdır. Glikoz daha sonra enerji oluşturmak için kullanılabilir. Glikojenoliz, glikojen oluşumundaki bazı kimyasal reaksiyonların geri dönüşümü ile oluşmaz; bunun yerine glikojen polimerinin herhangi bir dalında oluşan her glikoz molekülü *fosforilaz* enzimi tarafından katalize edilen *fosforilasyonla* ayrılır.

Dinlenme durumunda, fosforilaz inaktif bir durumda olduğundan glikojen depolanmış olarak kalabilecektir. Glikojenden tekrar glikoz oluşturmak gerektiğinde, öncelikle fosforilaz aktif hale gelmelidir. Bu farklı şekillerde sağlanabilir; aşağıdaki iki farklı yol bunlar arasında yer alır.



Şekil 67-4 Glikojenez ve glikojenolizdeki kimyasal reaksiyonlar ve kan glikozu ile karaciğer glikojeni arasındaki dönüşümler görülmektedir. (Hücreden glikozun serbestlenmesi için gerekli fosfataz karaciğer hücrelerinde bulunur; fakat diğer birçok hücrede bulunmaz.)

Epinefrin ya da Glukagon Tarafından Fosforilazın Aktivasyonu. İki hormon, *epinefrin* ve *glukagon*, fosforilazı aktive edebilir ve böylece hızlı bir glikojenolize neden olurlar. Her bir hormonun başlıca etkisi, hücrelerde fosforilaz aktivasyonundaki kimyasal reaksiyon zincirini başlatan *siklik AMP* oluşumunu kolaylaştırmaktır. Bu reaksiyonlar Bölüm 78'de daha ayrıntılı olarak tartışılmıştır.

Epinefrin sempatik sinir sistemi uyarıldığı zaman böbrek-üstü medullasından salınır. Böylece, sempatik sinir sisteminin işlevlerinden biri, hızlı enerji metabolizması için glikozun kullanılabilirliğini artırmaktır. Epinefrinin bu işlevi, daha belirgin olarak karaciğer ve kas hücrelerinde meydana gelir. Böylece Bölüm 60'da ayrıntılı olarak tartışıldığı gibi sempatik uyarının vücudu eyleme hazırlayan diğer etkilerine yardımcı olur.

Glukagon, kan glikoz konsantrasyonu çok düştüğü zaman pankreasın *alfa hücreleri* tarafından salgılanan bir hormondur. Bu hormon özellikle karaciğer hücrelerinde *siklik AMP* oluşumunu uyarır. Bu da karaciğerde glikojenin glikoza dönüşümünü, kana salınmasını ve böylece kan glikoz konsantrasyonunun artışı uyarır. Kan glikoz düzeyinin düzenlenmesinde glukagonun işlevi Bölüm 78'de daha ayrıntılı olarak tartışılmıştır.

Glikozdan Glikolitik Yolla Enerji Serbestlenmesi

Bir gram-mol glikozun tamamıyla oksidasyonundan 686.000 kalori enerji açığa çıktığı ve 1 gr-mol ATP oluşumu için sadece 12.000 kalori enerji gerektiği için, glikoz tek bir ATP molekülü oluşturmak üzere su ve karbondioksit ayrılırken, boşa enerji harcanmış olacaktı. Neyse ki, vücudun glikoz molekülünün zaman içinde birbirini izleyen birçok basamakla küçük parçalara ayrılmasına neden olan özel protein enzimleri içeren hücrelerinde, ATP molekülünü oluşturmak için, enerji her seferinde küçük paketler halinde serbestlenir; her bir mol glikozun hücrelerde metabolize olması ile toplam 38 mol ATP oluşur.

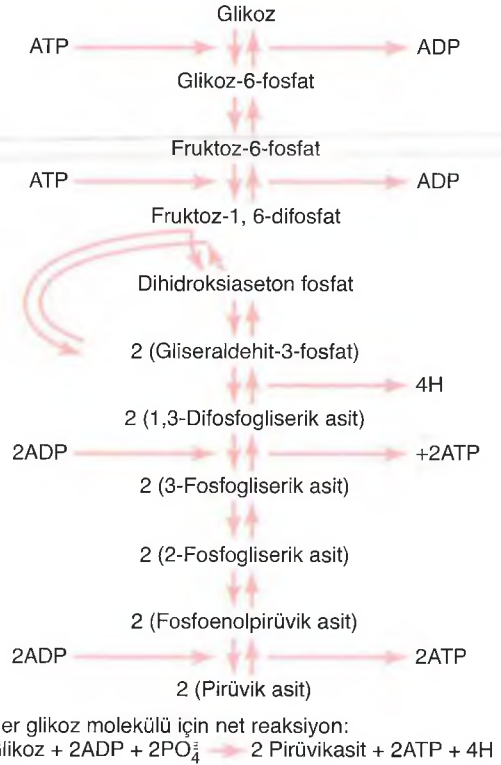
Bundan sonraki bölümler, bu süreçte glikoz molekülünün aşamalı olarak parçalanmasını ve ATP oluşumu için enerji serbestlenmesinin temel esaslarını tanımlamaktadır.

Glikoliz-Glikozun Pirüvik Asit Oluşturmak İçin Parçalanması

Glikoz molekülünden enerji serbestlenmesindeki en önemli yol *glikoliz* aracılığı ile başlatılır. Daha sonra glikolizin son ürünleri enerji sağlamak için oksidasyona uğrarlar. Glikoliz, glikoz molekülünün *iki molekül pirüvik asit* oluşturmak için parçalanması anlamına gelir.

Glikoliz, Şekil 67-5'te gösterildiği gibi, birbirini izleyen 10 kimyasal reaksiyon tarafından oluşur. Her bir basamak, en azından bir özgül protein enzim tarafından katalize edilir. Glikozun öncelikle fruktoz 1, 6-difosfata dönüştüğüne ve daha sonra iki adet, üç karbon atomlu gliseraldehit-3-fosfat molekülüne ayrıştığına, daha sonra da bunların her birinin beş ek basamak ile pirüvik aside dönüştüğüne dikkat ediniz.

Glikoliz Sırasında ATP Oluşumu. Glikolitik zincirdeki birçok kimyasal reaksiyona rağmen, birçok basamakta glikoz molekülündeki serbest enerjinin sadece küçük bir kısmı serbestlenir. Bununla birlikte, 1,3-difosfogliseric asit ile 3-fosfogliseric asit basamakları arasında ve tekrar fosfoenolpirüvik asitle pirüvik asit basamakları arasında enerji serbestlenme-



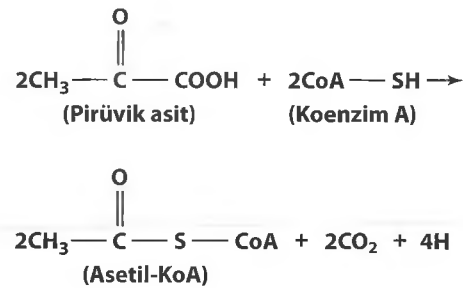
Şekil 67-5 Glikolizi oluşturan kimyasal tepkimeler dizisi.

sinin miktarı her bir mol başına ATP oluşumu için gereken miktar olan 12.000 kaloriden daha fazladır ve ATP oluşumunu sağlayan reaksiyonlar bu şekilde eşlenmiştir. Böylece, pirüvik aside parçalanmış her bir mol fruktoz 1,6-difosfat için toplam 4 mol ATP oluşur.

Ancak, glikoliz başlamadan önce glikolizi fosforilleyerek fruktoz 1,6-difosfat oluşturmak için 2 mol ATP gerekir. Böylece *kullanılan her bir mol glikoz için, tüm glikolitik süreçte net kazanç 2 ATP'dir*. Bu, ATP'ye aktarılan 24.000 kalorilik enerjiye eşdeğerdir; fakat glikoliz sırasında glikozdan toplam 56.000 kalorilik enerji kaybedilir. Bu esnada, ATP oluşumunda tüm verimliliğin sadece yüzde 43'ü gösterilmektedir. Enerjinin kalan yüzde 57'si ısı oluşumunda kaybedilir.

Pirüvik Asidin Asetil Koenzim A'ya Dönüşümü

Glikozun parçalanmasında bir sonraki aşama, aşağıda gösterildiği şekilde, Şekil 67-5'teki iki pirüvik asit molekülünün iki asetilkoenzim A (asetil-KoA) molekülüne iki adımda dönüşümüdür:



Bu reaksiyonda iki pirüvik asit molekülü pantotenik asit vitamini türevi olan koenzim A ile birleşirken iki karbondiok-

sit molekülü ve dört hidrojen atomu serbestlenir ve iki molekül asetil-KoA oluşur. Bu değişimde hiç ATP oluşmaz; fakat serbestlenen dört hidrojen atomu daha sonra okside edildiğinde altı molekül kadar ATP oluşur; bu daha sonra tartışılacaktır.

Sitrik Asit Döngüsü (Krebs Döngüsü)

Glikoz molekülünün ayrışmasında bir sonraki basamak *sitrik asit döngüsüdür* (bu döngü *trikarboksilik asit döngüsü* ya da döngüyü tanımlayan Hans Krebs anısına *Krebs Döngüsü* olarak adlandırılır). Bu kimyasal reaksiyonlar zincirinde asetil-KoA'nın asetil kısmı karbondioksit ve hidrojen atomlarına ayrışır. Bu reaksiyonların tümü *mitokondri matrisinde* oluşur. Serbestlenen hidrojen atomları ardışık olarak okside edilecek olan (daha sonra tartışılacağı gibi) ve ATP oluşturmak için çok büyük miktarda enerji açığa çıkaran atomların sayısına eklenir.

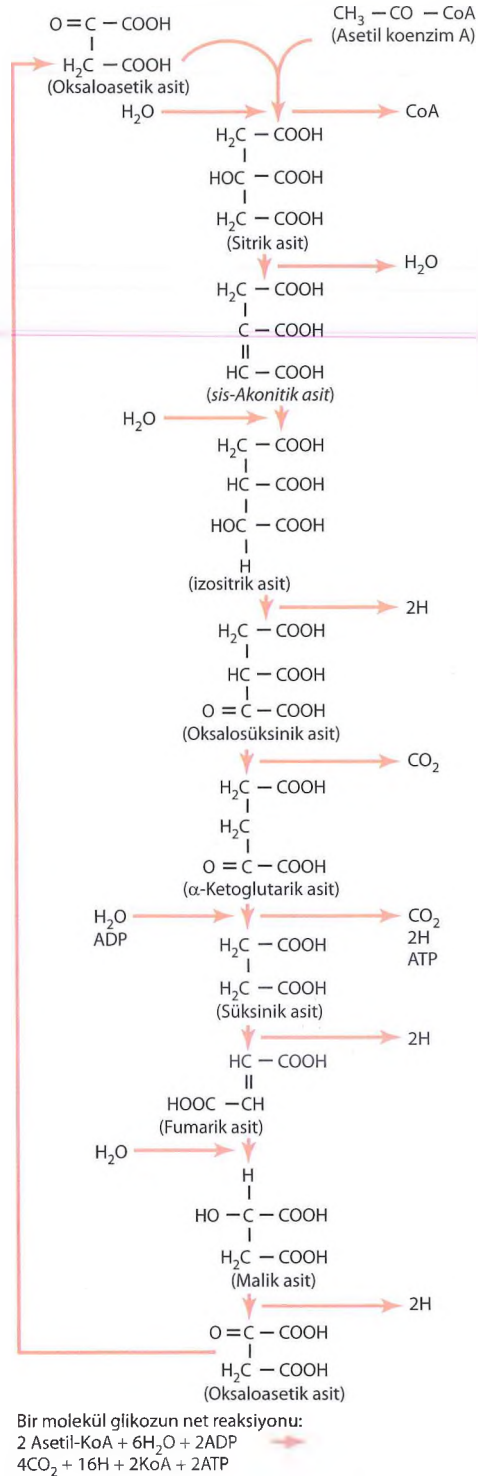
Şekil 67-6 sitrik asit döngüsündeki kimyasal reaksiyonların farklı aşamalarını göstermektedir. Soldaki maddeler kimyasal reaksiyonlar boyunca eklenirler ve kimyasal reaksiyonların ürünleri şeklin sağında görülmektedir. Döngüyü oluşturan sütunun en üst kısmı *oksaloasetik asitle* başlar ve zincir reaksiyonunun en alt kısmında tekrar *oksaloasetik asit* oluşur. Döngü böylece, tekrar tekrar devam eder.

Sitrik asit döngüsünün başlangıç basamağında *asetil-KoA*, *sitrik asit* oluşturmak üzere *oksaloasetik asit* ile birleşir. Asetil Ko-A'nın koenzim A kısmı serbest kalır ve pirüvik asitten, daha da fazla miktarda asetil-KoA oluşturmak için tekrar tekrar kullanılabilir. Bununla birlikte, asetil kısmı sitrik asit molekülünün ayrılmaz parçasını oluşturur. Sitrik asit döngüsünün bu ardışık basamakları sırasında, şeklin solunda görüldüğü gibi birkaç su molekülü eklenir ve şeklin sağında görüldüğü gibi, döngünün diğer basamaklarında *karbondioksit* ve *hidrojen atomları* serbestlenir.

Şekil 67-6'nın alt kısmındaki açıklamada verilmiş olan sitrik asit döngüsünün bütünündeki net sonuçlar, her glikoz molekülü özgün bir şekilde metabolize edildiğinde, iki asetil-KoA molekülünün altı molekül suyla birlikte sitrik asit döngüsüne girdiğini göstermektedir. Bunlar daha sonra 4 karbondioksit molekülü, 16 hidrojen atomu ve 2 molekül koenzim A'ya ayrışır. Görüldüğü gibi, iki molekül ATP oluşur.

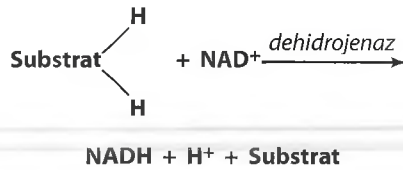
Sitrik Asit Döngüsünde ATP'nin Oluşması. Sitrik asit döngüsü kendi başına büyük miktarda enerji serbestlenmesine neden olmaz; sadece kimyasal reaksiyonlardan birinde (α -ketoglutarik asidin süksinik aside dönüşümü sırasında) bir molekül ATP oluşur. Böylece, her bir molekül glikozun metabolize edilmesi için 2 asetil Ko-A molekülü sitrik asit döngüsünden geçer, herbiri bir molekül ATP oluşturur ya da toplam 2 molekül ATP oluşur.

Sitrik Asit Döngüsünde Dehidrogenaz ve Nikotinamid Adenin Dinukleotid'in Hidrojen Atomlarının Serbestlenmesine Neden Olan İşlevi. Bu konu içinde daha önceki birkaç noktada belirtildiği gibi, sitrik asit döngüsündeki farklı kimyasal reaksiyonlar sırasında hidrojen atomları (glikoliz sırasında 4, pirüvik asitten asetil-KoA oluşumu sırasında 4 ve sitrik asit döngüsünde 16 hidrojen atomu olmak üzere) serbest kalır; *bu da her bir glikoz molekülünden toplam 24 hidrojen atomu serbestlenmesi demektir.* Fakat, hidrojen



Şekil 67-6 Sitrik asit döngüsündeki kimyasal reaksiyonlar ve döngü sırasında karbondioksit ve çok sayıda hidrojen atomunun serbestlenmesi.

atomları hücre içi sıvısının içine basitçe serbest bırakılamazlar. Bunun yerine, ikili paketler halinde salınırlar ve bu serbestlenme her defasında *dehidrogenaz* adı verilen özgül bir protein enzim tarafından katalize edilir. Yirmi dört hidrojen atomundan 20'si, niasin vitamininin bir türevi olan nikotinamid adenin dinukleotid (NAD⁺) ile hızlı bir şekilde, aşağıdaki reaksiyon doğrultusunda birleşir:



Bu reaksiyon, özgül dehidrojenaz enzimi aracılığıyla olmadan ya da hidrojen taşıyıcısı olarak görev yapan NAD^+ olmadan gerçekleşmeyecektir. Daha sonra da tartışılacağı gibi, serbest hidrojen iyonu ve NAD^+ ile bağlı hidrojen, çok sayıda oksidatif reaksiyona girerek çok büyük miktarda ATP oluşturur.

Glikoz yıkımı sırasında, sitrik asit döngüsünün süksinik ve fumarik asit basamaklarında, serbest kalan dört hidrojen atomu, özgül bir dehidrojenaz ile birleşir fakat daha sonra NAD^+ salınımı oluşturmazlar. Bunun yerine, dehidrojenazdan oksidatif sürece doğrudan katılırlar.

Karbondioksitin Serbest Kalmasında Dekarboksilazların İşlevi. Pirüvik asitten asetil-KoA oluşumuna ek olarak, sitrik asit siklusundaki kimyasal reaksiyonlar tekrar hatırlandığında, karbondioksitin serbestlendiği üç basamak olduğunu görürüz. Karbondioksitin serbest kalmasına neden olmak üzere, *dekarboksilaz* olarak adlandırılan diğer özgül enzimler, karbondioksidi substrattan ayırırlar. Daha sonra karbondioksit vücut sıvılarında erir; akciğerlere taşınır ve soluk verildiğinde vücuttan dışarı atılır (Bölüm 40'a bakınız).

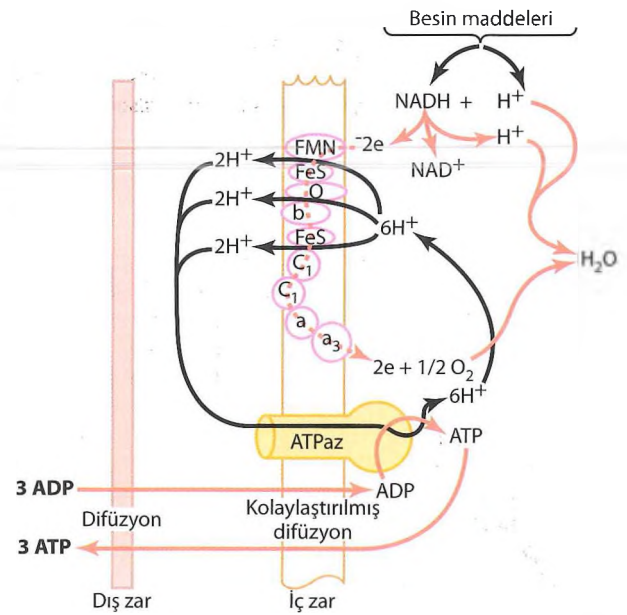
Hidrojenin Oksidasyonuyla Büyük Miktarda ATP Oluşumu - Oksidatif Fosforilasyon Süreci

Karmaşık olaylar olmalarına karşın, tüm bu (1) glikoliz, (2) sitrik asit döngüsü (3) dehidrojenasyon ve (4) dekarboksilasyon süreçleri sırasında ne yazık ki küçük miktarda ATP oluşur. Her bir glikoz molekülünün metabolizması sırasında glikolizde ve sitrik asit döngüsünde yalnızca 2'şer ATP molekülü oluşur. Bunun yerine, glikoz metabolizması ile oluşturulan toplam ATP'nin %90 kadarı, glikoz yıkımının erken aşamalarında açığa çıkan hidrojen atomlarının daha sonraki aşamalarda oksidasyona uğraması ile oluşur. Gerçekten bütün bu erken aşamaların temel işlevi glikoz molekülündeki hidrojenleri oksidasyon için kullanılabilir hale getirmektir.

Şekil 67-7'de gösterildiği gibi hidrojenin oksidasyonu, mitokondrilerde enzimatik olarak katalize edilen bir dizi reaksiyon ile gerçekleşir. Bu reaksiyonlar: (1) her bir hidrojen atomunu bir hidrojen iyonuyla bir elektrona ayırır ve (2) sıvıda çözülmüş oksijeni sonuçta su molekülleri ile birleştirip hidroksil iyonları oluşturmak için elektronları kullanır. Daha sonra hidrojen ve hidroksil iyonları su oluşturmak için birbiri ile birleşir. Bu oksidatif reaksiyonlar zinciri sırasında, ATP oluşturmak için çok büyük miktarlarda enerji serbestlenir. Bu şekilde ATP oluşumu *oksidatif fosforilasyon* olarak adlandırılır. Bu olay, *kemiozmotik mekanizma* adını alan ileri derecede özelleşmiş bir süreç ile tamamen mitokondride oluşur.

ATP Oluşumunda Mitokondrilerdeki Kemiozmotik Mekanizma

Hidrojenin İyonizasyonu, Elektron Taşıma Zinciri ve Su Oluşumu. Mitokondrideki oksidatif fosforilasyonun ilk basamağı, besin maddelerinden ayrılan hidrojen atom-



Şekil 67-7 Büyük miktarda ATP oluşumu için oksidatif fosforilasyonun mitokondrideki kemiozmotik mekanizması. Bu şekil mitokondrilerin iç ve dış zarlarındaki oksidatif ve fosforilasyon basamakları arasındaki bağlantıları göstermektedir.

ların iyonizasyonudur. Daha önce açıklandığı gibi, bu hidrojen atomları çiftler halinde ayrılır: bunlardan biri hızla H^+ iyonuna dönüşür; diğeri ise NADH oluşturmak üzere NAD^+ ile birleşir. NADH ve H^+ 'in bundan sonraki akıbeti Şekil 67-7'nin üst bölümünde gösterilmiştir. Başlangıçtaki etki, diğer bir hidrojen iyonunu oluşturmak için NADH 'dan hidrojen atomunun serbestlenmesidir. Bu süreçte H^+ , tekrar tekrar kullanılacak olan NAD^+ 'nin oluşumunu sağlamış olur.

Hidrojenin iyonizasyonuna neden olacak biçimde hidrojen atomlarından ayrılan elektronlar, hızla mitokondri iç zarının (raf zarı) bir parçası olan *elektron alıcılarının elektron taşıma zincirine* girerler. Elektron alıcıları geri dönüşümlü olarak indirgenebilir ya da elektron alıp vererek oksitlenebilirler. Elektron taşıma zincirinin önemli elemanları arasında *flavoprotein*, bazı *demir sülfid proteinleri*, *ubikinson* ve *sitokrom B, C1, C, A ve A3* bulunur. Herbir elektron bu alıcıların birinden diğerine sonuçta sitokrom A3'e erişinceye kadar dolaşır. Sitokrom A3, *sitokrom oksidaz* olarak da adlandırılır; çünkü iki elektron verme ve böylece hidrojen iyonları ile su oluşturmak için element oksijenden iyon şeklindeki oksijene indirgeme kapasitesine sahiptir.

Şekil 67-7'de elektronların elektron zincirinde taşınması ve sonuçta sitokrom oksidaz tarafından su molekülleri oluşturmaları gösterilmiştir. Elektronların elektron taşıma zinciri boyunca taşınması sırasında açığa çıkan enerji, aşağıda açıklandığı gibi ATP sentezine neden olur.

Hidrojen İyonlarının Elektron Taşıma Zinciri Tarafından Mitokondrinin Dış Boşluğuna Pompalanması. Elektronlar, elektron taşıma zincirinden geçerken büyük miktarda enerji serbestlenir. Bu enerji, hidrojen iyonlarını mitokondrinin iç matriksinden (Şekil 67-7'de sağ tarafa) iç ve dış zarları arasındaki dış boşluğa pompalanmak için (sol tarafa) kullanılır. Böylece dış boşlukta pozitif yüklü hidrojen iyon konsantrasyonu artışı, iç matrikste ise kuvvetli bir negatif elektriksel potansiyel oluşur.

ATP Oluşumu. Oksidatif fosforilasyonda bundan sonraki aşama ADP'nin ATP'ye çevrilmesidir. Bu olay mitokondri-nin iç zarı boyunca uzanan, iç matrikse doğru yumru şeklinde başı olan, büyük bir protein molekülü ile oluşur. Fiziksel yapısı Şekil 67-7'de gösterilen bu molekül bir ATPaz'dır. Bu molekül *ATP sentetaz* olarak adlandırılır.

Dış boşlukta yüksek miktarda bulunan pozitif yüklü hidrojen iyonları ve iç zarın iki tarafı arasındaki büyük elektiriksel potansiyel farkı, hidrojen iyonlarının *ATPaz molekül yapısından* mitokondri iç matriksine doğru akışına neden olur. Böyle yapıldığında, hidrojen iyon akımından kaynaklanan enerji, ATPaz tarafından ADP'yi ATP'ye dönüştürmek için ADP'yi serbest bir iyon fosfat radikali (Pi) ile birleştirir ve böylece moleküle başka yüksek enerjili bir fosfat bağı ekleyerek kullanılır.

Sürecin son aşaması, ATP'nin mitokondri içinden hücre sitoplazmasına geri taşınmasıdır. Bu geçiş, iç zardan dışarıya doğru kolaylaştırılmış difüzyonla ve sonrasında geçirgen yapıdaki dış mitokondri zarından basit difüzyonla meydana gelir. O halde, ADP, ATP'ye dönüşüm olan yonden diğer yöne doğru sürekli bir şekilde taşınmaktadır. *Elektron taşıma zincirini tümüyle kat eden her iki elektrona karşılık (iki hidrojen atomunun iyonizasyonu ile ifade edilir) üç ATP molekülü sentez edilir.*

Glikozun Yıkımı Sırasında ATP Oluşumunun Özeti

Şimdi artık, uygun koşullar altında bir molekül glikozdan elde edilen enerjiyle ortaya çıkan ATP moleküllerinin toplam sayısını gösterebiliriz.

1. Glikoliz sırasında dört molekül ATP oluşur ve bunlardan ikisi glikoz fosforilasyonunun başlangıcına neden olduğu için süreç devam ederken harcanmıştır. Bu durumda net kazanç *iki molekül ATP*'dir.
2. Sitrik asit döngüsünün her çevriminde, bir molekül ATP oluşur. Ancak, her bir glikoz molekülü iki pirüvik asit molekülüne ayrıldığından, metabolize olan her glikoz molekülü için iki sitrik asit döngüsü oluşmakta, net *iki molekül daha ATP* üretilmektedir.
3. Tüm glikoz yıkım işlemleri sırasında, glikoliz ve sitrik asit döngüsünde toplam 24 hidrojen atomu salınır. Bu atomların yirmi tanesi Şekil 67-7'de gösterildiği gibi metabolize edilen her iki hidrojen atomu için üç ATP molekülü serbestlenecek şekilde, kemiozmotik mekanizmalarla okside edilir. Bu durum ek olarak *30 ATP molekülü* sağlar.
4. Şekil 67-7'de gösterilen ilk aşamanın sonrasında, kalan dört hidrojen atomu dehidrojenazları aracılığı ile mitokondri içindeki kemiozmatik oksidatif işlemlerin içine salınır. Her iki hidrojen atomunun oksitlenmesiyle, genelde iki molekül ATP açığa çıkar. Böylece, toplam *dört ATP molekülü daha* sağlanır.

Şimdi, oluşan tüm ATP moleküllerini topladığımızda, karbondioksit ve suya kadar parçalanmış her bir glikoz molekülü için en fazla *38 ATP molekülünün* oluştuğunu görürüz. Böylece, 456.000 kalorilik enerji ATP şeklinde depo edilebilir; oysa her bir gram molekül glikozun tam oksidasyonu sırasında 686.000 kalorilik enerji serbestlenmektedir. Bu, enerji transferinde en fazla yüzde 66 oranında bir verimin oldu-

ğunu gösterir. Geriye kalan yüzde 34 oranındaki enerji ısıya dönüşür ve böylece hücrelerin kendine özgü işlevlerini oluşturmada kullanılamaz.

Vücudun Ek Enerji Gerekisini Olduğunda Depolanan Glikojenden Enerji Serbestlenmesinin Kontrolü: Glikoliz Hızının Kontrolünde Hücredeki ATP ve ADP Konsantrasyonlarının Etkisi

Hücrelerin gerekisini olmadığı zamanlarda, glikozdan sürekli olarak enerji açığa çıkması büyük bir israf olurdu. Bunun yerine, glikoliz ve sonrasında hidrojen atomlarının oksidasyonu hücrelerin ATP gerekisine göre sürekli olarak kontrol edilir. Bu kontrol, kimyasal olaylar içindeki birçok farklı geribildirim kontrol mekanizmalarıyla sağlanır. Enerji metabolizması içindeki kimyasal reaksiyon hızlarının kontrolünde, hücredeki ADP ve ATP konsantrasyonlarının etkileri diğer etkilere göre daha önemlidir.

ATP'nin enerji metabolizmasını kontrolüne yardımcı olan önemli bir yol, *fosfofruktokinaz* enzimini baskılamasıdır. Çünkü bu enzim, glikolitik reaksiyon dizisinin başlangıç basamaklarından biri olan fruktoz-1-6 difosfat oluşumunu destekler; hücrede aşırı miktarda ATP bulunmasının net etkisi glikolizi yavaşlatmak, hatta karbonhidrat metabolizmasını tamamen durduracak şekilde glikolizi durdurmaktır. Diğer taraftan, ADP (ve ek olarak AMP) bu enzimde tersine bir değişime neden olarak enzimin etkinliğini büyük ölçüde artırır. Dokular tarafından hücre içinde hemen hemen bütün kimyasal reaksiyonlardaki başlıca bölümlerine enerji sağlamak için ATP kullanıldığı zaman, bu fosfofruktokinaz enzimi üzerindeki baskılamayı azaltır; aynı zamanda aşırı ADP oluşumunun sonucu olarak da fosfofruktokinaz enziminin aktivitesi artar. Böylece glikolitik süreç yeniden harekete geçer; hücrenin toplam ATP deposu yenilenir.

Başka bir kontrol yolu da sitrik asit döngüsünde oluşan *sitrat iyonudur*. Bu iyonun artması fosfofruktokinazı güçlü bir şekilde baskılar ve böylece glikolitik süreçte, sitrik asit döngüsün glikoliz sırasında oluşan pirüvik asidi kullanma becerisi engellenmiş olur.

Yağ ve proteinlerden enerji serbestlenmesine ek olarak, karbonhidrat metabolizmasını kontrol eden üçüncü yol ATP-ADP-AMP sistemidir; bu sistem şöyle çalışır: Enerji serbestlenmesini sağlayan çeşitli kimyasal reaksiyonları tekrar gözden geçirirsek, hücredeki bütün ADP ATP'ye dönüştüğünde, ilave olarak kolayca ATP oluşamaz. Sonuçta gıdaların (glikoz, yağ ve proteinler) ATP oluşturmak üzere kullanıldığı tüm aşamalar durur. Sonrasında, ATP hücreler tarafından, hücrenin farklı fizyolojik işlevlerinde enerji sağlamak için kullanıldığında, yeni oluşan ADP ve AMP enerji oluşma sürecini tekrar başlatır; ADP ve AMP hemen ATP durumuna dönerler. Bu şekilde, çok ağır egzersizlerdeki gibi aşırı hücresel aktiviteler dışında, ATP deposu her zaman otomatik olarak korunur.

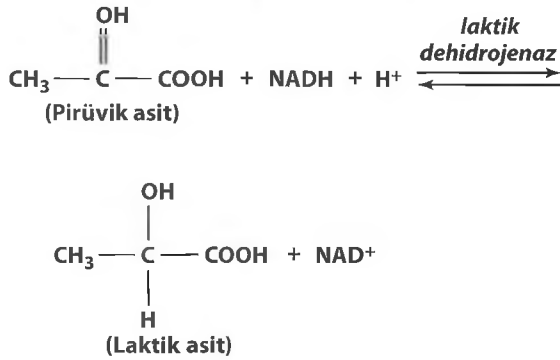
Enerjinin Anaerobik Serbestlenmesi "Anaerobik Glikoliz"

Bazen oksijen bulunamaz ya da yetersiz olur; bu durumlarda oksidatif fosforilasyon gerçekleşemez. Fakat, bu koşullarda bile, hücrede karbonhidrat yıkımının glikoliz evresinden küçük miktarda enerji elde edilebilir. Çünkü glikozun pirüvik aside yıkılmasını sağlayan kimyasal reaksiyonlar oksijen gerektirmez.

Bu süreç glikozun büyük ölçüde israfına yol açmaktadır çünkü metabolize edilen her molekül glikozdan ATP oluşumu için sadece 24.000 kalori enerji kullanılır ki, bu da gli-

koz molekülündeki toplam enerjinin yüzde 3'tünden biraz daha fazladır. Bununla beraber, hücrelerde serbestlenen ve *anaerobik enerji* denilen bu glikolitik enerji, oksijen bulunmadığı zaman birkaç dakika için hayat kurtarıcı olabilir.

Anaerobik Glikoliz Sırasında Laktik Asit Oluşumu Fazladan Anaerobik Enerji Salınmasına İzin Verir. *Kütle etkisi yasası*, bir kimyasal reaksiyondaki son ürünler ortamda biriktiği zaman, reaksiyonun hızının azalmasını, sıfıra yaklaşma eğiliminde olmasını ifade eder. Glikolitik reaksiyonların iki farklı son ürünü (Şekil 67-5'e bakınız) (1) pirüvik asit ve (2) NADH ve H⁺ oluşturmak üzere NAD⁺ ile birleşen hidrojen atomlarıdır. Bunlardan biri ya da ikisinin artışı, glikolitik süreci durdurarak daha fazla ATP oluşmasını önleyecektir. Miktarları çok artmaya başladığı zaman, bu iki son ürün laktik asit oluşturmak için, aşağıdaki şekilde, birbiriyle etkileşir:



Anaerobik koşullarda pirüvik asidin büyük bir bölümü, hücre dışı sıvıya difüzyonla kolayca geçen, hatta aktivitesi az olan diğer hücrelerin içine bile geçebilen laktik aside dönüşür. Böylece, laktik asit, glikolitik son ürünleri ortadan kaldıran bir çeşit "lavabo deliği" gibidir ve glikolizin çok daha uzun süreyle devam etmesini sağlar. Gerçekte bu dönüşüm olmadan glikoliz ancak birkaç saniye devam edebilir. Halbuki oksijensiz ortamda bile, bu yolla vücuda dakikalarca önemli miktarda ATP sağlanabilir.

Laktik Asidin Oksijen Varlığında Tekrar Pirüvik Aside Dönüşümü. Bir kişi anaerobik metabolizma sonrası tekrar oksijen solumaya başlarsa, laktik asit tekrar hızla pirüvik asit ve NADH⁺ artı H⁺e dönüşür. Bunların büyük kısmı çok miktarda ATP oluşturmak için hızla okside edilir. Daha sonra bu fazla miktardaki ATP de, kalan pirüvik asidin yaklaşık dörtte üçünün tekrar glikoza dönüşümüne neden olur.

Böylece, anaerobik glikoliz sırasında oluşan büyük miktardaki laktik asit vücuttan kaybolmaz; çünkü tekrar oksijen sağlandığında, laktik asit tekrar glikoza dönüşebilir ya da doğrudan enerji için kullanılır. Bu dönüşümün büyük kısmı karaciğerde, küçük bir bölümü ise diğer dokularda gerçekleşir.

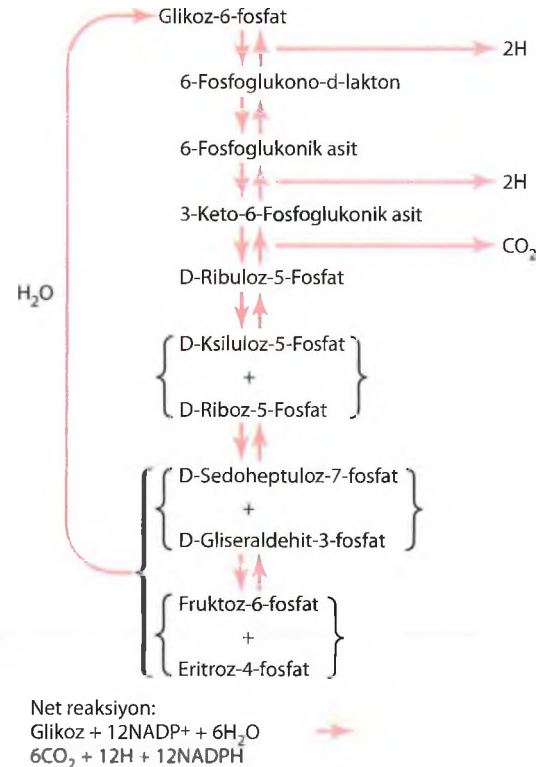
Kalpte Enerji İçin Laktik Asit Kullanımı. Kalp kası laktik asidi pirüvik aside çevirme ve sonrasında pirüvik asidi enerji için kullanma yeteneğine sahiptir. Bu olay büyük ölçüde ağır egzersiz sırasında, iskelet kaslarından kana fazla miktarda laktik asit serbestlendiği zaman gerçekleşir ve bu laktik asit kalp tarafından fazladan enerji kaynağı olarak kullanılır.

Pentoz Fosfat Yoluyla Glikozdan Enerji Serbestlenmesi

Hemen hemen tüm vücut kaslarında, enerji için kullanılan tüm karbonhidratlar glikolizle pirüvik aside yıkılır ve daha sonra da okside olur. Bununla birlikte, glikolitik yol glikozun yıkılarak enerji için kullanıldığı tek yol değildir. Glikozun yıkılıp, oksitlenmesi için ikinci yol *pentoz fosfat yolu* (ya da *fosfoglukonat yolu*) olarak adlandırılmakta ve bu yol ile glikozun yüzde 30 kadarı *karaciğerde ve ondan daha fazlası yağ hücrelerinde* yıkılmaktadır.

Bu yol, sitrik asit döngüsündeki enzimlerden bağımsız olarak enerji sağlaması nedeniyle özellikle önemlidir ve böylece hücrelerde bazı enzimatik bozukluklar olduğu zaman alternatif bir yol oluşturur. Bu yol birçok hücrel sentez süreçlerine enerji sağlamada özel bir kapasiteye sahiptir.

Pentoz Fosfat Yoluyla Karbondioksit ve Hidrojen Serbestlenmesi. Şekil 67-8 pentoz fosfat yolundaki temel kimyasal reaksiyonların çoğunu göstermektedir. Glikoz dönüşümünün aşamaları sırasında, 1 molekül karbondioksit, 4 hidrojen atomu serbestlenebilir ve geriye beş karbonlu şeker olan D-ribuloz kalır. Bu madde daha sonra diğer beş-, dört-, yedi- ve üç karbonlu şekerlere çevrilebilir. Sonuçta bu şekerlerin değişik kombinasyonlarıyla tekrar glikoz sentezlenebilir. Bununla birlikte, *başlangıçta reaksiyona giren her 6 molekül glikozdan sadece 5 molekül glikozun yeniden sentezi yapılır*. Yani, pentoz fosfat yolu her çevriminde bir molekül glikozun metabolize olduğu döngüsel bir süreçtir. Böylece, siklusun tekrar tekrar çevrimi sonucunda, tüm glikoz, karbondioksit ve hidrojene çevrilir. Hidrojen daha sonra ATP oluşturmak için oksidatif fosforilasyon yoluna



Şekil 67-8 Glikoz metabolizmasında pentoz fosfat yolu.

girebilir; ya da daha sık olarak, aşağıdaki gibi yağ veya diğer maddelerin sentezinde kullanılır.

Hidrojenin Yağ Sentezinde Kullanılması; Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfatın İşlevi. Pentoz fosfat döngüsü sırasında serbestlenen hidrojen, glikolitik yolda olduğu gibi NAD^+ ile birleşmez. Onun yerine hemen hemen NAD^+ ile aynı olan, fakat ondan bir fazla fosfat radikali (P) içeren nikotinamid adenin dinükleotid fosfat ($NADP^+$) ile birleşir. Bu fark son derece önemlidir; çünkü sadece $NADP^+$ ile bağlanmış hidrojenlerden oluşan $NADPH$, karbonhidratlardan yağların (Bölüm 68'de tartışılmıştır) ve bazı başka maddelerin sentezi için kullanılabilir.

Glikozun kullanıldığı glikolitik yol, hücrelerdeki durgunluk nedeniyle yavaşladığı zaman, pentoz fosfat yolu çalışmaya devam ederek (başlıca karaciğerde), hücrelere taşınmakta olan fazla glikozu parçalar ve bol miktarda $NADPH$ oluşturarak glikozdan türeyen asetil-KoA'nın uzun yağ asidi zincirlerine dönüşmesine yardımcı olur. Bu, glikoz molekülündeki enerjinin ATP oluşumunda kullanılması dışında, *vücutta yağ oluşumu ve depolanmasında* kullanılan aynı bir yoldur.

Glikozun Glikojen ya da Yağa Dönüşümü

Enerji için acilen glikoz gerekmediği zaman, hücrelere sürekli olarak gelen glikozun fazlası ya glikojen şeklinde depo edilir ya da yağa çevrilir. Glikoz, tercihen hücrelerin glikojen olarak depolayabileceği kadar glikojen şeklinde depo edilir. Bu miktar vücudun enerji gereksinimini sadece 12-24 saat karşılamaya yeter.

Glikojen depolayan hücreler (başlıca karaciğer ve kas hücreleri) glikojen ile doyma düzeyine yaklaştıkları zaman glikozun fazlası karaciğer ve yağ hücrelerinde yağa çevrilerek yağ hücrelerinde yağ olarak depo edilir. Bu dönüşümün kimyasındaki diğer aşamalar Bölüm 68'de tartışılmıştır.

Protein ve Yağlardan Karbonhidratların Oluşumu-"Glikoneojenez"

Vücutta karbonhidrat depoları normalin altına indiği zaman, amino asitlerden ve yağların gliserol parçasından oldukça fazla miktarda glikoz yapılabilir. Bu olaya *glikoneojenez* denir.

Glikoneojenez açlık sırasında kan glikoz konsantrasyonundaki aşırı düşüşü önlemede özellikle önemlidir. Glikoz beyin ve eritrositler gibi dokularda enerji için temel maddedir ve öğünler arası saatlerde de kanda uygun miktarda bulunması gerekir. Karaciğer açlıkta, depolanan glikojenin glikoza dönüşümü ile (glikojenoliz) ve esas olarak laktat ile amino asitlerden glikozu sentezleyerek (glikoneojenez), kan glikoz düzeyini korumada anahtar rol oynar. Açlık sırasında beyne devamlı glikoz sağlanmasına yardımcı olmak için, karaciğer glikoz üretiminin yaklaşık yüzde 25'i glikoneojenezle sağlanır. Uzun süren açlıkta böbrekler de amino asitlerden ve diğer öncü maddelerden dikkate değer miktarda glikoz sentezler.

Vücut proteinlerindeki amino asitlerin yaklaşık yüzde 60 kadarı kolayca karbonhidratlara çevrilebilir; geri kalan yüzde 40'ının kimyasal yapısı ise bunu zorlaştırır ya da olanaksızlaştırır. Her amino asit, biraz farklı bir kimyasal süreç ile glikoza çevrilir. Örneğin, alanin deaminasyon aracılığı

ile doğrudan pirüvik aside çevrilir; pirüvik asit de daha sonra glikoza dönüştürülür ve glikojen şeklinde depolanır. Daha karmaşık yapılı bazı amino asitler üç-dört-beş- ya da yedi karbonlu farklı şekere çevrilebilir; daha sonra fosfoglukonat yoluna girebilir ve sonunda glikoz oluştururlar. Böylece deaminasyon yoluyla ve ek olarak bazı basit dönüşümlerle birçok amino asitten glikoz oluşabilir. Benzer birbirine dönüşüm süreçleri, gliserolü glikoz ya da glikojene çevirebilir.

Glikoneojenezin Düzenlenmesi. Hücrelerde karbonhidratların azalması ve kan şekerinin düşmesi glikoneojenez hızında artış sağlayan temel uyaranlardır. Karbonhidratların azalması doğrudan birçok glikolitik ve fosfoglukonat reaksiyonlarını tersine çevirebilir; böylece deamine amino asitleri ve gliserolü karbonhidratlara dönüştürür. Buna ek olarak özellikle kortizol hormonu bu düzenlemede önemli rol oynar.

Kortikotropin ve Glikokortikoidlerin Glikoneojenez Üzerine Etkisi. Hücrelerde normal miktarda karbonhidrat bulunmadığı zaman, henüz tam anlaşılamayan nedenlerle adenohipofizden *kortikotropin* salgısı artmaya başlar. Bu, böbreküstü korteksini uyarak glikokortikoid hormonların, özellikle kortizolün çok miktarda yapılmasını sağlar. Dolayısıyla, kortizol vücuttaki bütün hücrelerde proteinleri mobilize ederek vücut sıvılarında amino asit oluşumunu sağlar. Bunların büyük kısmı karaciğerde derhal deamine olur ve glikoza dönüşen ideal maddeler haline gelir. Böylece glikoneojenez hızlandıran en önemli yollardan biri, böbreküstü korteksinde glikokortikoid salınımıdır.

Kan Glikozu

Geçen 3-4 saat boyunca yemek yememiş bir insanda, normal kan glikoz konsantrasyonu yaklaşık 90 mg/dl'dir. Eğer kişide diyabetes mellitus yoksa, Bölüm 78'de tartışıldığı gibi, çok miktarda karbonhidrat içeren bir yemekten sonra bile bu düzey nadiren 140 mg/dl üzerine çıkar.

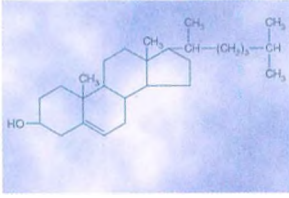
Kanda glikoz konsantrasyonunun düzenlenmesi, insülin ve glukagon hormonları ile çok yakından ilgilidir; bu konu, bu hormonların işlevleri ile ilgili olarak Bölüm 78'de ayrıntılı şekilde tartışılmıştır.

Kaynaklar

- Barthel A, Schmoll D: Novel concepts in insulin regulation of hepatic gluconeogenesis, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285:E685, 2003.
- Ceulemans H, Bollen M: Functional diversity of protein phosphatase-1, a cellular economizer and reset button, *Physiol Rev* 84:1, 2004.
- Ferrer JC, Favre C, Gomis RR, et al: Control of glycogen deposition, *FEBS Lett* 546:127, 2003.
- Gunter TE, Yule DI, Gunter KK, et al: Calcium and mitochondria, *FEBS Lett* 567:96, 2004.
- Jackson JB: Proton translocation by transhydrogenase, *FEBS Lett* 545:18, 2003.
- Jiang G, Zhang BB: Glucagon and regulation of glucose metabolism, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 284:E671, 2003.
- Krebs HA: The tricarboxylic acid cycle, *Harvey Lect* 44:165, 1948-1949.
- Kunji ER: The role and structure of mitochondrial carriers, *FEBS Lett* 564:239, 2004.
- Lam TK, Carpentier A, Lewis GF, et al: Mechanisms of the free fatty acid-induced increase in hepatic glucose production, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 284:E863, 2003.

- Mills DA, Ferguson-Miller S: Understanding the mechanism of proton movement linked to oxygen reduction in cytochrome c oxidase: lessons from other proteins, *FEBS Lett* 545:47, 2003.
- Murphy MP: How mitochondria produce reactive oxygen species, *Biochem J* 417:1, 2009.
- Navarro A, Boveris A: The mitochondrial energy transduction system and the aging process, *Am J Physiol Cell Physiol* 292:C670, 2007.
- Pilkis SJ, Granner DK: Molecular physiology of the regulation of hepatic gluconeogenesis and glycolysis, *Annu Rev Physiol* 54:885, 1992.
- Riddell MC: The endocrine response and substrate utilization during exercise in children and adolescents, *J Appl Physiol* 105:725, 2008.
- Roden M, Bernroider E: Hepatic glucose metabolism in humans—its role in health and disease, *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 17:365, 2003.
- Starkov AA: The role of mitochondria in reactive oxygen species metabolism and signaling, *Ann N Y Acad Sci* 1147:37, 2008.
- Wahren J, Ekberg K: Splanchnic regulation of glucose production, *Annu Rev Nutr* 27:329, 2007.

Lipit Metabolizması



Besin maddeleri ve vücutta bulunan çeşitli kimyasal bileşikler lipit olarak sınıflandırılırlar. Bunlar: (1) trigliserit olarak da bilinen nötral yağlar, (2) fosfolipitler, (3) kolesterol ve (4)

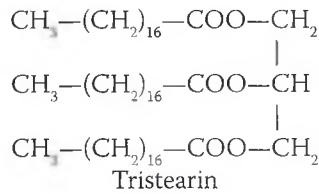
daha az önemli diğer bazı bileşiklerdir. Kimyasal olarak, trigliseritler ve fosfolipitlerin temel lipit kısımları, basit uzun hidrokarbon zincirli organik asitler olan yağ asitleridir. Tipik bir yağ asidi olan palmitik asitin formülü $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$ 'dır.

Kolesterol, yağ asidi içermemesine rağmen, sterol çekirdeği yağ asidi moleküllerinin belli kısımlarından sentezlenir ve bu yüzden diğer lipitlerin fiziksel ve kimyasal özelliklerinin çoğunu taşır.

Trigliseritler, başlıca vücutta farklı metabolik süreçlere enerji sağlamak için kullanılır ve bu işlevi karbonhidratlarla hemen hemen eşit derecede paylaşırlar. Bununla birlikte, bazı lipitler, özellikle kolesterol, fosfolipitler ve az miktarda trigliseritler vücutta tüm hücrelerin zarlarını oluşturmak ve diğer hücre fonksiyonları yerine getirmek amacı ile kullanılırlar.

Trigliseritlerin (Nötral Yağ) Temel Kimyasal Yapıları.

Bu bölümün çoğu trigliseritlerin enerji için kullanımı ile ilgili olduğundan, trigliserit moleküllerinin aşağıda verilen temel yapısı iyi anlaşılmalıdır:



Üç adet uzun zincirli yağ asidi molekülünün bir gliserol molekülüne bağlandığına dikkat ediniz. İnsan vücudundaki trigliseritlerde yaygın olarak üç yağ asidi vardır: (1) *stearik asit*, hidrojen atomlarıyla tamamen doymuş ve 18 karbonlu bir zincire sahiptir (tristearin örneğinde gösterilmiştir); (2) *oleik asit*, 18 karbonlu bir zincire sahiptir; fakat zincirin ortasında bir çift bağ bulunur, ve (3) *palmitik asit*, 16 karbon atomlu ve tamamen doymuş durumdadır.

Vücut Sıvılarında Lipitlerin Taşınması

Trigliserit ve Diğer Lipitlerin Gastrointestinal Kanaldan Lenf Yolu ile Taşınması - Şilomikronlar

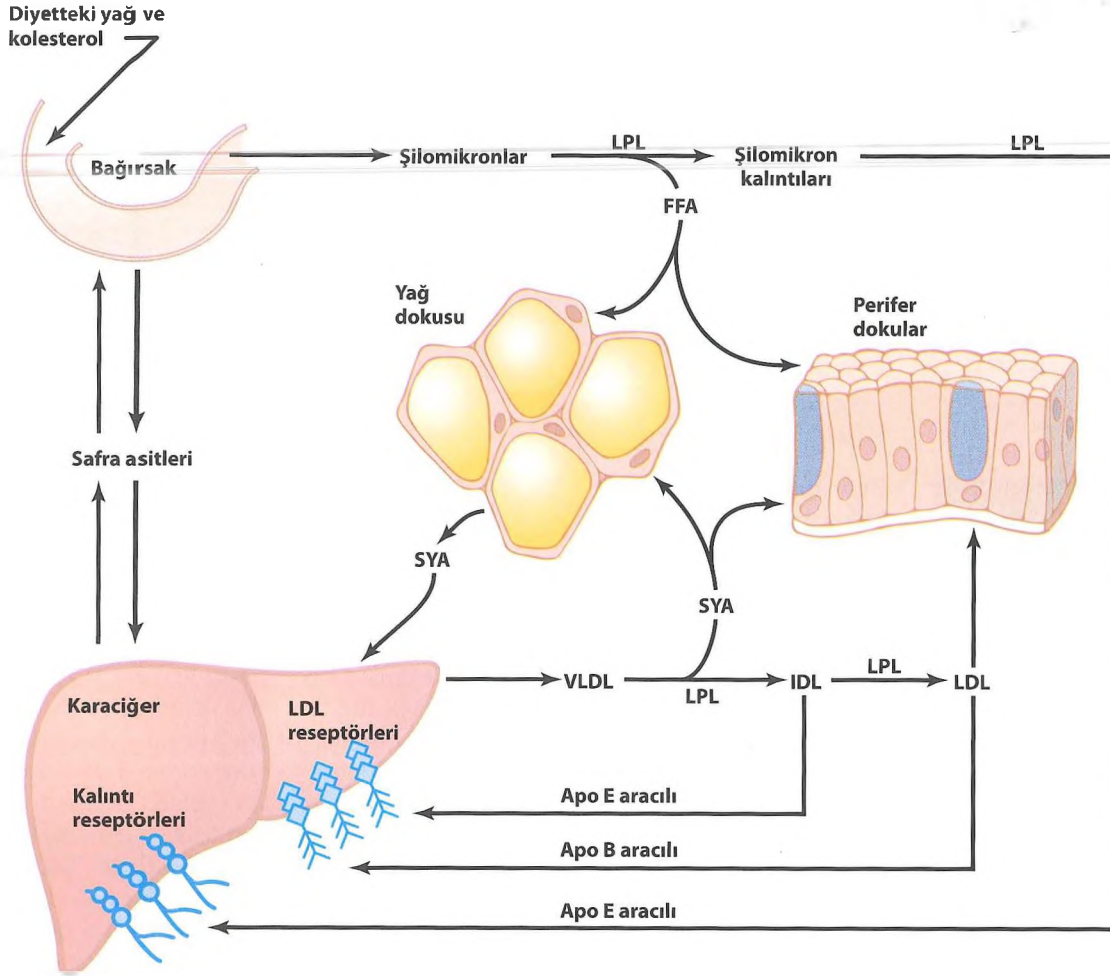
Bölüm 65'te açıklandığı gibi, bazı kısa zincirli yağ asitleri dışında, besinlerdeki yağların hemen hepsi, bağırsaklardan lenf kanallarına emilir. Sindirim sırasında trigliseritlerin çoğu monogliseritler ve yağ asitlerine parçalanır. Daha sonra monosakkaritler ve yağ asitleri bağırsak epitel hücrelerinden geçerken yeniden trigliserit moleküllerine sentezlenir. Bunlar dakikalar içinde çapları 0,08-0,6 mikron arasında değişen ve *şilomikron* (Şekil 68-1) olarak adlandırılan dağılmış damlacıklar halinde lenf dolaşımına geçerler. Az miktarda *apoprotein B* şilomikronların dış yüzeylerine tutunur. Bu, protein moleküllerinin diğer uçlarının ortamdaki suya doğru dönük kalmasını sağlar; böylece şilomikronların lenf sıvısında suspansiyon halinde kalmaları için dayanıklılıkları artar ve lenfatik damar duvarına yapışmaları önlenir.

Kolesterol ve fosfolipidlerin çoğu gastrointestinal kanaldan şilomikronların içine girerek emilir. Böylece şilomikronlar başlıca trigliseritlerden oluşmalarına rağmen, yaklaşık yüzde 9 oranında fosfolipitler, yüzde 3 kolesterol ve yüzde 1 de apoprotein B içerirler. Şilomikronlar daha sonra torasik kanal vasıtasıyla yukarı doğru taşınır ve vena jugularis ile vena subklaviyanın birleştiği yerde venöz dolaşıma boşalırlar.

Şilomikronların Kandan Uzaklaştırılması

Fazla miktarda yağ içeren bir yemekten yaklaşık bir saat kadar sonra plazmadaki şilomikron konsantrasyonu yüzde 1-2'ye kadar yükselebilir ve şilomikronların büyük çapları nedeniyle plazma bulanık ve bazen sarı görünür. Bununla birlikte şilomikronların yarı ömrü bir saatten daha az olduğundan plazma birkaç saat içinde yine berraklaşır. Şilomikronların yağı başlıca aşağıdaki yol ile uzaklaştırılır.

Şilomikronların Trigliseritleri Lipoprotein Lipaz ile Hidrolize Edilir ve Yağ Yağ Dokusunda Depolanır. Şilomikronların çoğu özellikle yağ dokusu, iskelet kası ve kalp gibi farklı doku kapillerlerinden geçerken dolaşım kanından uzaklaştırılırlar. Bu dokular, kapiller endotel



Şekil 68-1 Bağırsakta sentezlenen şilomikron ve karaciğerde sentezlenen çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) metabolizmaları için ana yolların özeti. Apo B, apolipoprotein B; Apo E, apolipoprotein E; SYA, serbest yağ asidi; HDL, yüksek dansiteli lipoprotein; IDL, orta dereceli lipoprotein; LDL, düşük dansiteli lipoprotein; LPL, lipoprotein lipaz.

hücrelerinin yüzeyinde taşınan lipoprotein lipaz enzimi sentezlerler ve şilomikronların trigliseritleri endotel duvarı ile temas edince hidrolize olur; böylece yağ asitleri ve gliserol açığa çıkar (Bakınız Şekil 68-1)

Şilomikronlardan açığa çıkan yağ asitleri, hücre zarından kolayca difüzyona uğrayarak yağ dokusunun yağ hücrelerine ve kas hücrelerine girerler. Bu bölümde daha sonra tartışılacağı gibi, yağ asitleri bu hücrelere girer girmez, ya depo hücrelerinde metabolik süreçlerle sağlanan yeni gliserolle birleşerek yeniden trigliseritlerin sentezine girerler ya da enerji için kullanılırlar. Lipaz aynı zamanda fosfolipitleri de hidrolize eder ve açığa çıkan yağ asitleri de benzer şekilde hücrelerde depo edilir.

Trigliseritler şilomikronlardan ayrıldıktan sonra, kolesterolde zengin şilomikron kalıntıları plazmadan hızlı bir şekilde temizlenir. Şilomikron kalıntıları karaciğer sinüzoidlerinde endotel hücrelerindeki reseptörlere bağlanır. Karaciğer hücrelerinde salınan ve şilomikron kalıntılarının yüzeyindeki *Apolipoprotein E*, plazma lipoproteinlerinin klirensinin başlatılmasında önemli bir rol oynar.

“Serbest Yağ Asitleri” Kanda Albüminle Birleşerek Taşınır

Yağ dokusunda depo edilen yağ vücudun herhangi bir yerinde enerji sağlamak amacıyla kullanılacağı zaman öncelikle yağ dokusundan diğer dokulara iletilmelidir. Yağlar başlıca *serbest yağ asitleri* şeklinde iletilirler. Bu da trigliseritlerin tekrar yağ asitleri ve gliserole hidrolizi ile sağlanır.

Bu hidrolizi başlatmada en az iki farklı uyarıcı önemli rol oynar. Birincisi, yağ hücrelerinde glikozun miktarı yetersiz olduğunda, glikozun yıkılma ürünlerinden biri olan *α-gliserofosfat* da yetersiz kalır. Bu madde trigliseritlerin gliserol kısmının yapımında gerekli olduğu için, yetersizliği trigliseritlerin hidrolizi ile sonuçlanır. İkinci olarak, *hormona duyarlı hücre lipazı* endokrin bezler tarafından salınan çeşitli hormonlar ile aktive edilebilir ve bu da trigliseritlerin hızlı hidrolizini sağlar. Bu konu daha sonra tartışılacaktır.

Yağ asitleri yağ hücrelerinden ayrılırken plazmada hızlı iyonize olurlar ve iyonik kısım derhal plazma proteinlerinden albümine bağlanır. Bu şekilde proteine bağlanan yağ asitleri, (1) gliserol esterleri, (2) kolesterol veya (3) diğer şekillerde bulunan plazma yağ asitlerinden ayırt etmek için *serbest yağ asidi* veya *esterleşmemiş yağ asidi* olarak adlandırılırlar.

Serbest yağ asitlerinin plazmadaki konsantrasyonu istirahat koşullarında 15 mg/dl kadardır; yani tüm dolaşım sisteminde sadece 0,45 gram yağ asidi bulunur. Vücudun bir bölümünden ötekine yağ asidi taşınmasının bu kadar küçük miktardaki yağ asidi ile sağlanabilmesinin nedenleri aşağıda verilmiştir:

1. Kanda küçük miktarda serbest yağ asidi bulunmasına rağmen "dönüşüm" hızı son derece hızlıdır: *Plazma yağ asitlerinin yarısı her 2-3 dakikada bir yeni yağ asitleriyle değiştirilir.* Bu hız ile, vücudun hemen tüm normal enerji gereksiniminin, karbonhidratlar veya proteinler enerji için kullanılmadan, taşınan serbest yağ asitlerinin oksidasyonu ile sağlanabileceği hesaplanabilir.
2. Hücrelere gerekli enerji için yağların kullanılma hızını artıran koşullar kandaki serbest yağ asidi konsantrasyonunu da artırır. Bu konsantrasyon bazen beş-sekiz kat artabilir. Böyle büyük bir artış özellikle *açlık durumunda* ve *diyabetes mellitusta* olur; her iki durum da bireyin enerjisinin hemen hemen karbonhidratlardan hiç sağlanamadığı ya da çok az sağlandığı koşullardır.

Normal koşullarda her bir albümin molekülüne yaklaşık 3 molekül serbest yağ asidi bağlanırsa da, yağ asidi taşınmasına gereksinim aşırı çoğaldığında, tek bir albümin molekülü 30 yağ asidi molekülü ile birleşebilir. Bu durum farklı fizyolojik koşullarda lipit taşıma hızının ne kadar değişebileceğini göstermektedir.

Lipoproteinlerin, Kolesterol ve Fosfolipitlerin Taşınmasında Özel İşlevleri

Emilim sonrası, yani bütün şilomikronlar kandan uzaklaştırıldıktan sonra, plazmadaki bütün lipitlerin yüzde 95'inden fazlası *lipoprotein* halinde bulunur. Bunlar şilomikronlardan çok daha küçük olmakla birlikte, onlara benzer bileşimde trigliseritler, kolesterol, fosfolipitler ve protein içeren küçük partiküllerdir. Plazmadaki toplam lipoprotein konsantrasyonu 100 mililitre plazmada yaklaşık 700 miligram, yani 700 mg/dl kadardır. Lipoproteinlerin bileşenleri aşağıdaki şekildedir:

	Plazmada mg/dl
Kolesterol	180
Fosfolipitler	160
Trigliseritler	160
Protein	200

Lipoproteinlerin Tipleri. Çok büyük lipoproteinler olan şilomikronlardan başka, ultrasantrifüjle ölçülen dansitelerine göre dört büyük lipoprotein grubu vardır: (1) *çok düşük dansiteli lipoproteinler* (VLDL), yüksek konsantrasyonda trigliseritler ve orta konsantrasyonda fosfolipit ve kolesterol içerirler; (2) *orta dansiteli lipoproteinler* (IDL), trigliseritlerin büyük ölçüde uzaklaştırıldığı çok düşük dansiteli lipoproteinlerdir. Kolesterol ve fosfolipit konsantrasyonları fazladır; (3) *düşük dansiteli lipoproteinler* (LDL), hemen hemen bütün trigliseritleri uzaklaştırılmış, özellikle yüksek konsantrasyonda kolesterol ve orta derecede fosfolipitler bulunduran orta dansiteli lipoproteinlerdir ve (4) *yüksek dansiteli lipoproteinler* (HDL), yüksek konsantrasyonda protein (yaklaşık yüzde 50), fakat çok daha düşük konsantrasyonda kolesterol ve fosfolipitleri içerirler.

Lipoproteinlerin Yapımı ve İşlevi. Hemen hemen tüm Lipoproteinler karaciğerde yapılır. Plazma kolesterolünün çoğu, fosfolipitler ve trigliseritler de karaciğerde sentez edilir. Ayrıca yağ asitlerinin bağırsaktan emilimi sırasında az miktarda yüksek dansiteli lipoproteinler, ince bağırsak epitelinde sentez edilir.

Lipoproteinlerin birincil işlevi kandaki lipit bileşenlerini taşımaktır. Çok düşük dansiteli lipoproteinler esas olarak karaciğerde sentezlenen trigliseritleri yağ dokusuna taşırlar. Diğer lipoproteinler özellikle karaciğerden perifer dokulara ya da periferden karaciğere fosfolipit ve kolesterol taşınmasının farklı evrelerinde önem taşırlar. Bu bölümün sonunda, arter duvarlarının iç tarafında yağ lezyonların gelişimiyle ilişkili olan *ateroskleroz* hastalığı ile ilgili olarak, kolesterol taşınmasının özel sorunlarını ayrıntılı biçimde tartışacağız.

Yağ Depoları

Yağ Dokusu

Yağ, vücutta başlıca *yağ dokusu* ve *karaciğer* gibi iki ana dokuda büyük miktarlarda depolanır. Yağ dokusuna genellikle *yağ deposu* ya da basitçe doku yağı adı verilir.

Yağ dokusunun ana işlevi, vücudun herhangi bir yerinde enerji gereksinimi olana kadar trigliseritleri depolamaktır. Ayrıca Bölüm 73'te tartışıldığı gibi vücutta ısının korunmasında da görev alır.

Yağ Hücreleri (Adipositler). Yağ dokusunun yağ hücreleri (adipositler) hacimlerinin yaklaşık yüzde 80-95'i kadar trigliserit depo edecek miktarlarda değişime uğramış fibroblastlardır. Yağ hücrelerinin içindeki trigliseritler genellikle sıvı halde bulunur. Dokular uzun süre soğuğa maruz kaldıklarında, haftalar sonra hücre trigliseritlerinin yağ asidi zinciri kısılır ya da doymamış hale geçerek erime noktaları düşer; böylece yağ hücrelerindeki yağ sıvı halde tutulmuş olur. Bu olay, sadece sıvı durumdaki yağların hidrolize edilebilmeleri ve hücrelerden taşınabilmeleri nedeniyle özellikle önemlidir.

Yağ hücreleri karbonhidratlardan çok az miktarda yağ asitlerinin ve trigliseritlerin sentezini yapabilir ve bu bölümde ileride tartışılacağı gibi karaciğerdeki yağ sentezine yardımcı olurlar.

Yağ Dokusu ve Kan Arasında Yağ Değişimi - Doku Lipazları. Daha önce tartışıldığı gibi, lipazlar büyük miktarda yağ dokusunda bulunur. Bu enzimlerin bazıları şilomikron ve lipoproteinlerden gelen hücre trigliseritlerinin depo edilmesini katalize ederler. Diğerleri, hormonlarla aktive edildikleri zaman, yağ hücrelerindeki trigliseritleri parçalayarak serbest yağ asitlerinin serbestlenmesine neden olurlar. Yağ asitlerinin hızlı değişimleri nedeniyle, yağ hücrelerindeki trigliseritler yaklaşık her 2-3 haftada bir yenilenirler. Bu nedenle, yağ dokusunda bugün depo edilen yağ ile bir önceki ay depo edilen yağ aynı değildir. Bu bize depolanan yağın dinamik durumunu göstermektedir.

Karaciğer Lipitleri

Lipit metabolizmasında karaciğerin başlıca işlevleri (1) yağ asitlerini enerji için kullanabilecek küçük bileşiklere parçalamak; (2) başlıca karbonhidratlardan, daha küçük ölçüde de proteinlerden olmak üzere trigliseritleri sentezlemek ve

(3) yağ asitlerinden özellikle kolesterol ve fosfolipitler olmak üzere diğer lipidlerin sentezini yapmaktır.

Karaciğerde büyük miktarda trigliserit (1) açlığın erken aşamalarında, (2) diyabetes mellitus ve (3) karbonhidrat yerine yağın enerji için kullanıldığı tüm diğer koşullarda ortaya çıkar. Bu koşullarda büyük miktarda trigliserit yağ dokusundan mobilize olarak, kanda serbest yağ asitleri şeklinde taşınır ve tekrar karaciğerde depo edilirler. Burası yağ yıkımının ilk aşamalarının başladığı yerdir. Böylece normal fizyolojik koşullarda, karaciğerdeki trigliseritlerin toplam miktarı enerji için lipidlerin kullanım hızıyla belirlenir.

Adipositlerin atrofi veya genetik bozukluğu ile karakterize olan *lipodistrofi* durumunda karaciğerde büyük miktarlarda lipid birikebilir.

Karaciğer hücrelerinde, trigliseritlere ek olarak, karaciğerde sürekli sentezlenen fosfolipit ve kolesterol de büyük miktarda bulunur. Ayrıca, karaciğer hücreleri, öteki dokulara göre doymamış yağ asitlerine çok daha fazla duyarlıdır; bu yüzden normalde karaciğer trigliseritleri yağ dokusuna göre daha fazla doymamış durumdadır. Karaciğerin doymamış yağ asitlerine olan duyarlılığı bütün vücut dokuları açısından işlevsel olarak önemlidir. Çünkü, tüm hücrelerin birçok yapısal unsurları önemli miktarlarda doymamış yağ asidi içerir ve bunların ana kaynağı, karaciğerdir. Bu doymamış biçime dönüştürme, karaciğer hücrelerindeki bir dehidrojenazla yapılır.

Enerji İçin Trigliseritlerin Kullanımı: Adenozin Trifosfat Oluşumu

Diyetle alınan yağ farklı kültürlerle ait kişilerde önemli ölçüde değişiklik gösterir. Bazı Asya toplumlarında günlük kalori alımının ortalama yüzde 10 ile 15'i kadar az iken, birçok Batı toplumunda ortalama yüzde 35 ile 50 kadar fazla olabilmektedir. Birçok kişi için enerji elde etmek amacıyla yağların kullanımı, karbonhidratların kullanımı kadar önemlidir. Buna ek olarak, her yemekte alınan karbonhidratların çoğu trigliseritlere çevrilir; sonra depo edilir ve enerji için trigliseritlerden serbestlenen yağ asitleri daha sonra kullanılır.

Trigliseritlerin Hidrolizi. Trigliseritlerin enerji için kullanımında ilk aşama onların yağ asitleri ve gliserole hidrolizidir. Daha sonra, hem yağ asitleri hem de gliserol enerji vermek için kanla oksitlenecekleri aktif dokulara taşınırlar. Beyin dokusu ve eritrositler hariç hemen hemen bütün hücreler, enerji için yağ asitlerini kullanabilirler.

Gliserol aktif dokuya girdiğinde, hücre içi enzimlerle *gliserol-3-fosfat* çevrilerek, glikoz yıkımının glikolitik yoluna girer ve böylece enerji için kullanılır. Yağ asitleri enerji için kullanılmadan önce aşağıdaki işlemlerden geçmelidir.

Yağ Asitlerinin Mitokondriye Girişi. Yağ asitlerinin yıkılması ve oksidasyonu yalnızca mitokondrilerde gerçekleşir. Bu nedenle yağ asitlerinin kullanımında ilk aşama mitokondrilere taşınmalarıdır. Bu, taşıyıcı madde olarak *karnitin* kullanan taşıyıcı aracılı bir işlemdir. Mitokondrilerin içine girer girmez yağ asidi karnitinden ayrılır, parçalanır ve okside olur.

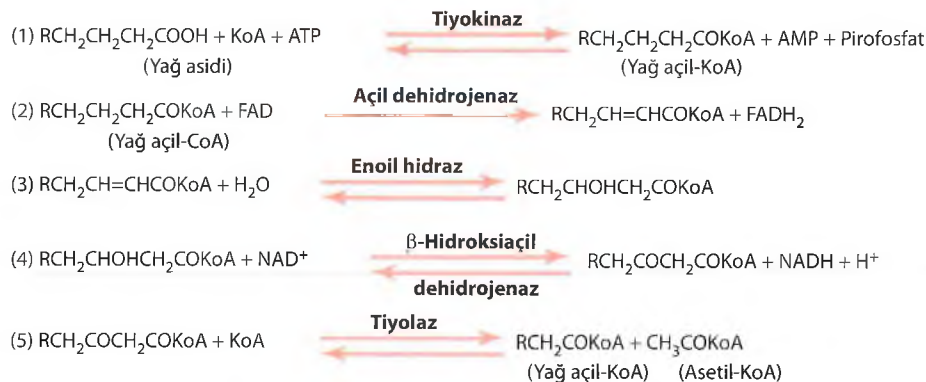
Yağ Asidinin Beta Oksidasyonla Asetil Koenzim A'ya Yıkılması. Yağ asidi molekülü mitokondrilerde *asetil-koenzim A (asetil-KoA)* şeklinde 2 karbonlu parçaların ayrılması ile yıkılır. Şekil 68-2'de gösterilen bu olaya yağ asitlerinin beta oksidasyon ile yıkımı adı verilir.

Beta oksidasyonun ana basamaklarını anlayabilmek için, 1. denklemde ilk basamakta yağ asidi molekülü ile koenzim A'nın (KoA) yağ açıl KoA oluşturmak üzere birleştiklerine dikkat ediniz. İkinci, 3. ve 4. denklemlerde birçok kimyasal basamaktan sonra yağ açıl-KoA'nın *beta karbonu* (sağdan ikinci karbon) bir oksijen molekülü ile bağlanır, yani beta karbonu oksitlenir.

Daha sonra 5. denklemde molekülün sağındaki iki karbonlu kısmı asetil-KoA'yı hücre içi sıvıya serbestlemek üzere ayrılır. Aynı zamanda başka bir KoA molekülü yağ asidi molekülünün kalan ucuna bağlanır ve bu yeni bir yağ açıl-KoA molekülünü oluşturur; ancak terminal uçtan asetil KoA'nın ayrılması ile bu kez molekül iki karbon atomu kadar kısalır.

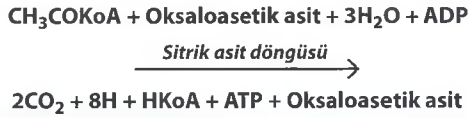
Bundan sonra, bu daha kısa olan yağ açıl-KoA 2. denkleme girer ve başka bir asetil-KoA molekülü serbestlemek üzere 3., 4. ve 5. denklemlerdeki olaylardan geçer. Böylece orijinal yağ asidi molekülü iki karbon atomu daha kısalır. Bu şekilde, yağ asidi molekülü çok sayıda asetil-KoA molekülü oluşturmak üzere ayrılır. Yağ asidi molekülünden ayrılan her asetil-KoA molekülüne ek olarak aynı zamanda, asetil-KoA'dan tümüyle bağımsız 4 hidrojen atomu da açığa çıkar.

Asetil-KoA'nın Oksidasyonu. Mitokondrilerde yağ asitlerinden beta oksidasyonla oluşan asetil-KoA molekülüleri, hızla *sitrik asit döngüsüne* (bakınız Bölüm 67) girerler. Bunlar, ilk olarak oksaloasetik asitle birleşerek, sitrik asit oluşturup daha sonra karbondioksit ve hidrojen atomlarına parçalanırlar. Hidrojen daha sonra mitokondrilerin Bölüm



Şekil 68-2 Yağ asitlerinin asetil koenzim A oluşumuyla sonuçlanan beta oksidasyonu.

67'de açıklandığı gibi *kemiozmotik oksidatif sistemi*yle okside olur. Her asetil-KoA molekülü için sitrik asit döngüsündeki net reaksiyon aşağıdaki gibidir:



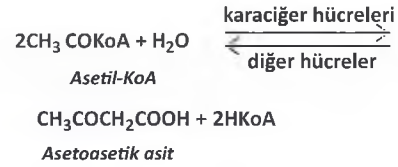
Böylece yağ asitlerinin asetil-KoA'ya parçalanmasından sonra asetil-KoA'nın son yıkımı, glikoz metabolizmasında pirüvik asitten oluşan asetil-KoA'nın yıkımıyla tamamen aynıdır. İlave hidrojen atomları daha sonra karbohidrat oksidasyonunda kullanılan ve bol miktarda adenosin trifosfat (ATP) oluşturan *mitokondrilerdeki aynı kemiozmotik oksidatif sistemle* okside olur.

Yağ Asidi Oksidasyonu ile Fazla Miktarda ATP Oluşur. Şekil 68-2'de yağ asidi zincirinden her asetil-KoA molekülünün oluşması sırasında 4 hidrojen atomunun FADH_2 , NADH ve H^+ biçiminde ayrıldığına dikkat ediniz. Böylece her stearik yağ asit molekülünün 9 asetil-KoA molekülü oluşturmak üzere ayrılması sırasında ilave 32 hidrojen atomu uzaklaştırılır. Buna ek olarak, sitrik asit döngüsünde ayrılan 9 asetil-KoA molekülünün herbiri için 8 hidrojen atomu daha uzaklaştırılır, bu da 72 hidrojen atomu yapar. Her stearik yağ asidi molekülünün parçalanması ile sonuç olarak bu da toplam 104 hidrojen atomu yapar. Bunlardan 34 tanesi yağ asitlerinin flavoproteinlerle parçalanmasından, 70'i de nikotinamid adenin dinükleotid (NAD^+) ile NADH ve H^+ tarafından uzaklaştırılır.

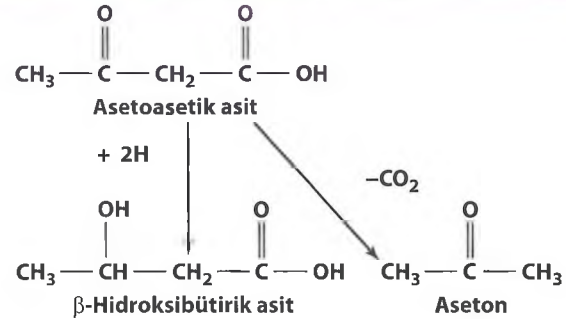
Bu iki grup hidrojen atomları, Bölüm 67'de açıklandığı gibi mitokondrilerde okside olurlar, ama oksidatif sisteme farklı noktalarda katılırlar. Böylece, flavoproteindeki 34 hidrojenin her birine karşılık 1 molekül ATP ve 70 NADH ve H^+ 'in her biri için de 1,5 molekül ATP sentezi yapılır. Sonuçta, her bir stearik asit molekülünden ayrılan hidrojenlerin oksidasyonu ile $34 + 105$ olmak üzere toplam 139 ATP molekülü sentezlenmektedir. 9 asetil-KoA molekülünün metabolize olması ile her birinden bir olmak üzere sitrik asit döngüsünde (hidrojenin oksidasyonu ile serbestleyen ATP'den ayrı) de 9 molekül ATP oluşur. Böylece bir molekül stearik asidin tam oksidasyonundan toplam 148 molekül ATP elde edilir. Başlangıçta stearik asit molekülüyle KoA'nın birleşmesi sırasında iki yüksek enerjili bağ tüketilmiş olduğuna göre, *net kazanç* 146 ATP molekülü demektir.

Karaciğerde Asetoasetik Asit Oluşumu ve Kanda Taşınması

Yağ asitlerinin yıkılmasının başlangıç kısmı büyük ölçüde karaciğerde gerçekleşir. Bu durum özellikle büyük miktarda lipitlerin enerji için kullanılmaları halinde belirgindir. Bununla birlikte, karaciğer kendi intrinsek metabolizması için yağ asitlerinin sadece küçük bir bölümünü kullanır. Yağ asidi zincirleri asetil-KoA molekülüne parçalandıkları zaman, 2 molekül asetil-KoA bir molekül asetasetik asit oluşturmak üzere birleşerek, enerji için kullanılmak üzere kan yoluyla vücudun tüm hücrelerine taşınır. Buradaki kimyasal süreçler şöyle gösterilebilir:



Asetoasetik asidin bir kısmı β -hidroksibütirik aside ve küçük bir miktarı da aşağıdaki reaksiyon ile asetona dönüştürülür:



Asetoasetik asit, β -hidroksibütirik asit ve aseton karaciğerdeki hücre zarlarından serbestçe difüzyona uğrar ve kanla perifer dokulara iletilir. Oradan tekrar hücrelere difüzyonla geçer ve bu hücrelerde ters yöndeki reaksiyonlarla asetil-KoA moleküllerini oluştururlar. Bu moleküller de sitrik asit döngüsüne girer ve enerji için daha önce açıklandığı gibi okside olurlar.

Normalde kana giren asetasetik asit ve β -hidroksibütirik asit dokulara o kadar hızlı iletilir ki, plazmadaki birleşik konsantrasyonları çok seyrek olarak 3 mg/dl'nin üzerine çıkar. Kanda düşük konsantrasyonda bulunmalarına rağmen, gerçekte büyük miktarda taşınırlar ve bu durum serbest yağ asidi taşınması için de böyledir. Her iki madde de hedef hücrelerin zarındaki erime katsayılarının yüksek olması nedeniyle hücre zarlarından hızla difüzyona uğrarlar ve bunun sonucu olarak hücrelere hızlı taşınırlar.

Açlık, Diyabet ve Diğer Hastalıklarda Ketozis. Bazen asetasetik asit, β -hidroksibütirik asit ve aseton konsantrasyonları kanda ve hücrelerarası sıvılarda normalin birkaç katı artar. Bu durum asetasetik asit bir ketoasit olduğu için *ketozis* olarak adlandırılır. Bu üç bileşiğe de *keton cisimleri* adı verilir. Ketozis özellikle açlık, diyabetes mellitus veya kişi tamamen yağdan oluşan diyetle beslendiğinde ortaya çıkar. Bütün bu durumlarda özellikle karbohidrat hiç metabolize olmaz. Zira açlıkta ve yüksek yağlı diyetle karbohidrat yoktur; diyabette ise insülin bulunmadığından hücrelere glikoz verilemez.

Karbohidratlar enerji için kullanılmadıkları zaman vücuttaki enerjinin hemen hemen tümü yağ metabolizmasından sağlanır. Bu bölümde daha sonra inceleneceği gibi, karbohidratların eksikliği yağ dokularından yağ asitlerinin ayrılma hızını otomatik olarak artırır; ayrıca birçok hormonal etken (adrenal korteksten glikokortikoidlerin, pankreastan glukagon salgısının artması ve pankreastan insülin salgısının azalması) yağ dokularından yağ asitlerinin serbestlenmesini artırır. Sonuç olarak, (1) enerji için kullanılmak üzere periferdeki doku hücrelerine ve (2) karaciğer hücrelerine bol miktarda yağ asidi ulaşır; burada yağ asitlerinin çoğu keton cisimlerine dönüşür.

Karaciğerde aşırı oluşan keton cisimleri de hücrelere taşınır. Birçok nedenden dolayı, hücrelerde okside olabilen keton cisimlerinin miktarı sınırlıdır; en önemli nedenleri şöyle sıralanabilir: Karbonhidrat metabolizması ürünlerinden biri olan oksaloasetatin sitrik asit döngüsüne girmeden önce asetil-KoA ile birleşmesi gerekir. Bu yüzden, oksaloasetatin eksikliği asetil KoA'nın sitrik asit döngüsüne girmesine engel olur. Bu sırada karaciğerden kana çok büyük miktarda asetoasetik asit ve diğer keton cisimleri boşaldığından kandaki asetoasetik asit ve β -hidroksibütirik asit konsantrasyonu bazen normalin 20 katına çıkar; bu da Bölüm 30'da açıklandığı gibi ileri derecede asidoza yol açar.

Ketozis süresince oluşan aseton uçucu bir maddedir; soluk verirken akciğerlerden küçük miktarlarda atılır. Soluğa aseton kokusu verir ve bu aseton kokusu, ketozis tanısının bir kriteri olarak sıklıkla kullanılır.

Yağ Oranı Yüksek Diyete Uyum. Karbonhidrat diyetinden hemen hemen tamamen yağlı bir diyetle yavaşça geçerken, kişinin vücudu, her zamankinden çok daha fazla asetoasetik asit kullanımına adapte olur ve normal olarak ketozis gelişmez. Örneğin bazen tamamen yağ diyeti ile beslenen Eskimolarda ketozis görülmez. Kuşkusuz, hiçbir bilinmeyen bazı faktörlerin hücrelerdeki asetoasetik asit metabolizmasını hızlandırdığı kabul edilmektedir; ancak bunlardan hiçbirisi net değildir. Normal olarak bütün enerjilerini glikozdan sağlayan beyin hücreleri bile birkaç hafta sonra enerjilerinin %50-75'ini yağdan sağlayabilirler.

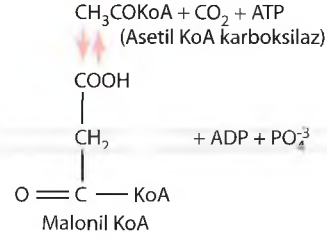
Karbonhidratlardan Trigliseritlerin Sentezi

Vücuda fazla miktarda karbonhidrat alındığında ya enerji için hemen kullanılır ya da glikojen halinde depo edilir; fazlası da hızla trigliseritlere çevrilerek yağ dokusunda depolanır.

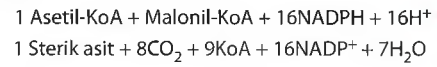
İnsanda trigliserit sentezi büyük ölçüde karaciğerde, küçük miktarda da yağ dokusunda gerçekleşir. Karaciğerde oluşan trigliseritler, depolandığı yer olan yağ dokusuna büyük oranda VLDL ile taşınırlar.

Asetil-KoA'nın Yağ Asitlerine Dönüşümü. Trigliseritlerin sentezinde ilk aşama, karbonhidratların asetil KoA'ya dönüşümüdür. Bölüm 67'de açıklandığı gibi, bu glikolitik sistem ile glikozun normal olarak yıkılması sırasında oluşur. Yağ asitleri gerçekte asetik asidin büyük polimerleri olduğundan asetil-KoA'nın yağ asitlerine nasıl dönüştüğünü anlamak kolaydır. Bununla birlikte, yağ asitlerinin asetil-KoA'dan sentezi basitçe daha önce tanımlanan oksidatif yıkılmanın tersine dönüşü ile sağlanamaz. Onun yerine Şekil 68-3'de gösterildiği gibi iki aşamalı olarak, başlıca malonil-KoA ve NADPH'dan geçen bir polimerizasyonla gerçekleşir.

Aşama 1:



Aşama 2:



Şekil 68-3 Yağ asitlerinin sentezi.

Yağ Asitlerinin α -Gliserofosfatla Birleşerek Trigliseritleri Oluşturması. Sentezlenen yağ asitleri zincirleri 14-18 karbon atomu içerecek kadar büyüdüklerinde trigliseritleri oluşturmak üzere gliserolle birleşirler. Bu dönüşümü sağlayan enzimler, yağ asitleri zincirlerinin 14 karbonlu ya da daha fazla karbonlu oluşuna göre özgüllük gösterirler. Bu faktör vücutta depo edilen trigliseritlerin fiziksel kalitesini kontrol eder.

Şekil 68-4'te gösterildiği gibi, trigliseridin gliserol kısmı, glikoz yıkılmasının glikolitik yolunda oluşan bir diğer ürün olan α -gliserofosfattan sağlanır. Bu mekanizma Bölüm 67'de tartışılmıştır.

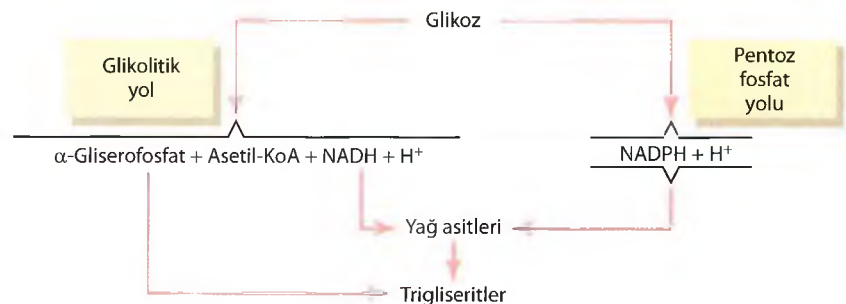
Karbonhidratların Yağa Çevrilmesinde Verim.

Trigliserit sentezi sırasında, glikoz enerjisinin sadece yaklaşık yüzde 15'i ısı şeklinde kaybolur; geri kalan yüzde 85'i depolanan trigliseritlere aktarılır.

Yağ Sentezi ve Depolanmasının Önemi. Karbonhidratlardan yağ sentezi özellikle iki bakımdan önemlidir:

1. Vücudun çeşitli hücrelerinin karbonhidratları glikojen şeklinde depolama yetenekleri genellikle zayıftır. Karaciğer, iskelet kasları ve öteki bütün dokular birlikte dikkate alınsa bile birkaç yüz gramdan fazla glikojen depolayamazlar. Buna karşın vücutta kilolarca yağ depo edilebilir. Böylece yağ sentezi, enerjinin karbonhidratlarla (ve proteinler) alınan enerjinin fazlasının, daha sonra kullanılmak üzere depo edilmesini sağlar. Gerçekten de orta yapıda bir kişi karbonhidratlara göre 150 kat daha fazla enerjiyi yağ şeklinde depo edebilir.
2. Bir gram yağdaki enerji, bir gram glikojenin enerjisinin yaklaşık 2,5 katıdır. Böylece belirli bir ağırlık artmasıyla bir kişi yağ şeklinde, karbonhidrat şekline göre çok daha

Şekil 68-4 Glikozdan trigliseritlerin sentezini gösteren genel şema.



fazla enerji depo edebilir. Bu olay, sağ kalımları için yüksek hareket hızı gereken hayvanlar açısından çok önemlidir.

İnsülin Yokluğunda Karbonhidratlardan Yağ Sentezi Yetersizliği. Yetersiz insülin varlığında, ciddi diyabetes mellitus meydana geldiği için, aşağıdaki nedenlerden dolayı yağlar çok az sentezlenir: İlk olarak insülin bulunmadığı zaman glikoz, yağ ve karaciğer hücrelerine yeteri kadar giremeyeceğinden, yağ sentezi için glikozdan sağlanacak asetil-KoA ve NADPH da azalır. İkinci olarak yağ hücrelerindeki glikozun eksikliği α -gliserofosfatı da azaltarak dokularda trigliserit yapımını zorlaştırır.

Proteinlerden Trigliseritlerin Sentezi

Bölüm 69'da tartışıldığı gibi, birçok amino asit asetil-KoA'ya çevrilebilir. Daha sonra asetil-KoA trigliseritlere sentezlenebilir. Böylece insanlar diyetle dokuların kullanabileceğinden daha fazla protein aldıklarında fazlası yağ halinde depolanır.

Trigliseritlerden Enerji Serbestlenmesinin Düzenlenmesi

Fazla Miktarda Karbonhidrat Bulunduğunda Enerji İçin Yağlar Yerine Karbonhidratlar Tercih Edilir. Vücutta fazla miktarda karbonhidrat bulunduğu zaman enerji için trigliseritler yerine karbonhidratlar kullanılır. Karbonhidratların bu "yağ koruyucu" etkisinin birçok nedenleri vardır. En önemlilerinden biri şudur: yağ dokusu hücrelerindeki yağlar depolanan trigliseritler ve az miktarda da serbest yağ asitleri olmak üzere başlıca iki şekilde bulunur. Bunlar birbiriyle dengededirler. α -gliserofosfat fazla miktarda olduğunda (fazla miktarda karbonhidrat bulunduğu) serbest yağ asitleriyle trigliseritleri oluşturmak üzere bağlanır. Sonuç olarak, serbest yağ asitleriyle trigliseritler arasındaki denge, depo trigliseritlere doğru kayar. Bunun sonucunda, enerji için yağ asitlerinin yalnız çok az miktarı kullanılır. Ayrıca α -gliserofosfat glikoz metabolizmasının önemli bir ürünü olduğundan, fazla miktarda glikozun bulunması yağ asitlerinin enerji için kullanılmamasını otomatik olarak baskılar.

İkinci olarak, karbonhidrat fazla miktarda bulunduğu yağ asitlerinin sentezi yıkımlarından daha hızlı olur. Bu etki kısmen, karbonhidratlardan fazla miktarda asetil-KoA oluşumuna ve yağ dokusundaki serbest yağ asitlerinin konsantrasyonlarının düşüklüğüne bağlıdır. Böylece asetil-KoA'nın yağ asitlerine dönüşümü için uygun koşullar yaratılmış olur.

Karbonhidratların yağa dönüşümünü hızlandıran daha da önemli bir faktör vardır: Yağ asitlerinin sentezinde ilk ve aynı zamanda hız kısıtlayıcı basamak, asetil-KoA'nın karboksilasyonu ile malonil-KoA oluşumudur. Bu reaksiyonun hızı primer olarak *asetil-KoA karboksilaz* enzimi ile kontrol edilir ve bu enzimin aktivitesi sitrik asit döngüsünün ara maddeleri ile hızlanır. Fazla miktarda karbonhidrat kullanıldığında bu ara maddeler artar ve yağ asitlerinin sentezi de artar.

Böylece diyetle karbonhidratların fazla miktarda bulunması sadece yağ koruyucu etki göstermez; aynı zamanda yağ depolarını da çoğaltır. Gerçekten de, enerji için kullanılmayan veya vücudun küçük glikojen depolarında depolanan karbonhidratların fazlası yağa çevrilerek depolanır.

Karbonhidratların Yokluğunda Enerji İçin Yağ Kullanımının Hızlanması. Karbonhidratların yokluğu halinde, karbonhidratların bütün yağ koruyucu etkileri kaybolur ve olaylar tersine döner. Denge ters yöne kayar; yağ hücrelerinden yağlar mobilize olur ve enerji için karbonhidratların yerine kullanılır.

Yağ dokusundan hızlı yağ asidi mobilizasyonunu sağlamada birçok hormon değişiklikleri de önem taşır. Bunlar arasında en önemlisi, karbonhidrat yokluğunda pankreas-tan insülin salgılanmasındaki belirgin azalmadır. Bu, yalnız dokularda glikoz kullanım hızını azaltmakla kalmaz, aynı zamanda yağ depolanmasını da azaltarak dengeyi karbonhidratların kullanımı yerine yağların kullanımı yönüne kaydırır.

Yağ Kullanımının Hormonlarla Düzenlenmesi. Endokrin bezlerden salgılanan en az yedi hormon yağ kullanımını üzerinde önemli etkilere sahiptir. Önceki paragrafta açıklanan insülin eksikliğinin yanı sıra, yağ metabolizması ile ilgili bazı önemli hormonal etkiler burada belirtilmiştir.

Yağ kullanımında oluşan belki de en dramatik artış, ağır egzersiz sırasında gözlenir. Bu durum, egzersiz sırasında hemen hemen tamamen sempatik uyarılma sonucu böbreküstü bezinin medullasından *epinefrin* ve *norepinefrin* salgılanmasıyla gerçekleşir. Bu iki hormon, direkt olarak yağ hücrelerinde bol miktarda bulunan *hormona duyarlı trigliserit lipazı* aktive ederler ve bu trigliseritlerin çok hızlı parçalanmasına ve yağ asitlerinin mobilizasyonuna neden olur. Bazen egzersiz yapan bir kişinin kanda serbest yağ asidi konsantrasyonu sekiz kat kadar artar ve bu yağ asitlerinin kaslarda enerji için kullanımı da aynı oranda artar. Sempatik sinir sistemini aktive eden başka tipteki stresler de yağ asidi mobilizasyonunu ve kullanımını benzer yoldan artırır.

Stres aynı zamanda ön hipofiz bezinden büyük miktarda *kortikotropin* serbestlenmesine yol açar. Bu da, böbreküstü korteksinde büyük miktarda *glikokortikoid* salgılanmasına neden olur. Hem kortikotropin hem de glikokortikoidler ya epinefrin ve norepinefrin ile aktive olan hormona duyarlı trigliserit lipazı ya da benzeri bir lipazı aktive ederler. Kortikotropin ve glikokortikoidler bir endokrin hastalık olan Cushing sendromunda olduğu gibi uzun süre fazla miktarda salgılanırsa, yağlar çoğu kez ketozis yaratacak kadar fazla mobilize olurlar. Bu nedenle, kortikotropin ve glikokortikoidlerin *ketojenik etkiye* sahip oldukları söylenir. *Büyüme hormonu* da hormona duyarlı lipazın aktivasyonunda kortikotropin ve glikokortikoidlere benzer etkiye sahipse de bu etki daha zayıftır. Bu nedenle büyüme hormonunun hafif bir ketojenik etkisi vardır.

Son olarak, tiroid hormonunun vücutta etkilediği tüm hücrelerde enerji metabolizmasını artırması nedeniyle yağın hızlı mobilizasyonunu sağladığına inanılmaktadır. Asetil-KoA ile hem karbonhidrat hem de yağ metabolizmasının diğer ara ürünlerinin hücrelerde azalması da yağların mobilizasyonuna yol açabilir.

Metabolizma üzerinde farklı hormonların etkileri, her hormon ile ilgili bölümlerde ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

Şişmanlık (Obezite)

Şişmanlık, vücutta aşırı yağ birikimi anlamına gelir. Bu konu, dengeli beslenme ile ilgili olarak Bölüm 71'de ayrıntılı şekilde tartışılacaktır. Kısaca şişmanlık vücutta enerji için kullanılabilecek olandan daha fazla besin tüketilmesi nedeniyle

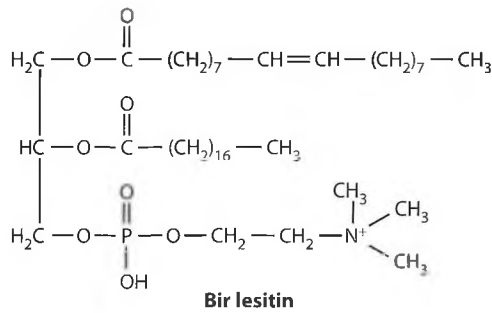
olmaktadır. Yağ, karbonhidrat ya da proteinlerden oluşan fazla besin daha sonra enerji olarak kullanılmak üzere yağ dokusunda tamamen yağ olarak depo edilir.

Bazı kemirgen türlerinde *kalıtsal şişmanlık* olduğu bulunmuştur. Bunlardan en az birinde yağların sentez ve depolanması normal olduğu halde, doku lipazı yoluyla yağ dokusundan yağ mobilizasyonunun etkin olmadığı gözlenmiştir. Böyle tek yönlü süreç, yağ dokularını ilerleyici olarak artırır; ciddi bir şişmanlığa yol açar.

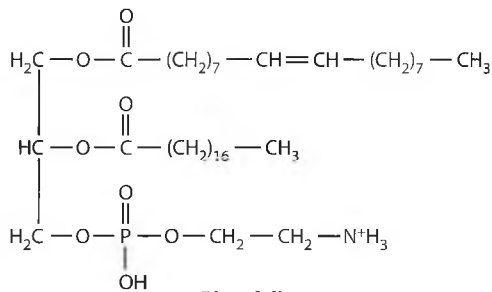
Fosfolipitler ve Kolesterol

Fosfolipitler

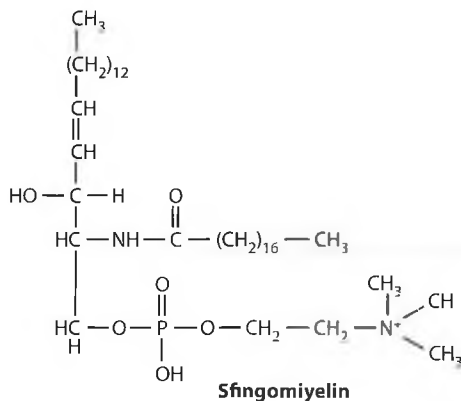
Vücut fosfolipitlerinin başlıca tipleri, kendine özgü kimyasal formülleri Şekil 68-5'te görülen *lesitinler*, *sefalinler* ve *sfinomyelin*dir. Fosfolipitler daima bir ya da daha çok yağ asidi molekülü, bir fosforik asit radikali ile genellikle bir azotlu baz içerirler. Fosfolipitlerin kimyasal yapılarında bazı değişiklikler olmasına rağmen fiziksel özellikleri benzerdir. Çünkü hepsi de lipitlerde erirler; lipoproteinlerle taşınırlar; hücre ve hücreçi zarlarda olduğu gibi farklı yapısal amaçlar için tüm vücutta kullanılırlar.



Bir lesitin



Bir sefalin



Sfingomiyelin

Fosfolipitlerin Oluşumu. Bazı hücreler çok miktarda fosfolipit yapımı için özel bir yeteneğe sahip olmalarına rağmen, fosfolipitler bütün vücut hücrelerinde sentezlenirler. Olasılıkla fosfolipitlerin yüzde 90'ı karaciğer hücrelerinde yapılır. Ayrıca, lipid emilimi sırasında bağırsak epitel hücrelerinde de önemli miktarda yapılırlar.

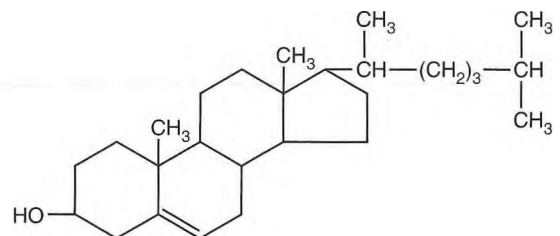
Fosfolipit oluşum hızı bir ölçüde yağ metabolizmasını kontrol eden faktörlerce denetlenir. Karaciğerde trigliseritler biriktiği zaman fosfolipit oluşum hızı da artar. Ayrıca, bazı fosfolipitlerin oluşumu için özgün kimyasal maddelere gerek vardır. Örneğin, lesitin oluşumu için vücutta sentez edilen ya da besinlerle alınan *kolin* gerekir. Çünkü, lesitin molekülündeki azotlu baz *kolin*'dir. Bazı sefalınlerin oluşumu için de *inozitol* gereklidir.

Fosfolipitlerin Özgül Kullanımı. Fosfolipitlerin bazı işlevleri şunlardır: (1) Fosfolipitler, kandaki lipoproteinlerin önemli bileşenleridir ve çoğunun oluşumu ve işlevi için gereklidirler. Yokluklarında kolesterol ve diğer lipidlerin taşınmasında ciddi bozukluklar ortaya çıkabilir. (2) Pıhtılaşma olayını başlatan tromboplastin önemli ölçüde sefalinerden oluşmuştur. (3) Sinir sisteminde büyük miktarlarda sfingomiyelin bulunur. Sinir liflerinin etrafındaki miyelin kılıfında yalıtıcılık görevi yapar. (4) Fosfolipitler, dokulardaki farklı kimyasal reaksiyonlarda gerektiğinde fosfat radikallerini verirler. (5) Fosfolipitlerin belki de en önemli fonksiyonlarından biri, vücuttaki bütün hücrelerde yapı elemanlarının -başlıca hücre zarlarının- oluşumuna katkıda bulunmalarıdır. Bu işlev, kolesterolün benzer fonksiyonu ile ilişki olarak bu bölümde ileride tartışılacaktır.

Kolesterol

Formülü Şekil 68-6'da gösterilen kolesterol, tüm insan besinlerinde vardır ve gastrointestinal kanaldan bağırsak lenfine yavaş bir şekilde emilir. Yağda yüksek eriyebilirlik gösterdiği halde suda az erir. Yağ asitleriyle ester oluşturma yeteneğine sahiptir. Gerçekten de plazma lipoproteinlerinde bulunan kolesterolün yaklaşık yüzde 70'i kolesterol esterleri şeklindedir.

Kolesterol Oluşumu. Her gün sindirim sisteminde alınan *ekzojen kolesterol* olarak isimlendirilen kolesterolden başka, vücut hücrelerinde de daha büyük miktarda *endojen kolesterol* oluşur. Aslında dolaşımdaki plazma lipoproteinleri içinde bulunan endojen kolesterolün hemen hepsi karaciğerde yapılırsa da, vücuttaki bütün öteki hücreler de en azından bir miktar kolesterol yaparlar. Çünkü bütün hücrelerdeki zarlı yapıların çoğu kısmen bu maddeden oluşmaktadır.



Sekil 68-6 Kolesterol.

Kolesterolün ana yapısı bir sterol çekirdeğidir. Bu, birçok asetil-KoA moleküllerinden sentez edilir. Buna karşılık, sterol çekirdeği çeşitli yan zincirler yardımıyla (1) kolesterol, (2) karaciğerde yapıları safra asitlerinin yapısındaki kolik asit ve (3) adrenal korteks, overler ve testislerden salgılanan birçok önemli steroid hormonlar (bu hormonlar daha sonraki bölümlerde tartışılacaktır) gibi birçok bileşikler oluşturabilir.

Plazma Kolesterol Konsantrasyonunu Etkileyen Faktörler-Vücut Kolesterolünün Geribildirim Kontrolü. Plazma kolesterol konsantrasyonunu etkileyen önemli etkenler arasında şunlar sayılabilir:

1. *Hergün besinlerle alınan kolesterol miktarındaki artış* plazma konsantrasyonunu hafifçe yükseltir. Ancak, kolesterol yiyeceklerle alındığında yükselen kolesterol konsantrasyonu, kolesterolün endojen sentezi için en temel enzim olan 3-hidroksi-3-metilglutaril KoA redüktazı baskılayarak plazma kolesterol konsantrasyonunun aşırı artışını önlemek için intrinsek geribildirim kontrol sistemi oluşturur. Sonuç olarak, kişilerin cevaplarının belirgin şekilde farklı olmasına rağmen, diyetteki kolesterol miktarının değişimiyle plazma kolesterol konsantrasyonu genellikle yüzde ± 15 'ten fazla değişmez.
2. *Yüksek derecede doymuş yağlardan* oluşan bir diyet özellikle aşırı kilo alımı ve şişmanlıkla ilişkili olarak kandaki kolesterol konsantrasyonunu yüzde 15-25 kadar yükseltir. Bu karaciğerdeki yağ deposunun artması ile sonuçlanır ve daha sonra karaciğer hücrelerine kolesterol yapımı için bol miktarda asetil-KoA temin eder. Bu nedenle, kandaki kolesterol konsantrasyonunu azaltmak için diyetteki kolesterol konsantrasyonu kadar, doymuş yağ konsantrasyonunu da azaltmak önemlidir.
3. *Yüksek düzeyde doymamış yağ asitlerini* içeren yağ alınması genellikle kan kolesterol düzeyini hafif ya da orta derecede düşürür. Günümüzde bu gözlem diyet uygulamalarının temelini oluşturduğu halde, bu etkinin mekanizması bilinmemektedir.
4. *İnsülin ya da tiroid hormonu eksikliği* kanda kolesterol düzeyini yükseltirken, buna karşın tiroid hormonu artışı konsantrasyonunu düşürür. Bu etkiler olasılıkla lipitlerin metabolizmasından sorumlu özgül enzimlerin aktivasyon derecesindeki değişimlere bağlıdır.
5. Kolesterol metabolizmasının *genetik bozuklukları* büyük ölçüde plazma kolesterol düzeyini arttırabilir. Örneğin, *LDL reseptörünün* gen mutasyonu, karaciğerin kolesterolde zengin LDL'leri yeterince plazmadan temizlemesini engeller. Sonra da anlatılacağı gibi, bu karaciğerin aşırı miktarda kolesterol üretmesine neden olur. LDL reseptörlerinin bir bölümünün de bağlandığı *apolipoprotein B'*yi kodlayan genin mutasyonu da karaciğer tarafından aşırı miktarda kolesterol üretimine sebep olur.

Vücutta Kolesterolün Özgül Kullanımı. Vücutta, zarlar dışında kolesterol en çok karaciğerde kolik asit sentezi için kullanılır. Kolesterolün yüzde 80 kadarı kolik aside çevrilmiştir. Bölüm 70'te açıklandığı gibi, bu da öteki maddelerle birleşerek yağların sindirimini ve emilimini hızlandıran safra tuzlarını oluşturur.

Küçük miktarda kolesterol (1) böbreküstü bezinde *adrenokortikal hormonların* yapımında, (2) overlerde *progesteron*

ve *östrojen* yapımında ve (3) testislerde *testosteron* yapımında kullanılır. Bu bezler, endokrinoloji ile ilgili bölümlerde görüleceği gibi, kendi sterollerinin sentezini de yaparak hormonları oluşturmaktadırlar.

Büyük miktarda kolesterol derinin korneum tabakasına çökelmiştir. Böylece öteki lipitlerle birlikte suda eriyen maddelerin emilimine ve birçok kimyasal maddelerin etkisine karşı derinin direncini artırır. Çünkü, kolesterol ve diğer lipitler vücuda kolaylıkla girebilen asit ve çeşitli çözücü maddelere karşı yüksek derecede dayanıklılık gösterirler. Bu lipitler, aynı zamanda deriden suyun buharlaşmasını da önlerler. Normalde, günde 300-400 ml olan buharlaşma, bu korunma olmazsa (deri kaybı olan yanıklı hastalardaki gibi) 5-10 litreye yükselebilir.

Fosfolipitler ve Kolesterolün Hücrelerde - Özellikle Zarlarda-Yapısal İşlevleri

Fosfolipitlerin ve kolesterolün yukarıda sayılan kullanılıma şekilleri, bütün vücut hücrelerinde özelleşmiş yapıların, özellikle zarların oluşumundaki önemi yanında küçük kalır. Bölüm 2'de tüm vücut hücrelerinde, hem hücre zarı hem de bütün hücre içi organellerin zarlarında büyük miktarda fosfolipit ve kolesterolün bulunduğu işaret edilmişti. Hücre zarlarının akışkanlığını belirleme yönünden zardaki kolesterolün fosfolipitlere *oranının* özel bir önem taşıdığı da bilinmektedir.

Zarların oluşabilmesi için suda çözünmeyen maddelerin kullanılması gerekir. Genel olarak, vücutta suda erimeyen maddeler (kemiğin inorganik maddeleri dışında) sadece lipitler ve bazı proteinlerdir. Böylece, bütün vücutta hücrelerin fiziksel bütünlüğü başlıca fosfolipitler, kolesterol ve bazı suda erimeyen proteinlerle sağlanır. Fosfolipitler üzerindeki polar yükler, zarlar ile çevrelerindeki sıvılar arasındaki yüzeyler arasında gerilimi de azaltırlar.

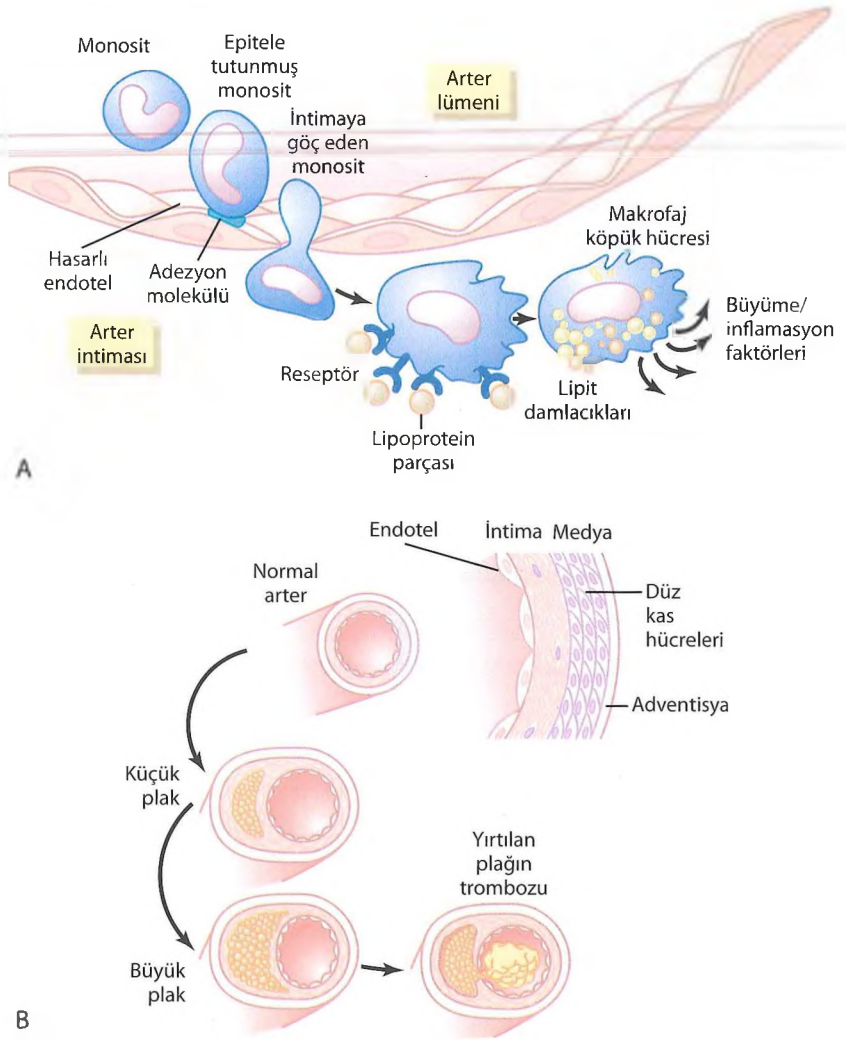
Hücrelerin yapısal elemanlarının oluşumunda fosfolipitler ve kolesterolün önemini gösteren bir başka gerçek, karaciğer dışındaki hücrelerde bu maddelerin dönüşüm hızlarının yavaş olmasıdır (dönüşüm hızı aylar veya yıllar boyu sürer). Örneğin beyin hücrelerinde bellek süreçleriyle ilişkili işlevleri, haraplanamaz fiziksel niteliklerine bağlıdır.

Ateroskleroz

Ateroskleroz, büyük ve orta boy arterlerin duvarlarının iç yüzeyinde gelişen *ateromatöz plaklar* adı verilen yağlı lezyonlar oluşturan bir hastalıktır. Tersine, *arteriyoskleroz* ise her çaptaki kan damarlarında kalınlaşma ve sertleşmeyi ifade eden genel bir terimdir.

Kan damarlarında çok erken belirlenebilen bir anormallik daha sonra ateroskleroza dönüşen damar endoteli hasarıdır. Bu hasar, endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin sayısını artırır ve makromoleküllerin, trombositlerin ve monositlerin damar endoteline adezyonunu önlemeye yardım eden nitrik oksidi ve başka molekülleri salgılaya yeteneğini azaltır. Damar endotelinde hasar olduktan sonra, dolaşımdaki monositler ve lipitler (çoğu düşük dansiteli lipoproteinler) hasarlı yerde (Şekil 68-7A) toplanmaya başlar. Monositler endoteli geçerek damar *intimasına* girer ve sonra biriken lipoproteinleri sindirecek ve oksitleyecek köpük görünümü

Şekil 68-7 Aterosklerotik plak gelişimi. A, Bir arterin hasarlı endotel hücrelerinde bulunan adezyon moleküllerine bir monositin tutunması. Sonra monosit endoteli geçerek arter duvarı intimasına göç eder ve makrofaja dönüşür. Daha sonra makrofaj lipoproteinleri sindirip oksitleyerek bir makrofaj köpük hücresi şeklinde dönüşür. Köpük hücreleri intima tabakasının inflamasyonuna ve gelişimine neden olan maddeler serbestler. B, Makrofajların daha da birikimi ve intimanın gelişimi, plakların daha da büyümesine ve lipidlerin birikmesine neden olur. Sonuç olarak plak damarı tıkayarak ya da parçalayarak arterdeki kanın pıhtılaşmasına ve trombus oluşmasına yol açar. (Libby P: Inflammation in atherosclerosis. Nature 420:2002'den değiştirilerek alınmıştır.)



makrofajları oluşturmak üzere farklılaşırlar. Sonra, bu makrofaj köpük hücreleri kan damarlarına çöker ve görülebilen bir yağ tabakası oluşturur.

Zamanla yağ tabakaları büyüyüp kaynaşırlar. Bunu çevreleyen fibröz doku ve düz kas dokuları giderek büyük plaklar oluşturmak üzere çoğalırlar (Şekil 68-7B). Ayrıca makrofajlar inflamasyona neden olan ve arter duvarının iç yüzünde düz kasın ve fibröz dokunun çoğalmasına neden olan maddeler de serbestler. Hücrel çöğalma ile birlikte lipid toplanması o kadar büyük olur ki plak arter lümeninin içine doğru uzar ve kan akımını büyük oranda azaltır, hatta bazen damar tamamen kapanabilir. Tıkanma olmadığı halde plaktaki fibroblastlar çok büyük oranda sıkı bir bağ dokusu haline gelir ve skleroz (fibrozis) gelişir. Bu skleroz bazen çok artarak arterleri sertleştirir. Daha sonra, kolesterol ve öteki lipidlerin üzerine kalsiyum tuzları çöker ve arterleri sert tüpler haline getiren kireçlenmeler oluşur. Hastalığın bu son iki evresine basitçe "arterlerin sertleşmesi" adı verilir.

Aterosklerotik arterler genişleyebilme yeteneklerini büyük ölçüde kaybederler ve duvarlarındaki dejeneratif alanlar nedeniyle de kolayca yırtılabilirler. Ateromatöz plaklar çok defa kan akımına doğru çıkıntılar yaparlar. Ayrıca yüzeyleri pürüzlü olduğundan kanın pıhtılaşmasını kolaylaştırarak trombus ya da emboli oluşumuna yol açarlar (Bölüm 36'ya bakınız); böylece, arterde tüm kan akımı aniden engellenir.

Birleşik Amerika ve Avrupa'da tüm ölümlerin neredeyse yarısı damar hastalığı nedeniyle olur. Bu ölümlerin yaklaşık

üçte ikisi, bir veya daha fazla koroner arterin trombozundan kaynaklanır. Geri kalan üçte biri ise özellikle beyinde (inmeye neden olur), aynı zamanda böbrekler, karaciğer, gastrointestinal kanal, ekstremiteler gibi vücuttaki öteki organların damarlarında oluşan tromboz veya kanamalar nedeniyle olur.

Aterosklerozun Temel Nedenleri- Kolesterol ve Lipoproteinlerin Roller

Artmış Düşük Dansiteli Lipoproteinler. Ateroskleroz oluşumunda en önemli etken, kolesterolün düşük dansiteli lipoproteinler şeklinde kanda yüksek konsantrasyonda bulunmasıdır. Yüksek kolesterolü düşük dansiteli bu lipoproteinlerin plazma konsantrasyonu günlük diyetle alınan yüksek derecede doymuş yağ miktarı; obezite ve fiziksel hareketsizlik gibi bazı etkenlerle artar. Daha az olarak da, fazla kolesterolü gıda ile almak da, düşük dansiteli lipoproteinlerin plazma düzeylerini yükseltebilir.

Bunun ilginç bir örneği, normal olarak bitkisel besinlerle beslenmelerinden dolayı plazma kolesterol konsantrasyonları düşük olan tavşanlarda görülür. Bu hayvanlar yüksek miktarda kolesterol içeren besinlerle beslendiklerinde arteriyel sistemlerinde ciddi aterosklerotik plaklar gelişir.

Ailevi Hiperkolesterolemi. Vücudun hücre zarları yüzeylerinde, düşük dansiteli lipoprotein reseptörlerinin yapımı ile ilgili genlerin bozukluğu sonucu oluşan bir hastalıktır. Bu reseptörlerin eksikliğinde, karaciğer hem orta hem de düşük dansiteli lipoproteinleri geri alamaz. Karaciğer hücrelerine

kolesterolün normal şekilde dönememesi sonucu, karaciğer hücrelerinde yeni kolesterol yapım gücü artar ve aşırı plazma kolesterolünün geribildirimle baskılanması cevapsız kalır. Sonuç olarak, karaciğerden plazmaya serbestlenen çok düşük dansiteli lipoproteinlerin miktarı büyük ölçüde artar.

Ailevi hiperkolesterolemili hastada kan kolesterol konsantrasyonu normal düzeyin dört ile altı katı olan 600-1000 mg/dl olabilir. Bu hastaların çoğu, vücutlarındaki damarlarda yaygın ateroskleroz veya miyokard enfarktüsü nedeniyle 20 yaşından önce ölür.

Heterozigot ailesel hiperkolesterolemi oldukça yaygındır ve yaklaşık 500 kişide bir görülür. Homozigot mutasyonlar sonucu oluşan bu hastalığın daha ağır formu çok nadirdir ve ortalama olarak her bir milyon doğumdan sadece birinde meydana gelir.

Aterosklerozisi Önlemede Yüksek Dansiteli Lipoproteinlerin Rolü. Yüksek dansiteli lipoproteinlerin işlevi hakkında bilinenler, düşük dansiteli lipoproteinlerin fonksiyonu ile karşılaştırıldığında çok daha azdır. Yüksek dansiteli lipoproteinlerin arter duvarlarında toplanmaya başlayan kolesterol kristallerini absorbe edebildikleri düşünülmektedir. Bu mekanizma doğru ya da yanlış olabilir; ancak yüksek dansiteli lipoproteinler gerçekten ateroskleroz gelişimine karşı korunmaya yardım etmektedirler. Bu nedenle, düşük dansiteli lipoproteinlere *oranla* yüksek dansiteli lipoproteinleri fazla olan kişilerde ateroskleroz gelişimi olasılığı önemli derecede azalır.

Ateroskleroza Neden Olan Diğer Temel Risk Etkenleri

Kolesterol ve lipoproteinleri tamamen normal düzeyde olan insanlarda da bazen ateroskleroz gelişebilir. Aterosklerozu kolaylaştırdığı bilinen bazı faktörler (1) *fiziksel hareketsizlik* ve *şişmanlık*, (2) *diyabetes mellitus*, (3) *hipertansiyon*, (4) *hiperlipidemi* ve (5) *sigara içmektir*.

Örneğin hipertansiyon, aterosklerotik koroner arter hastalığı riskini en az iki kat artırır. Aynı şekilde diyabetes mellituslu bir kişide koroner arter hastalığı gelişme riski ortalama iki kattan daha fazladır. Hipertansiyon ve diyabetes mellitus birlikte olduğunda, koroner arter hastalığı riski sekiz kattan daha fazla artar. Hipertansiyon, diyabetes mellitus ve hiperlipidemi birlikte olduğunda aterosklerotik koroner arter hastalığı riski hemen hemen 20 kat artar. Bu da, söz konusu etkenlerin sinerjik şekilde etkileşerek ateroskleroz geliştirme riskini artırdığını gösterir. Birçok aşırı kilolu ve şişman hastada, bu üç risk faktörü birlikte ortaya çıkarak arteroskleroz riskini önemli ölçüde artırır. Bu da kalp krizine, inme ve böbrek hastalığına yol açabilir.

Genç ve orta yaşlı erkeklerde ateroskleroz gelişimi aynı yaştaki kadınlarla karşılaştırıldığında daha yaygın olduğu görülür; buna dayanarak erkek seks hormonlarının aterojenik ya da tersine dişi seks hormonlarının koruyucu olabileceği ileri sürülmektedir.

Bu etkenlerin bazıları plazmadaki düşük dansiteli lipoproteinlerin konsantrasyonunu artırarak ateroskleroza yol açar. Hipertansiyon gibi diğerleri de damar endotelinde hasara ve damar dokusunda kolesterol birikmesini kolaylaştıran diğer değişimlere yol açarak ateroskleroza neden olur.

Aterosklerozun karmaşıklığına ek olarak deneysel çalışmalar *demirin kan düzeyinin fazlalığının* damar duvarlarına zarar veren serbest radikallerin oluşumuyla ateroskleroza neden olduğunu öne sürmektedir. İnsanların yaklaşık dörtte birinde *apoprotein (a)* adı verilen ek bir protein içeren özel bir düşük dansiteli lipoprotein (a) bulunur. Bu lipoprotein,

ateroskleroz sıklığını iki kat artırmaktadır. Bu aterojenik etkilerin mekanizması hala araştırılmaktadır.

Aterosklerozun Önlenmesi

Aterosklerozun gelişmesine ve ciddi vasküler hastalığa dönüşmesine karşı korunmanın en önemli önlemleri şunlardır: (1) sağlıklı bir vücut ağırlığına sahip olmak, fiziksel aktivitede bulunmak ve az kolesterolü doymamış yağ içeren besinler yemek; (2) sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivite yaparak hipertansiyonu önlemek ya da hipertansiyon gelişmişse antihipertansif ilaçlarla kan basıncını etkin şekilde kontrol etmek; (3) diyabet gelişmişse insülin tedavisi ya da diğer ilaçlarla kan glikozunu etkin şekilde kontrol etmek; ve (4) sigara içmemek.

Plazma lipitlerini ve kolesterolü düşüren bazı ilaç tedavilerinin aterosklerozu önlemede değerli olduğu ortaya konulmuştur. Karaciğerde yapılan kolesterolün çoğu safra asidine dönüşür ve bu şekilde duodenuma salgılanır. Daha sonra bu safra asidinin yüzde 90'ından fazlası ince bağırsağın terminal ilemunda emilir ve tekrar tekrar safrada kullanılır. Böylece, gastrointestinal kanalda safra asidi ile birleşen ve safra asidinin dolaşıma dönmesini önleyen herhangi bir ilaç dolaşım kanındaki toplam safra asidi havuzunu azaltabilir. Bu, karaciğer kolesterolünün daha fazlasının yeni safra asitlerine dönüşümüne yol açar. Bu nedenle, safra asitlerini bağlayan ve sadece tahıldan yapılan kahvaltılıkların çoğunda bulunan *yulaf kepeği* yemek, düşük dansitedeki yeni lipoproteinlerin ve aterosklerotik plakların oluşumu yerine, yeni safra asitlerini oluşturmak için karaciğerde kolesterol miktarını artırır. *Reçineler* de bağırsaktaki safra asitlerini bağlamak ve dışkıyla atılmasını artırmak için kullanılabilir. Böylece, karaciğer tarafından sentezlenen kolesterol azalır.

Statinler olarak adlandırılan bir başka grup ilaç, kolesterol sentezinde hız sınırlayıcı bir enzim olan *hidroksimetilglutaril-koenzim A (HMG-KoA) redüktazı* yarışmalı olarak baskılar. Bu baskılama kolesterol sentezini azaltır ve karaciğerdeki düşük dansiteli lipoproteinlerin reseptörlerini artırır. Bu da genellikle düşük dansiteli lipoproteinlerin plazma düzeylerinde yüzde 25-50 arasında azalmaya yol açar. Statinler vasküler inflamasyonu azaltmak gibi aterosklerozu önlemeye yardımcı olan diğer yararlı etkilere de sahip olabilir. Bu ilaçlar, plazma kolesterol düzeyleri yüksek olan hastaları tedavi etmek için şimdi yaygın olarak kullanılmaktadır.

Genelde, çalışmalar plazmadaki düşük dansiteli lipoproteinlerde her 1 mg/dl'lik azalmanın, aterosklerotik kalp hastalığından ölenlerin sayısında %2'lik bir azalmaya yol açtığını göstermektedir. Bunun için, uygun önlemler kalp krizini azaltmada değerli olacaktır.

Kaynaklar

- Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Borén J: Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28:1225, 2008.
- Black DD: Development and Physiological Regulation of Intestinal Lipid Absorption. I. Development of intestinal lipid absorption: cellular events in chylomicron assembly and secretion, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 293:G519, 2007.
- Brown MS, Goldstein JL: A proteolytic pathway that controls the cholesterol content of membranes, cells, and blood, *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:11041, 1999.
- Bugger H, Abel ED: Molecular mechanisms for myocardial mitochondrial dysfunction in the metabolic syndrome, *Clin Sci (Lond)* 114:195, 2008.

- Hahn C, Schwartz MA: The role of cellular adaptation to mechanical forces in atherosclerosis, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28:2101, 2008.
- Jaworski K, Sarkadi-Nagy E, Duncan RE, et al: Regulation of triglyceride metabolism IV. Hormonal regulation of lipolysis in adipose tissue, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 293:G1, 2007.
- Mansbach CM 2nd, Gorelick F: Development and physiological regulation of intestinal lipid absorption. II. Dietary lipid absorption, complex lipid synthesis, and the intracellular packaging and secretion of chylomicrons, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 293:G645, 2008.
- Mooradian AD, Haas MJ, Wehmeier KR, Wong NC: Obesity-related changes in high-density lipoprotein metabolism, *Obesity (Silver Spring)* 16:1152, 2008.
- Roden M: How free fatty acids inhibit glucose utilization in human skeletal muscle, *News Physiol Sci* 19:92, 2004.
- Tabet F, Rye KA: High-density lipoproteins, inflammation and oxidative stress, *Clin Sci (Lond)* 116:87, 2009.
- Williams KJ: Molecular processes that handle—and mishandle—dietary lipids, *J Clin Invest* 118:3247, 2008.
- Zernecke A, Shagdarsuren E, Weber C: Chemokines in atherosclerosis: an update, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28:1897, 2008.

Protein Metabolizması



Vücudun katı maddelerinin yaklaşık dörtte üçü proteinlerdir. Bunlar arasında, yapısal proteinler, enzimler, nükleoproteinler, oksijen taşıyan proteinler, kasılmayı sağlayan kas proteinleri ve

vücut genelinde hücre içi ve dışında özgül işlevler gören diğer birçok protein bulunur.

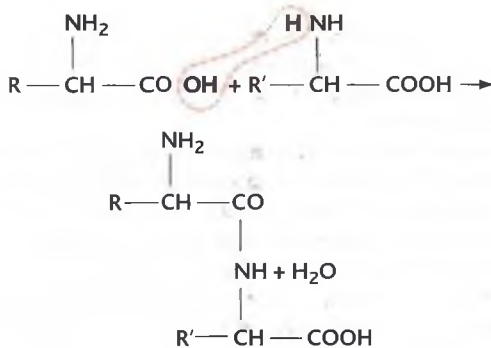
Proteinlerin farklı işlevlerini açıklayan temel kimyasal özellikleri o kadar geniştir ki bunlar, tüm biyokimya dalının büyük bir kısmını oluştururlar. Bu nedenle, buradaki tartışma protein metabolizmasının, metindeki diğer bölümlere temel oluşturacak kadar önemli birkaç özgül yönüyle sınırlandırılmıştır.

Temel Özellikler

Amino Asitler

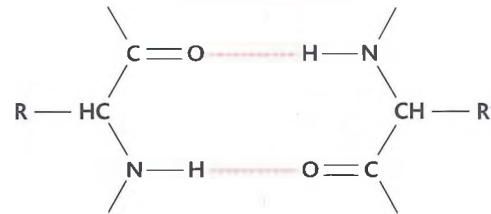
Proteinlerin ana bileşeni amino asitlerdir. Bunlardan 20 tanesi vücut proteinlerinde önemli miktarlarda bulunur. Şekil 69-1, bu 20 amino asitin kimyasal formüllerini göstermektedir. Tümünün iki ortak özelliği vardır: Her bir amino asit, bir asidik grup ($-\text{COOH}$) ile birlikte moleküle genellikle amino grubu ($-\text{NH}_2$) şeklinde bağlanan bir azot atomu taşır.

Peptit Bağları ve Peptit Zincirleri. Proteinlerdeki amino asitler, *peptit bağları* ile bağlanarak uzun zincirler oluştururlar. Bu bağlanmanın kimyasal doğası aşağıdaki reaksiyonla gösterilir:



Bu reaksiyonda, bir amino asitin amino kökündeki azotun, diğer bir amino asitin karboksil kökündeki karbon ile bağlandığına dikkat ediniz. Amino kökünden ayrılan hidrojen iyonu ile karboksil kökünden ayrılan hidroksil iyonu birleşerek bir molekül su oluşturur. Peptit bağı oluşuktan sonra yeni, daha uzun molekülde de amino kökü ile karboksil kökü zıt uçlarda bulunur. Bu köklerin her biri ilave amino asitlerle *peptit zinciri* oluşturmak üzere birleşebilir. Bazı karmaşık protein moleküllerinde, peptit bağları ile bağlı binlerce amino asit vardır. En küçük protein molekülünde bile genellikle, peptit bağları ile bağlı 20'den fazla amino asit bulunur. Ortalama, 400 amino asit civarındadır.

Protein Moleküllerindeki Diğer Bağlar. Bazı protein molekülleri tek bir zincirden değil, birkaç peptit zincirinden oluşur ve bunlar birbirlerine diğer bağlarla, sıklıkla da CO ve NH kökleri arasında kurulan *hidrojen bağlarıyla* aşağıdaki şekilde bağlanırlar:

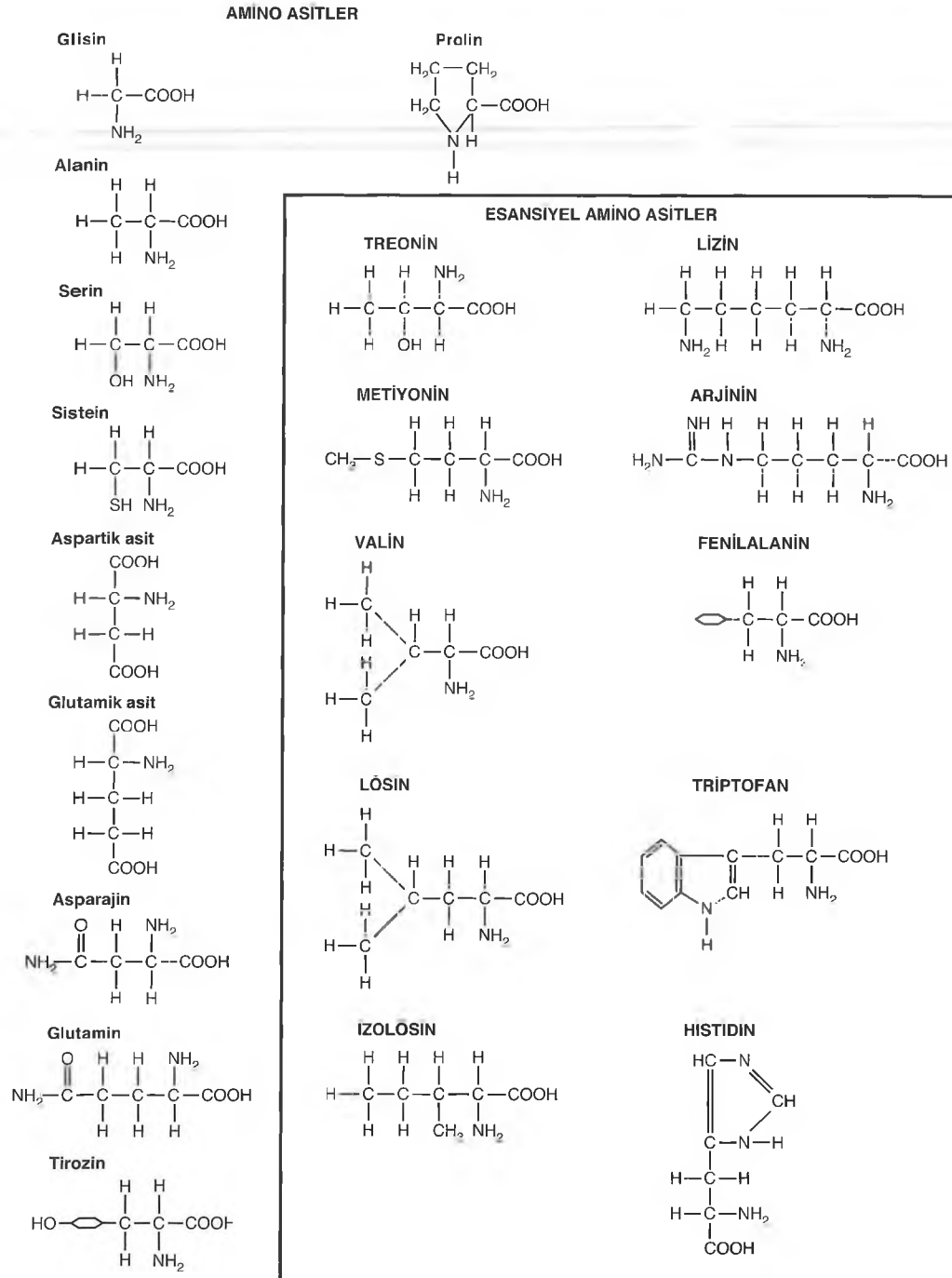


Çoğu peptit zinciri kıvrılır ya da katlanır; ardışık kıvrımlar veya katlar da yine hidrojen bağları ve diğer kuvvetlerle sıkı spiral ya da başka şekiller halinde birarada tutulur.

Amino Asitlerin Taşınması ve Depolanması

Kandaki Amino Asitler

Kanda bulunan amino asitlerin normal konsantrasyonu 35-65 mg/dl arasındadır. Bazı amino asitler diğerlerinden çok daha büyük miktarlarda bulunmasına rağmen, bu miktar 20 amino asitin her biri için ortalama 2 mg/dl'ye denk gelir. Amino asitler nispeten güçlü asitler olduklarından kanda temel olarak iyonize halde bulunurlar. İyonizasyon, NH_2 kökünden bir hidrojen atomunun ayrılmasıyla sağlanır. Bunlar, kandaki negatif iyonların 2-3 miliequivalanını oluştururlar. Farklı amino asitlerin kandaki mutlak dağılımı beslenmeyle alınan proteinlerin tipine bağlıdır; fakat en azından bazı amino asitlerin konsantrasyonları çeşitli hücrelerde o amino aside özgü sentezle düzenlenir.



Şekil 69-1 Amino asitler. Vücutta sentezi hiç yapılmayan ya da yetersiz miktarda yapılan 10 *esansiyel* amino asit gösterilmiştir. Bu esansiyel amino asitlerin besinlerle alınması gerekir.

Gastrointestinal Kanaldan Emilen Amino Asitlerin Akıbeti. Gastrointestinal kanalda sindirilen ve emilen protein ürünlerinin hemen tamamı amino asitlerdir; nadiren polipeptitler ve parçalanmamış protein molekülleri sindirim kanalından kana geçer. Yemekten hemen sonra, kandaki amino asit konsantrasyonu yükselir fakat bu artış, iki nedenden dolayı, desilitrede birkaç miligramı genellikle geçmez: Birincisi, protein sindirimi ve emiliminin genellikle 2-3 saate uzaması nedeniyle belli bir anda amino asitlerin sadece küçük bir miktarının emilmesidir. İkincisi, kana girdikten sonra fazla amino asitlerin 5-10 dakika içinde tüm hücreler ve özellikle karaciğer tarafından alınmasıdır. Bundan dolayı, hemen hemen hiçbir zaman kanda ve doku sıvılarında yüksek konsantras-

yonlarda amino asit birikir. Bunun yanında, amino asitlerin dönüşüm hızı o kadar yüksektir ki her saat vücudun bir bölümünden diğerine birçok gram protein, amino asit şeklinde taşınabilir.

Amino Asitlerin Hücrelere Aktif Taşınması. Tüm amino asit molekülleri hücre zarlarındaki porlardan geçemeyecek kadar büyüktür. Bu nedenle, önemli miktarlarda amino asitler hücre zarlarından içeri ya da dışarı sadece taşıyıcı mekanizmaları kullanarak, kolaylaştırılmış difüzyon ya da aktif transportla taşınabilir. Taşıyıcı mekanizmaların bazılarının doğası halen iyi anlaşılmamış olsa da bir kısmı Bölüm 4'te tartışılmıştır.

Amino Asitler için Böbrek Eşiği. Böbreklerde, farklı amino asitler proksimal tübül epitelinden *aktif olarak geri-milebilir*. Böylece glomerül filtratından uzaklaştırılarak kana geri döndürülmüş olurlar. Ancak, böbrek tübülündeki diğer aktif taşıma mekanizmalarında olduğu gibi, her bir amino asitin taşınabilme hızı bakımından bir üst sınırı vardır. Bu nedenle, belli bir amino asitin konsantrasyonu plazma ve glomerül filtratında çok yükselirse aktif olarak geri-milemeyen kısım idrarla kaybedilir.

Amino Asitlerin Hücrelerde Protein Olarak Depolanması

Amino asitler hücrelere girdikten hemen sonra, hücre proteinlerini oluşturmak üzere hücrenin haberci RNA'sı ve ribozomal sistemi yönetiminde peptit bağları ile bağlanırlar. Böylece, hücre içindeki amino asit konsantrasyonu genellikle düşük kalır. Hücrelerde serbest amino asitlerin büyük miktarlarda depolanması görülmez; bunun yerine, esas olarak protein şeklinde depolanırlar. Ancak, bu hücre içi proteinlerinin çoğu lizozomal sindirim enzimlerinin etkisiyle tekrar amino asitlere parçalanabilir ve hücreden kan dolaşımına taşınabilirler. Çekirdeğin kromozomlarındaki proteinler, kolajen gibi yapısal proteinler ve kastaki kasılabilen proteinler bu dönüşüm olayının dışında kalan özel istisnalar. Bu proteinler, bu ters yönde sindirim ve hücre dışına taşınmada belirgin olarak yer almazlar.

Vücudun bazı dokuları amino asit depolanmasına diğerlerinden daha fazla katkıda bulunur. Örneğin, amino asitleri işleyecek özel sistemlere sahip büyük bir organ olan karaciğer, hızla dönüştürülebilen proteinleri büyük miktarda depolayabilir. Bu durum, böbrekler ve bağırsak mukozası için de kısmen geçerlidir.

Plazma Amino Asit Konsantrasyonunun Düzenlenmesinin Bir Yolu Olarak Hücrelerden Amino Asit Serbestlenmesi. Plazma amino asit konsantrasyonları normal düzeylerin altına indiğinde gerekli amino asitler, plazma desteğini yenilemek üzere hücre dışına taşınırlar. Bu sayede, her tip amino asitin plazma konsantrasyonu oldukça sabit bir değerde tutulur. İleride vurgulanacağı gibi, endokrin bezlerden salgılanan bazı hormonlar, doku proteinleri ve dolaşımdaki amino asitler arasındaki dengeyi değiştirebilir. Örneğin, büyüme hormonu ve insülin, doku proteinlerinin oluşumunu artırırken, adrenokortikal glukokortikoid hormonlar plazma amino asitlerinin konsantrasyonunu artırır.

Vücudun Farklı Bölümlerindeki Proteinler Arasında Dönüşümlü Denge. Karaciğerdeki (ve daha az miktarlarda da diğer dokulardaki) hücresel proteinler plazma amino asitlerinden hızla sentezlenebildiği ve bu proteinlerin çoğunun aynı hızda parçalanarak plazmaya geri dönebilmesi mümkün olduğu için, vücudun esasen tüm hücrelerindeki değişebilir proteinler ve plazma amino asitleri arasında sabit bir değişim ve denge bulunmaktadır. Örneğin, herhangi bir doku protein gereksinimi duyduğunda, kanda bulunan amino asitlerden yeni proteinler sentezleyebilir; kan amino asitleri de vücudun diğer hücrelerindeki ve özellikle karaciğer hücrelerindeki proteinlerin yıkımı ile yenilenir. Bu etkiler özellikle kanser hücrelerindeki protein sentezinde belirgindir. Kanser hücreleri sıklıkla amino asitlerin verimli kullanıcılarıdır; bundan dolayı, diğer hücrelerin proteinleri belirgin olarak azalabilir.

Proteinlerin Depolanmasında Üst Sınır. Her bir tip hücrenin depolayabileceği protein miktarı bakımından bir üst

sınırı vardır. Bütün hücreler sınıra ulaştıktan sonra, hala dolaşımda bulunan amino asitlerin fazlası, aşağıda tartışılacağı gibi, diğer ürünlere parçalanır ve enerji için kullanılır; veya yağ ya da glikojene dönüştürülerek bu şekilde depolanırlar.

Plazma Proteinlerinin İşlevsel Roller

Plazmada bulunan başlıca protein tipleri *albümin*, *globulin* ve *fibrinojen*dir.

Albüminin başlıca görevi, Bölüm 16'da anlatıldığı gibi, plazmada *kolloid ozmotik basıncını* sağlayarak plazmanın kapillerlerden kaybını önlemektir.

Globülinler plazmada belli *enzimatik işlevleri* sağlarlar; aynı derecede önemli diğer bir işlevi de, Bölüm 34'te tartışıldığı gibi, istilacı organizmalara karşı vücudun doğal ve edinilmiş *bağışıklığından* sorumlu olmalarıdır.

Fibrinojen, kanın pıhtılaşması sırasında uzun fibrin lifleri şeklinde polimerize olur. Böylece *oluşan kan pıhtısı*, Bölüm 36'da tartışıldığı gibi, dolaşım sistemindeki kaçakların onarılmasına yardımcı olur.

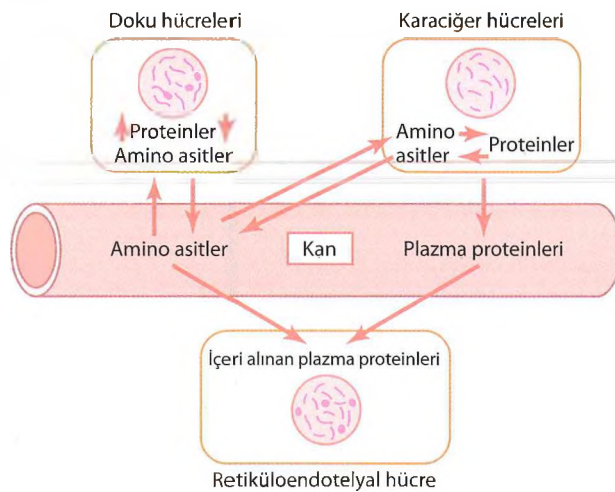
Plazma Proteinlerinin Oluşumu. Plazma proteinlerinden albümin ve fibrinojenin hemen tamamı, globülinlerin de yüzde 50-80'i karaciğerde yapılır. Globülinlerin geri kalanı tamamen lenfoid dokularda yapılır. Bunlar temel olarak immün sistemde antikorları oluşturan gama globülinlerdir.

Karaciğerde plazma proteinlerinin yapım hızı 30 g/gün kadar aşırı yüksek olabilir. Belli hastalıklar plazma proteinlerinin hızlı kaybına neden olabilir; deride geniş alanların soyulmasına neden olan yanıklar çıplak bölgelerden günde birkaç litre plazma kaybına neden olabilir. Bu tür durumlarda plazma proteinlerinin karaciğer tarafından hızlı üretimi ölümün önlenmesinde oldukça değerlidir. Daha nadiren, ağır böbrek hastalığı olan bir kişi idrarla günde 20 gram plazma proteinini aylarca kaybedebilir. Bu kayıp, karaciğerde gerekli proteinlerin üretimi ile sürekli yerine konur.

Karaciğer sirozunda, karaciğer parankim hücreleri arasında büyük miktarlarda fibröz doku gelişerek hücrelerin plazma proteinlerini sentezleme yeteneklerini azaltabilir. Bu durum, Bölüm 25'te tartışıldığı gibi, plazma kolloid ozmotik basıncında azalmaya ve genel ödeme neden olur.

Dokulara Amino Asit Kaynağı Olarak Plazma Proteinleri. Dokularda proteinler azaldığı zaman plazma proteinleri, hızlı yerine koyma kaynağı gibi davranabilir. Gerçekten, plazma proteinleri bütün olarak doku makrofajları tarafından pinositozla alınabilir; bir kez hücre içine alındıktan sonra, bu hücrelerde amino asitlere ayrılarak tekrar kana verilir ve vücudun gerekli yerlerinde hücresel proteinlerin yapımında kullanılırlar. Bu yolla, plazma proteinleri değişken bir protein deposu oluşturarak belirli dokuların gereksinimi olduğunda kullanılacak hazır bir amino asit kaynağı oluşturur.

Plazma Proteinleri ve Doku Proteinleri Arasındaki Dönüşümlü Denge. Şekil 69-2'de gösterildiği gibi, plazma proteinleri, plazma amino asitleri ve doku proteinleri arasında sabit bir denge durumu vardır. Radyoaktif işaretleme çalışmalarından hesaplandığı kadarıyla, amino asit akışının bir bölümü olarak, her gün 400 gram protein sentez-



Şekil 69-2 Doku proteinleri plazma proteinleri ve plazma amino asitleri arasındaki dönüşümlü denge.

lenmekte ve yıkılmaktadır. Bu da vücudun farklı proteinleri arasındaki amino asit değişimi kuralını kanıtlamaktadır. Açlık ya da ağır hastalık durumunda bile toplam doku proteinlerinin toplam plazma proteinlerine oranı 33:1 civarında nispeten sabit kalır.

Plazma proteinleri ve vücudun diğer proteinleri arasındaki bu dönüşümlü denge nedeniyle, ağır, akut tüm-vücut protein yetersizliğinde en etkili tedavilerden biri intravenöz plazma proteini transfüzyonudur. Birkaç gün içinde, ya da bazen birkaç saatte, verilen protein amino asitleri tüm vücut hücrelerine dağılarak gerekli yerlerde yeni protein yapımında kullanılırlar.

Esansiyel ve Esansiyel Olmayan Amino Asitler

Hayvansal proteinlerde normalde bulunan amino asitlerin 10 tanesi hücrelerde sentezlenebilirken, diğer 10 tanesi, ya hiç sentezlenemez ya da vücut ihtiyaçlarını karşılayamayacak kadar az miktarda sentezlenir. Bu ikinci grup sentezlenemeyen amino asitlere *esansiyel amino asitler* denir. Esansiyel kelimesinin kullanılması diğer 10 “esansiyel olmayan” amino asitin protein yapımında gerekli olmadığı anlamına gelmez; fakat, vücutta sentezlenebildikleri için *bunların diyetle bulunmaları şart değildir*.

Esansiyel olmayan amino asitlerin sentezi, ilgili amino asitin öncüsü olan uygun α -keto asitlerin oluşumuna bağlıdır. Örneğin, glikozun glikolitik yıkımı süresince büyük miktarlarda oluşan *pirüvik asit*, *alanin* amino asitinin öncüsü olan keto asittir. *Transaminasyon* ile, bir amino kökü α -keto asite taşınır ve keto oksijeni de amino kökü vericisine geçer. Bu reaksiyon Şekil 69-3'te gösterilmiştir. Şekilde, pirüvik asite aktarılan amino kökünün amino asitlere yakın diğer bir kim-

yasal olan *glutaminden* geldiğine dikkat ediniz. Glutamin, dokularda büyük miktarlarda bulunur ve temel görevlerinden biri amino kökü deposu olarak işlev görmektir. Ek olarak, *asparajin*, *glutamik asit* ve *aspartik asitten* de amino kökü alınabilir.

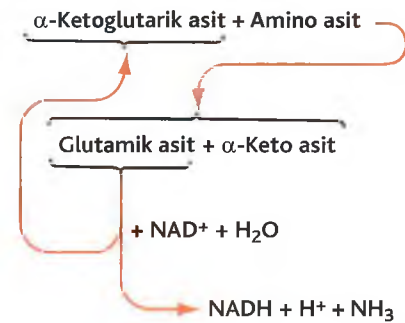
Transaminasyonu sağlayan enzimler arasında *amino transferazlar* da bulunur. Aminotransferazlar, B vitaminlerinden biri olan piridoksinin (B_6) türemleri ve bu vitaminin eksikliğinde amino asit sentezi azalır; protein yapımı da normal olarak sürdürülemez.

Proteinlerin Enerji İçin Kullanımı

Hücreler, depolanan protein ile depolama sınırlarına kadar dolduğunda, vücut sıvılarındaki amino asitlerin fazlası ya parçalanarak enerji için kullanılır ya da temel olarak yağ, ikinci olarak da glikojen şeklinde depolanır. Bu parçalanmanın hemen tamamı karaciğerde gerçekleşir ve aşağıda açıklanan *deaminasyonla* başlar.

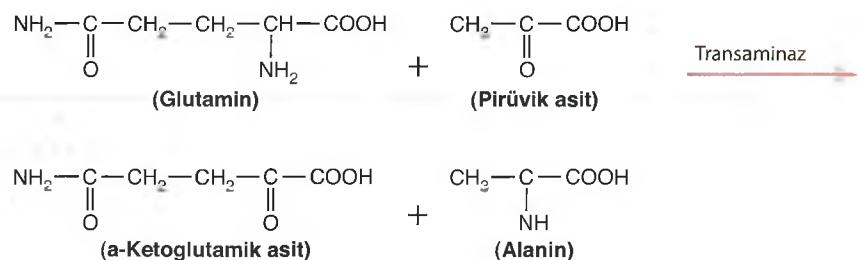
Deaminasyon. Deaminasyon, amino asitlerden amino gruplarının ayrılması anlamına gelir. Bu temel olarak amino grubunun bazı alıcı maddelere taşınması anlamına gelen *transaminasyon* yoluyla olur. Buradaki transaminasyon, daha önce amino asitlerin sentezinde açıklanan transaminasyonun tersidir.

En büyük miktarda deaminasyon aşağıdaki transaminasyon şemasına göre gerçekleşir:

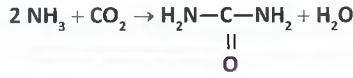


Bu şemada amino asitten gelen amino grubunun α -ketoglutarik asite aktarıldığına, onun da glutamik asite dönüştüğüne dikkat ediniz. Glutamik asit de, amino grubunu başka maddelere aktarabilir ya da amonyak (NH_3) halinde serbest bırakabilir. Glutamik asit amino grubunu kaybederken birkez daha α -ketoglutarik asit haline gelir ve böylece siklus tekrar tekrar yinelenir. Bu işlemi başlatmak için hücrelerdeki, özellikle karaciğerdeki, amino asit fazlası, deaminasyonun çoğunun başlamasından sorumlu enzimler olan *aminotransferazların* aktivasyonunu indükler.

Şekil 69-3 Alaninin pirüvik asitten transaminasyonla sentezi.

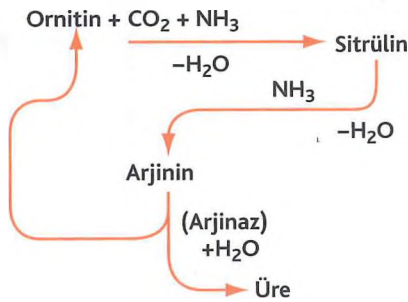


Karaciğerde Üre Yapımı. Amino asitlerin deaminasyonu süresince salınan amonyak hemen tamamen üreye dönüştürülerek kandan uzaklaştırılır. Aşağıda gösterildiği gibi bu reaksiyonda iki molekül amonyak ve bir molekül karbondioksit birleşir:



İnsan vücudunda yapılan ürenin hemen tamamı karaciğerde sentezlenir. Karaciğer yokluğunda ya da ağır karaciğer hastalığında amonyak kanda birikir. Bu durum özellikle beyin için son derece toksiktir; sıklıkla *hepatik koma* denilen bir duruma yol açar.

Üre yapımındaki evreler temelde aşağıdaki şekildedir:



Üre yapıldıktan sonra karaciğer hücrelerinden vücut sıvılarına difüze olur ve böbreklerle atılır.

Deamine Amino Asitlerin Oksidasyonu. Amino asitlerin deaminasyonundan sonra oluşan keto asitler, çoğunlukla olduğu gibi, metabolik amaçlar için gerekli enerjiyi serbestlemek üzere okside edilebilir. Bu olay birbirini izleyen iki aşamada gerçekleşir: (1) keto asit, sitrik asit döngüsüne girebilen uygun bir kimyasal maddeye dönüştürülür ve (2) bu madde döngü tarafından enerji elde etmek üzere yıkılır. Bu olay, Bölüm 67 ve 68'de açıklanan karbonhidrat ve lipid metabolizmasından gelen asetil koenzim A (asetil-KoA) kullanımına benzer. Genelde, okside proteinin gramı başına oluşan adenozin trifosfat (ATP) miktarı, glikozun gramı başına oluşan biraz daha azdır.

Glikoneojenez ve Ketojenenez. Deamine amino asitlerin bazıları hücrelerde, özellikle de karaciğer hücrelerinde, glikoz ya da yağ asidi sentezinde kullanılan öncü maddelere benzerler. Örneğin, deamine alanin, pirüvik asittir. Glikoz veya glikojene çevrilebilir. Alternatif olarak, asetil KoAya dönüştürülerek yağ asitlerine polimerize edilebilir. Ayrıca, iki molekül asetil KoA birleşerek Bölüm 68'de açıklanan keton cisimciklerinden biri olan asetoasetik asiti oluşturabilir.

Amino asitlerin glikoz ya da glikojene dönüştürülmeleri glikoneojenez, keto asitlere ya da yağ asitlerine dönüştürülmeleri *ketojenenez* adını alır. 20 deamine amino asitin 18'i glikoza, 19'u yağ asitlerine dönüştürülmelerine uygun kimyasal yapıya sahiptirler.

Zorunlu Protein Yıkımı

Bir kişi protein yemediğinde, vücut proteinlerinin belli bir bölümü amino asitlere yıkılır ve sonra deamine ve okside

olur. Günde 20-30 gramı bulan bu yıkıma *proteinlerin zorunlu kaybı* denir. Bundan dolayı, vücuttan net protein kaybını önlemek için kişi günde en az 20-30 gram protein almalıdır; güvenli olması bakımından genellikle günde en az 60-75 gram önerilir.

Diyetteki proteinin tamamının dokularda yeni protein yapımında kullanılabilmesi için diyetdeki farklı amino asit oranlarının vücut dokularındaki oranlarla aynı olması gerekir. Eğer belli bir esansiyel amino asit konsantrasyonu düşük olursa, diğerleri kullanılamaz hale gelir; çünkü Bölüm 3'te protein sentezinde açıklandığı gibi, hücreler ya tüm proteinleri sentezler ya da hiçbirini sentezleyemezler. Kullanılmayan amino asitler deamine ve okside olur. Vücut protein ortalamasından farklı bir amino asit oranına sahip olan proteine, *kısmi protein* ya da *eksik protein* adı verilir. Bu tip bir proteinin besin değeri *eksiksiz proteine* göre daha azdır.

Açlığın Protein Yıkımına Etkisi. Günlük 20-30 gramlık zorunlu protein yıkımı dışında vücut enerji için mümkün olduğu sürece hemen tamamen karbonhidrat ve yağları kullanır. Ancak, birkaç haftalık açlıktan sonra, karbonhidrat ve yağ depoları tükenmeye başladığında kandaki amino asitler enerji için hızla deamine ve okside olur. Bu noktadan itibaren, doku proteinleri –günde 125 gramı bulacak kadar– hızla yıkılır ve sonuçta, hücresel işlevler giderek bozulur. Enerji için normalde karbonhidratların ve yağların kullanımı proteinlere tercih edildiği için, karbonhidrat ve yağlar *protein koruyucuları* adını alır.

Protein Metabolizmasının Hormonal Düzenlenmesi

Büyüme Hormonu Hücre Proteinlerinin Sentezini Arttırır.

Büyüme hormonu doku proteinlerinin artmasına neden olur. Buna yolaçan kesin mekanizması bilinmemekle beraber, temelde amino asitlerin hücre zarlarından taşınmasının artmasına ya da protein sentezi için DNA ve RNA transkripsiyonu ve translasyon süreçlerinin hızlanmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Protein Sentezi İçin İnsülin Gereklidir. İnsülinin tam yokluğunda protein sentezi neredeyse sıfıra iner. Bunun mekanizması da bilinmemektedir. Fakat, insülinin bazı amino asitlerin hücrelere taşınmasını hızlandırması protein sentezi için gerekli uyarı olabilir. Ayrıca, insülin hücrelerde glikoz kullanılabilirliğini artırır; böylece enerji için amino asit kullanımı ihtiyacı o nispete azalır.

Glikokortikoidler Doku Proteinlerinin Çoğunun Yıkımını Arttırır. Adrenal korteksten salgılanan glikokortikoidler çoğu dokuda protein miktarını azaltırken plazmada amino asit konsantrasyonunu artırır. Karaciğer ve plazma proteinlerini de artırır. Glikokortikoidlerin ekstrahepatik proteinlerin yıkım hızını arttırarak vücut sıvılarında kullanıma hazır amino asit miktarını arttırdığına inanılmaktadır. Bunun karaciğerde hepatik hücre proteinleri ve plazma proteinlerinin sentez miktarını arttırması beklenir.

Testosteron Dokularda Protein Birikimini Arttırır. Erkek cinsiyet hormonu testosteron, tüm vücut dokularında protein birikimini ve özellikle kaslarda kasılabilir protein birikimini (yüzde 30 ila 50 artış) artırır. Bu etkinin mekanizması bilinmemektedir; fakat büyüme hormonunun etkisinden farklı bir yolla ve şu şekilde olduğu kesindir: Büyüme

hormonu dokuların sınırsız büyümesine neden olurken testosteron kasların, ve daha az miktarda da diğer doku proteinlerinin sadece birkaç ay büyümesini sağlar. Kaslar ve diğer doku proteinleri üst sınıra ulaştıklarında testosteron uygulamasına devam edilse bile daha fazla protein birikimi olmaz.

Östrojen. Temel dişi cinsiyet hormonu östrojen de bir miktar protein birikimine yol açar; ancak etkisi testosterona oranla daha önemsizdir.

Tiroidin. Tiroidin tüm hücrelerde metabolizma hızını artırır ve sonuçta protein metabolizmasını dolaylı yoldan etkiler. Enerji için yeteri kadar karbonhidrat ve yağ yoksa tiroidin, proteinlerin hızlı yıkımına ve enerji için kullanımına neden olur. Aksine, uygun miktarlarda karbonhidrat ve yağ bulunuyorsa ve hücre dışı sıvılarda fazla amino asit varsa tiroidin, protein sentez hızını arttırabilir. Büyüyen hayvanlarda ve insanlarda, tiroidin eksikliği protein sentezi olmasa nedeniyle büyümenin büyük ölçüde durmasına neden olur. En önemlisi, tiroidinin protein metabolizması üzerine özgül etkisinin az olduğuna ve normal anabolik ve normal katabolik protein reaksiyon hızlarını arttırıcı genel önemli bir etkisinin olduğuna inanılır.

Kaynaklar

- Altenberg GA: The engine of ABC proteins, *News Physiol Sci* 18:191, 2003.
- Bröer S: Apical transporters for neutral amino acids: physiology and pathophysiology, *Physiology (Bethesda)* 23:95, 2008.
- Bröer S: Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia, *Physiol Rev* 88:249, 2008.
- Daniel H: Molecular and integrative physiology of intestinal peptide transport, *Annu Rev Physiol* 66:361, 2004.
- Finn PF, Dice JF: Proteolytic and lipolytic responses to starvation, *Nutrition* 22:830, 2006.
- Jans DA, Hubner S: Regulation of protein transport to the nucleus: central role of phosphorylation, *Physiol Rev* 76:651, 1996.
- Kuhn CM: Anabolic steroids, *Recent Prog Horm Res* 57:411, 2002.
- Moriwaki H, Miwa Y, Tajika M, et al: Branched-chain amino acids as a protein- and energy-source in liver cirrhosis, *Biochem Biophys Res Commun* 313:405, 2004.
- Phillips SM: Dietary protein for athletes: from requirements to metabolic advantage, *Appl Physiol Nutr Metab* 31:647, 2006.
- Tang JE, Phillips SM: Maximizing muscle protein anabolism: the role of protein quality, *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 12:66, 2009.
- Tavernarakis N: Ageing and the regulation of protein synthesis: a balancing act? *Trends Cell Biol* 18:228, 2008.
- Wolfe RR, Miller SL, Miller KB: Optimal protein intake in the elderly, *Clin Nutr* 27:675, 2008.

Bir Organ Olarak Karaciğer



Karaciğer tek bir organ olmasına karşın birçok farklı işlevi gerçekleştirir; üstelik bu işlevlerin birbiriyle bağlantısını da sağlar. Bu durum, özellikle karaciğer anormalliklerinde belirginleşir; çünkü işlevlerinin çoğu eşzamanlı olarak bozulur. Bu bölüm, karaciğerin çeşitli görevlerini özetlemektir; (1) kanın filtrasyonu ve depolanması, (2) karbonhidratların, proteinlerin, yağların, hormonların ve yabancı kimyasalların metabolize edilmesi, (3) safranin oluşumu, (4) vitaminlerin ve demirin depolanması ve (5) pıhtılaşma faktörlerinin yapımı.

Karaciğerin Fizyolojik Anatomisi

Vücudun en büyük organı olan karaciğer erişkinde yaklaşık olarak 1,5 kg kadar olup vücut ağırlığının yüzde ikisini oluşturur. Karaciğerin işlevsel birimi birkaç milimetre uzunluğunda, 0,8-2 mm çapında ve silindirik yapıda olan karaciğer lobülüdür. İnsan karaciğerinde 50.000-100.000 adet lobül bulunur.

Şekil 70-1'de kesiti görülen karaciğer lobülleri, hepatik venler, vena kavaya boşalan bir *santral ven* ve etrafındaki yapıardan oluşur. Lobül bir tekerleğin çubuklarına benzer şekilde santral venden etrafa doğru uzanan hepatik *hücresel plaklardan* yapıldır. Her bir hepatik plak genellikle iki hücre kalınlığındadır. Komşu hücreler arasında bulunan küçük *safra kanalcıkları*, komşu karaciğer lobüllerini ayıran fibröz bölmeler içindeki safra kanallarına dökülür.

Bölmeler içindeki küçük *portal venüller*, portal venler yolu ile gastrointestinal kanaldan ayrılan venlerden kanlanırlar. Kan, bu venüllerden hepatik plaklar arasında dallanarak uzanan yassı *hepatik sinüsoidlere*, oradan da santral vene akar. Böylece, karaciğer hücreleri sürekli olarak portal venöz kanı alırlar.

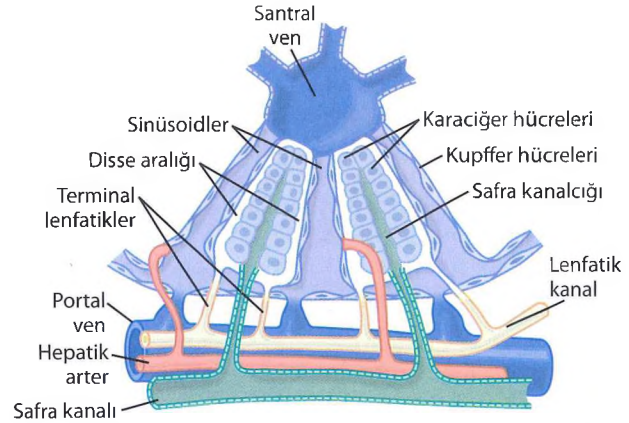
İnterlobüler septalarda *hepatik arteriyoller* de yer almaktadır. Bu arteriyoller komşu lobüller arasındaki septal dokuların arteriyel kanını sağlarlar. Şekil 70-1'de görüldüğü gibi, çoğu kez interlobüler septadan lobülün uzunluğunun üçte biri kadar bir uzaklıkta doğrudan hepatik sinüsoidlere boşalırlar.

Venöz sinüsoidler iki tip hücre ile döşelidir: (1) *tipik endotel hücreleri* ve (2) büyük *Kupffer hücreleri* (*retiküloendotelial hücreler* de denir). Bir makrofaj tipi olan bu hücreler hepatik sinüs kanındaki bakteri ve öteki yabancı maddeleri fagosite ederler.

Sinüsoidleri çevreleyen endotel hücrelerinde yaklaşık 1 mikron çapında çok geniş porlar bulunur. Bu tabakanın altında, endotel hücreleriyle karaciğer hücreleri arasında çok dar bir doku aralığı vardır ve bu aralığa aynı zamanda *perisinüsoidal aralık* olarak da bilinen *Disse aralığı* adı verilir. İnterlobüler septalarda, milyonlarca Disse aralığı lenfatik damarlara bağlanır. Bu sayede, bu aralardaki sıvının fazlası lenfatikler yardımıyla uzaklaştırılır. Endotelin büyük porları nedeniyle plazmadaki maddeler serbestçe Disse aralığına geçebilir. Hatta plazma proteinlerinin büyük bölümleri de bu aralığa serbestçe difüze olabilir.

Karaciğerin Damar ve Lenf Sistemleri

Karaciğer damar sisteminin işlevi, portal venlerle ilgili olarak Bölüm 15'de tartışılmıştır ve şöyle özetlenebilir.



Şekil 70-1 Bir karaciğer lobülünün temel yapısı. Hepatik hücresel plaklar, kan damarları, safra-toplayıcı sistemi, Disse aralıkları ve interlobüler lenfatiklerden oluşan lenf sistemi görülmektedir. (Guyton AC, Taylor AE, Granger HJ tarafından değiştirilerek): *Circulatory Dynamics and Control of the Body Fluids*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1975).

Karaciğere Kan Portal Ven ve Hepatik Arter Yoluyla Gelir.

Karaciğerde kan akımı yüksek, vasküler direnç düşüktür. Karaciğere yaklaşık olarak dakikada 1050 ml kan portal ven yoluyla gelir ve sinusoidlere dökülür. Buna ek olarak dakikada 300 ml kan hepatik arter yoluyla gelir ve böylece toplam kan hacmi 1350 ml/dak'ya ulaşır. Bu miktar, kalp debisinin yüzde 27'sini oluşturur.

Karaciğere giren portal vendeki basınç ortalama 9 mmHg iken, karaciğerden çıkarak vena kavaya giren hepatik vendeki basınç ortalama 0 mmHg'dır. Bu 9 mmHg'lık küçük basınç farkı, sinusoidlerdeki kan akımına direncin çok düşük olduğunu gösterir. Bu durum özellikle bu yoldaki kan akımının dakikada 1350 ml olduğu düşünüldüğünde çok önem kazanmaktadır.

Karaciğer Sirozu, Kan Akımına Karşı Direnci Büyük Ölçüde Artırır. Karaciğerin parankim hücreleri tahrip olduğunda, bunların yerini fibrotik doku alır. Fibroz doku kan damarlarını daraltır ve portal vende kan akımını azaltır. Bu hastalık durumu karaciğer sirozu olarak bilinir. Sıklıkla kronik alkolizme bağlıdır veya karaciğerde fazla yağ depolanması ve bunu izleyen karaciğer inflamasyonu da, *nonalkolik steatohepatit* veya *NASH* adı verilen siroza neden olur. Yağ birikimi ve karaciğer inflamasyonunun daha az şiddetli bir şekli olan *nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı* (NAFLD) endüstrilemiş birçok ülkede, ABD dahil, karaciğer hastalığının en sık nedenidir ve genellikle obezite ve tip II diyabet ile ilişkilidir.

Ancak, karbon tetraklorüre bağlı zehirlenmeler, enfeksiyöz hepatit gibi viral hastalıklar, safra kanallarının tıkanması ve safra kanallarının enfeksiyonları da siroza neden olabilir.

Portal sistem sıklıkla portal vende veya ana dallarında gelişen büyük pıhtılar ile tıkanabilir. Portal sistem aniden tıkanıldığında, bağırsak ve dalaktan portal sistem yoluyla sistemik dolaşıma dönen kan büyük ölçüde engellenerek *portal hipertansiyona* neden olur ve buna bağlı olarak bağırsak duvarındaki kapiller basınç normalin 15-20 mm Hg üzerine çıkar. Genellikle kapillerden ince bağırsak lümenine ve duvarın dışına sıvı geçişi olur. Aşırı sıvı kaybı nedeniyle bu hastalar birkaç saat içinde kaybedilir.

Karaciğerin Kan Depo İşlevi

Karaciğer genişleyebilen bir organ olduğu için, kendi kan damarlarında büyük miktarlarda kan depolayabilir. Hepatik venlerdeki ve hepatik sinüslerdeki kan ile birlikte karaciğerin normal kan hacmi 450 mililitre, yani yaklaşık olarak vücudun toplam kan hacminin yüzde 10'u kadardır. Sağ atriyumda basınç yükseldiği zaman karaciğerde de basınç artar ve karaciğer genişleyerek 0,5 ile 1 litre daha fazla kan (azı olarak hepatik venlerde çoğu sinüslerde) depo edilir. Bu özellikle Bölüm 22'de tartışıldığı gibi, periferik konjesyonlu kalp yetmezliğinde meydana gelir. Böylece karaciğer, kan hacmi azaldığında ek kan sağlama yeteneği olan ve kan hacmi aşırı şekilde arttığında ise önemli bir kan deposu olarak görev yapabilen, genişleyebilen büyük bir venöz organdır.

Karaciğerin Lenf Akımı Çok Yüksek

Hepatik sinüsoidlerin porları çok geçirgen olduğundan hem sıvı, hem de proteinler Disse aralıklarına kolayca geçebilirler. Karaciğerden gelen lenf yaklaşık 6 gr/dl protein içerir ve bu da plazmadaki protein konsantrasyonundan biraz düşüktür. Ayrıca, karaciğer sinüsoid epitelinin aşırı permeabilitesi çok fazla miktarda lenf oluşumuna yol açar, böylece dinlenme

koşullarında, vücutta oluşan lenfin yaklaşık yarısı karaciğerden kaynaklanmaktadır.

Yüksek Hepatik Damar Basıncı Karaciğer ve Portal Kapillerlerden Karın Boşluğuna Sıvı Geçişine Yol Açabilir. Hepatik venlerdeki basınç sadece normalin 3-7 mm Hg üzerine çıktığı zaman, lenfe aşırı miktarda sıvı sızmaya başlar ve karaciğer kapsülünün dış yüzünden karın boşluğuna da sızma olur. Bu sıvı, yüzde 80-90 oranında plazma proteini içeren saf plazma sıvısıdır. Vena kavanın basıncı 10-15 mm Hg olduğunda, hepatik lenf akımı normalin 20 katı kadar artar. Karaciğerin yüzeyinden sızan sıvı o derece artar ki bu durum karın boşluğunda büyük miktarda serbest sıvı oluşmasına neden olur, bu durum assit olarak adlandırılır. Portal akımın karaciğerde engellenmesi gastrointestinal kanalın portal vasküler sistemindeki kapiller basıncı yükselterek bağırsak çeperinde ödem yaratır ve bağırsağın seroza tabakasından abdominal boşluğa sıvı transüstasyonu olur. Bu da assite neden olabilir.

Karaciğer Kütlelerinin Düzenlenmesi – Yenilenmesi

Hasarlı olan bölge viral enfeksiyon ya da inflamasyon ile karşılaşmadığı sürece, kısmi hepatektomi veya akut karaciğer hasarından sonra anlamlı hepatik doku kaybı olduğunda, karaciğer kendi kendini olağanüstü bir şekilde yenileme yeteneğine sahiptir. Karaciğerin yüzde yetmişinin çıkarıldığı kısmi hepatektomide, kalan lobları büyüyerek karaciğerin orijinal boyutuna gelmesine neden olur. Bu yeniden oluşum olağanüstü bir şekilde hızlıdır ve sıçanlarda 5-7 gün arasında gerçekleşir. Karaciğerin yeniden oluşumu sırasında, hepatositlerin bir veya iki kez bölündüğü tahmin edilmektedir ve karaciğer özgün boyutuna ulaştığında hepatositler eski sakin durumlarına dönerler.

Karaciğerin bu hızlı yeniden oluşumunun kontrolü henüz tam anlaşılmamıştır, fakat *hepatosit büyüme faktörü* (HBF) karaciğer hücresinin bölünmesine ve büyümesine yol açan önemli bir faktör olarak görülmektedir. HBF, hepatositler tarafından değil, karaciğer ve diğer dokulardaki mezenkimal hücreler tarafından üretilir. Kısmi hepatektomiden sonra HBF'nin kan seviyeleri 20 kattan daha fazla yükselir, fakat mitojenik cevaplar bu operasyonlardan sonra genellikle sadece karaciğerde vardır, HBF'nin sadece etkilenmiş organda aktif hale gelebileceği ileri sürülmektedir. Diğer büyüme faktörleri, özellikle *epidermal büyüme faktörü*, *tümör nekrozis faktörü* ve *interlökin-6* gibi sitokinler de, karaciğer hücrelerinin yenilenmesini uyarmada yer alabilir.

Karaciğer normal boyutuna döndükten sonra karaciğer hücre bölünmesi sona erer. Karaciğer hücre çoğalmasında hepatik hücreler tarafından salgılanan bir sitokin olan *transforme edici büyüme faktörü* β güçlü bir baskılayıcı olmasına rağmen, henüz karaciğer yenilenmesindeki etkisi tam olarak anlaşılmamaktadır.

Fizyolojik deneyler, karaciğer büyümesinin vücut büyüklüğü ile ilgili bilinmeyen bazı sinyallerle hassas şekilde düzenlendiğini, bu şekilde en uygun metabolik işlev için uygun olan karaciğer-vücut ağırlık oranının korunduğunu göstermektedir. Fibrozis, inflamasyon ya da viral enfeksiyonlarla ilişkili karaciğer hastalıklarında ise karaciğerin yeniden oluşum süreci ciddi bir şekilde hasar görür ve karaciğer işlevi bozulur.

Karaciğerin Makrofaj Sistemi - Karaciğerin**Kan Temizleme İşlevi**

Bağırsak kapillerlerinden akan kan, bağırsaklardan birçok bakteriyi de beraberinde götürür. Gerçekten de, karaciğere girmeden önce portal venlerdeki kan örneğinden kültür yapıldığı zaman hemen daima kolon basili ürer.

Oysa sistemik dolaşımdaki kanda kolon basili üremesi son derece nadirdir. Hepatik venöz sinüslerde yer alan, büyük fagositik makrofajlar olan Kupffer hücrelerinin hızlandırılmış özgül video filmleri, bu hücrelerin sinüsler içinden geçen kanı son derece etkili bir şekilde temizleyebildiklerini göstermiştir. Bu bakteriler Kupffer hücresine temas ettiği andan itibaren 0,01 saniyeden daha az sürede Kupffer hücrelerinin duvarından içeriye girerek sindirilmeye kadar orada tutulur. Bağırsaklardan portal kana girerek karaciğer içinden geçip sistemik dolaşıma ulaşmayı başaran bakterilerin sayısı muhtemelen yüzde birden fazla değildir.

Karaciğerin Metabolik İşlevleri

Karaciğer hücreleri çok yüksek bir metabolizma hızına sahip kimyasal aktif bir havuz oluştururlar. Burada çeşitli metabolik sistemler, substrat ve enerjilerini paylaşırlar. Vücudun diğer bölgelerine taşınacak birçok madde sentez edilir, işlenir ve diğer birçok metabolik işlev yürütülür. Bütün bu nedenlerle, karaciğerdeki metabolik reaksiyonlara biyokimya bilim dalının büyük bölümü ayrılmıştır. Ancak, burada vücuttaki fizyolojik faaliyetleri anlama yönünden özel önemi olan metabolik işlevler özetlenecektir.

Karbonhidrat Metabolizması

Bölüm 67'de özetlendiği gibi, karbonhidrat metabolizmasında karaciğer şu işlevleri yürütür:

1. Büyük miktarlarda glikojen depolama
2. Galaktoz ve fruktozu glikoza çevirme
3. Glikoneojenez
4. Karbonhidrat metabolizmasının ara ürünlerinden birçok önemli kimyasal maddelerin oluşturulması.

Karaciğer, özellikle kanda normal glikoz konsantrasyonunun devamı bakımından önemlidir. Örneğin, glikojenin depo edilmesiyle karaciğer glikozun fazlasını kandan alıp depo eder ve glikoz konsantrasyonu düşmeye başladığı zaman da tekrar kana verir. Buna karaciğerin *glikoz tamponlama işlevi* adı verilir. Büyük miktarda karbonhidrat içeren bir yemekten hemen sonra, karaciğeri çalışmayan kişide kan şekeri düzeyi normal olana göre üç kat artış gösterebilir.

Glikoneojenez de, kanda glikozun normal düzeyde kalmasına yardımcı olur. Glikoz konsantrasyonu normalin altına düşmeye başladığı zaman önemli miktarda glikoneojenez gerçekleşir. Bu durumda büyük miktarda amino asitin ve trigliseritlerden kaynaklanan gliserolün glikoza çevrilmesi de kandaki glikoz konsantrasyonunun normale döndürülmesine katkıda bulunur.

Yağ Metabolizması

Yağ metabolizması vücuttaki bütün hücrelerde yürütülmesine rağmen, bazı işlemleri karaciğerde yapılmaktadır. Bölüm

68'de anlatılan karaciğerin yağ metabolizmasındaki özgül işlevleri şöyle özetlenebilir:

1. Diğer vücut işlevleri için enerji sağlamak üzere yağ asitlerinin oksidasyonu
2. Büyük miktarda kolesterol, fosfolipit ve lipoprotein sentezi
3. Karbonhidrat ve proteinlerden yağ sentezi

Enerji elde etmek üzere nötral yağlar ilk olarak gliserol ve yağ asitlerine ayrılır. Daha sonra yağ asitleri *beta oksidasyonla* iki karbonlu asetil köklerine ayrılır. Bunlar da *asetil-koenzim A* (asetil KoA)'yı oluştururlar. Asetil koenzim A, sitrik asit döngüsüne girerek okside olur ve büyük miktarda enerji sağlar. Beta oksidasyon vücuttaki bütün hücrelerde yapılırsa da karaciğer hücrelerinde bu olay özellikle hızlıdır. Karaciğer oluşan asetil-KoA'nın hepsini kullanamaz; bunun yerine, iki molekül asetil KoA'nın birleşmesiyle oluşan asetoasetik asit çok kolay erir bir asittir ve karaciğer hücrelerinden hücre dışı sıvılara geçip, bütün vücuda taşınarak dokular tarafından absorbe edilir. Dokular da *asetoasetik asidi* tekrar asetil-KoA'ya çevirerek normal yoldan okside ederler. Bu nedenlerle, karaciğer yağ metabolizmasından büyük ölçüde sorumludur.

Karaciğerde sentezi yapılan kolesterolün yaklaşık yüzde 80'i safra tuzlarına çevrilerek safraya salgılanır. Geri kalanı lipoproteinler içinde kanla vücudun tüm doku hücrelerine taşınırlar. Fosfolipitler de karaciğerde aynı şekilde sentez edilerek başlıca lipoproteinler içinde taşınırlar. Kolesterol ve fosfolipitler hücrelerde zarların, hücre içi yapıların oluşumunda ve hücre işlevleri için önemli olan kimyasal maddelerin yapımında kullanılırlar.

Vücutta karbonhidrat ve proteinlerden yağ sentezi büyük ölçüde karaciğerde gerçekleşir. Karaciğerde sentezi yapılan yağ, lipoproteinler içinde yağ dokusuna taşınarak depo edilir.

Protein Metabolizması

Vücut, karaciğerin protein metabolizmasına katkısı olmaksızın, ancak birkaç gün ölmeden yaşayabilir. Bölüm 69'da özetlendiği gibi, karaciğerin protein metabolizmasındaki başlıca işlevleri şöyle sıralanabilir;

1. Amino asitlerin deaminasyonu
2. Üre oluşumu ile amonyağın vücut sıvılarından uzaklaştırılması
3. Plazma proteinlerinin oluşumu
4. Vücuttaki metabolik olaylar için önemli amino asitlerin ve öteki maddelerin birbirine dönüşümleri.

Amino asitlerin, enerji için kullanılmadan ya da karbonhidrat veya yağlara çevrilmeden önce deaminasyonu gerekir. Vücutta öteki dokularda, özellikle böbreklerde az miktarda deaminasyon olursa da, ekstrahepatik deaminasyon karaciğerdekine kıyasla çok önemsizdir.

Karaciğer üre oluşumuyla vücut sıvılarından amonyağı uzaklaştırır. Deaminasyon işlemlerinin ürünü olan büyük miktardaki amonyağa, bağırsaklarda bakterilerle sürekli olarak yapılıp kana absorbe edilen amonyak da katılır. Bu nedenle karaciğerin üre yapımı ile ilgili işlevi kaybolduğunda, plazma amonyak konsantrasyonu hızla yükselir ve hepatik koma ile ölüm görülür. Gerçekten de, karaciğer kan akımı

çok azaldığı zaman çok miktarda amonyak kanda birikerek toksik bir durum yaratır.

Gama globülinlerin bir bölümü dışında hemen bütün plazma proteinleri, karaciğer hücrelerinde yapılırlar. Bu plazma proteinlerinin yüzde 90'ıdır. Geri kalan gama globülinler antikorlardır ve başlıca lenfatik dokulardaki plazma hücrelerinde yapılırlar. Karaciğerde plazma proteinlerinin yapım hızı günde en çok 15-50 gram'dır. Bu nedenle, vücutta plazma proteinlerin yarısı kaybolrsa bile, bu 1 ya da 2 hafta içinde yerine konulabilir.

Plazma proteinlerinin azalması karaciğer hücrelerinde mitozu hızlandırarak karaciğerin büyümesine yol açar. Bu sırada kanda plazma proteinlerinin konsantrasyonu normale ulaşıncaya kadar proteinler hızla karaciğerden kana verilir. Kronik karaciğer hastalığında (örneğin siroz), albümin gibi plazma proteinleri daha düşük seviyelere düşebilir; Bölüm 29'da açıklandığı gibi genel ödem ve su toplanmasına yol açar.

Karaciğerin en önemli işlevlerinden biri de, bazı amino asitlerin sentezini yapması ve amino asitlerinden önemli kimyasal bileşikler oluşturmaktır. Örneğin, esansiyel olmayan amino asitlerin hepsi karaciğerde sentez edilebilir. Bu amaçla ilk olarak, yapılacak amino asitle aynı bileşimde keto asit (keto oksijen dışında) sentez edilir. Daha sonra amino kökü, uygun amino asitlerden birçok *transaminasyon* aşamalarından sonra transfer edilerek keto oksijen grubunun yerine yerleştirilir.

Karaciğerin Diğer Metabolik İşlevleri

Vitaminlerin Depo Edilmesi. Karaciğerin vitaminleri depo etme özelliği vardır. Hastaları tedavi etmede karaciğerin iyi bir vitamin kaynağı olduğu uzun süreden beri bilinmektedir. Karaciğerde en fazla depo edilen A vitamindir. Ancak, normal olarak büyük miktarlarda D vitamini ve B₁₂ vitamini de depo edilir. A vitamini eksikliğini on ay gibi uzun bir süre önlemeye yetecek kadar A vitamini depo edilebilir. D vitamini eksikliğini üç-dört ay önleyecek kadar, B₁₂ vitamini ise en az bir yıl ya da daha uzun süre eksikliğı önleyecek kadar depo edilebilir.

Karaciğerin Demiri Ferritin Şeklinde Depolaması. Vücutta, kandaki hemoglobinde bulunan demir dışında, demirin en büyük bölümü normalde karaciğerde *ferritin* şeklinde depo edilir. Karaciğer hücrelerinde, demirle az ya da çok miktarlarda birleşebilen bir protein olan *apoferritin* bol miktarlarda bulunur. Böylece, vücut sıvılarında demir miktarı arttığı zaman, apoferritinle birleşerek ferritini oluşturur ve gerektiğinde başka bir yerde kullanılmak üzere hepatik hücrelerde depolanır. Vücut sıvılarında demir düşük bir düzeye indiğinde ferritin demiri serbestletir. Böylece, karaciğerdeki apoferritin-ferritin sistemi bir demir deposu görevi yaptığı gibi, *kan demirinin tamponu* işlevini de yürütür. Karaciğerin demir metabolizması ve eritrosit oluşumu ile ilgili işlevleri Bölüm 32'de ele alınmıştır.

Kan Pıhtılaşması ile Karaciğerin İlişkisi. Karaciğerde yapılan ve pıhtılaşma işleminde kullanılan maddeler *fibrinojen*, *protrombin*, *akselerator globülin*, *Faktör VII* ve birçok diğer önemli koagülasyon faktörleridir. Karaciğerde protrombin, faktör VII, IX ve X'un oluşumundaki metabolik olaylar K vitaminini gerektirir. K vitamini yokluğunda bu maddelerin

konsantrasyonu çok düştüğünden pıhtılaşma hemen hemen tamamen ortadan kalkar.

İlaçların, Hormonların ve Diğer Maddelerin Karaciğer Tarafından Uzaklaştırılması. Karaciğerdeki aktif kimyasal ortamın sulfonamidler, penisilin, ampisilin ve eritromisin gibi çeşitli ilaçları zehirsizleştirerek safra ile vücuttan uzaklaştırdığı iyi bilinmektedir.

Aynı şekilde iç salgı bezlerinden salgılanan östrojen, kortizol, aldosteron gibi tüm steroid hormonlar ve tiroksin de karaciğer tarafından ya kimyasal olarak değiştirilir ya da atılır. Böylece karaciğer harabiyetinde, çok defa bu hormonlardan birinin ya da birçoğunun vücut sıvılarında birikmesi, hormonal sistemin aşırı faaliyetine yol açar.

Son olarak, vücuttan atılan kalsiyum da önce karaciğerden safraya salgılanır, daha sonra bağırsağa geçerek dışkıyla uzaklaştırılır.

Safra Bilirubin Düzeyi Ölçümünün Klinik Tanı Aracı Olarak Kullanımı

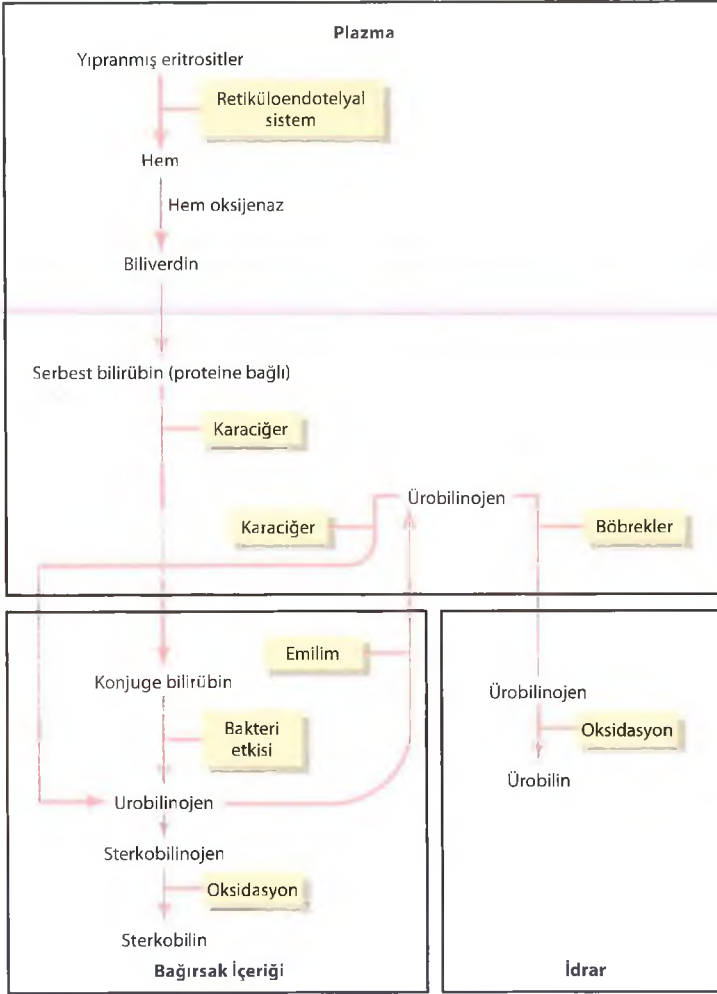
Karaciğerde safra oluşumu ve safra tuzlarının bağırsak kanalındaki sindirim ve emilim işlemlerindeki işlevi Bölüm 64 ve 65'de tartışılmıştır. Ayrıca başka birçok madde de safraya salgılanarak dışkıyla atılır. Bu maddelerden biri de sarı yeşil renkli bir pigment olan *bilirubin*'dir. Bölüm 32'de işaret edildiği gibi, bilirubin hemoglobin yıkımındaki son ürünlerin başında gelir; ancak bundan daha önemlisi hem hemolitik kan hastalıkları hem de çeşitli karaciğer hastalıkları yönünden son derece değerli bir tanı ölçütüdür. Bunu Şekil 70-2'ye göre şöyle açıklayabiliriz.

Kısaca, eritrositlerin frajilitesi yaşamları sonunda (ortalama 120 gün) dolaşım sisteminde kalmalarını engelleyecek derecede arttığında, hücre zarları yırtılır ve serbestlenen hemoglobin bütün vücutta bulunan doku makrofajları (*retiküloendotelyal sistem* de denir) tarafından fagosite edilir. Hemoglobin ilk önce globin ve heme ayrılır. Daha sonra *hem* halkası açılır, (1) transferrin ile kanda taşınan serbest demir, (2) bilirubin oluşumuna yol açan dört pirol çekirdeğinden yapıldı düz bir zincir ortaya çıkar, bu ilk madde *biliverdin*'dir, ancak bu hızla *serbest bilirubin*'e indirgenerek yavaş yavaş makrofajlardan plazmaya salıverilir ve burada derhal plazma albuminine kuvvetle bağlanır, bu şekilde kanda ve interstisyel sıvılarda taşınır. Buna "*konjuge olmayan bilirubin*" de denir.

Birkaç saat içinde serbest bilirubin karaciğer hücre zarı yoluyla emilir. Hepatik hücrelerin içinden geçerken, plazma albumininden serbestlenir ve hemen konjuge olduktan sonra yaklaşık yüzde 80'i glükuronik asitle birleşerek *bilirubin glükuronat*, yaklaşık yüzde 10'u sülfatla birleşerek *bilirubin sülfat* oluşturur. Geri kalan yüzde 10'u çeşitli maddelerle birleşir. Buna konjuge olmayan bilirubin de denir. Konjuge bilirubin bu şekilde hepatositlerden aktif transportla safra kanalcıklarına ve sonra da bağırsaklara salgılanır.

Ürobilinojenin Oluşumu ve Akibeti. Bağırsaklara geçen "konjuge" bilirubinün yarısı bakteriler tarafından suda kolay eriyen *ürobilinojene* çevrilir. Ürobilinojenin bir kısmı bağırsak mukozasından kana emilir. Bunun büyük bir kısmı karaciğerden tekrar bağırsağa atılır; ancak yaklaşık yüzde 5'i böbreklerden idrara geçer. Hava ile temas eden idrarda, üro-

Şekil 70-2 Bilirübinin oluşumu ve atılması.



bilirübin *ürobiline* oksitlenir. Dışkıda da oksitlenerek *sterkobiline* çevrilir. Bilirübin ve öteki bilirübin ürünleri arasındaki ilişkiler Şekil 70-2'de görülmektedir.

İkter (Sarılık)- Hücre dışı Sıvıda Bilirübin Fazlalığı

"İkter" vücut dokularının, derinin olduğu kadar derin dokuların da sararması anlamına gelir. Genellikle ikterin nedeni hücre dışı sıvılarda fazla miktarda serbest ya da konjuge bilirübin bulunmasıdır. Hemen tamamen serbest şekilde olan bilirübinin normal plazma konsantrasyonu ortalama 0,5 mg/dl'dir. Bazı anormal koşullarda 40 mg/dl'ye kadar yükselebilir. Konsantrasyon normalin üç katına yani 1,5 mg/dl'ye çıktığı zaman deri sararmaya başlar.

Sarılığın en sık rastlanan nedenleri (1) eritrosit yıkımının artmasıyla bilirübinin hızla kana geçmesi ve (2) safra kanallarının tıkanması veya karaciğer hücrelerinin haraplanmasıyla normal miktardaki bilirübinin bile gastrointestinal sisteme atılamamasıdır. Bu iki tipe sırasıyla *hemolitik ikter* ve *tıkanma (obstrüktif) ikteri* denir. İkisini aşağıdaki nitelikleriyle ayırmak mümkündür.

Hemolitik İkter Eritrositlerin Hemolizine Bağlıdır. Hemolitik ikterde karaciğerin itirah işlevi bozulmamıştır; ancak eritrositler o kadar hızlı haraplanır ki karaciğer hücreleri

bilirübinin aynı hızla atamazlar. Böylece plazmada serbest bilirübin düzeyi normalin çok üstüne çıkar. Aynı şekilde bağırsaklarda *ürobilinojen* oluşumu da çok hızlanır ve bunun çoğu da kana absorbe edilerek idrarla çıkarılır.

Tıkanma İkteri Safra Kanallarının Tıkanması veya Karaciğer Hastalığına Bağlıdır. Safra kanallarının tıkanması (sıklıkla safra taşı veya kanserin ortak safra kanalını tıkanması) ya da karaciğer hücrelerinin harabiyeti ile oluşabilen (*hepatitlerde*) tıkanma sarılığında bilirübin oluşumu normaldir. Ancak oluşan bilirübin kandan bağırsaklara geçemez. Serbest bilirübin genellikle karaciğer hücrelerine geçerek normalde olduğu gibi konjuge edilir. Bu konjuge bilirübin, ya konjesyonlu safra kanalcıklarının yırtılmasıyla kana geçerek ya da doğrudan lenfe geçen safra ile karaciğerden ayrılır. Böylece *plazmada bulunan bilirübinin çoğu serbest tipten ziyade konjuge tiptedir*.

Hemolitik İkterle Tıkanma İkteri Arasında Ayırıcı Tanı. Plazmada serbest ve konjuge bilirübin arasındaki farkı belirlemek için kimyasal laboratuvar testleri kullanılır. Hemolitik ikterde, hemen hemen tüm bilirübin "serbest" şeklindedir. Tıkanma ikterinde ise, bilirübin başlıca "konjuge" biçimdedir. Bu iki bilirübin arasındaki farkı tespit etmek için *Van den Bergh reaksiyonu* adı verilen bir test kullanılabilir.

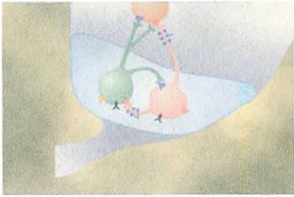
Safra akımının tam tıkanmasında safra bağırsaklara hiç akmadığından, bakteriler tarafından ürobilinojene çevrilmez. Böylece ürobilinojen kana geriemiemediği gibi böbreklerle idrara da atılamaz. Sonuçta, tam tıkanma sarılığında idrarda ürobilinojen testleri tamamen negatiftir. Dışkı, sterokobilin ve öteki safra pigmentleri içermediğinden kireç gibi beyazdır.

Serbest ve konjuge bilirubin arasında başka büyük bir fark da, böbreklerin yüksek erirlik gösteren konjuge bilirubini az miktarda atması, fakat albumine bağlı "serbest" bilirubini atamamasıdır. Bu nedenle, ciddi tıkanma ikterinde idrarda önemli miktarda konjuge bilirubin görülebilir. Bu da, basitçe idrar çalkalandığı zaman koyu sarı renkli bir köpükle kendini belli eder. Böylece, karaciğer tarafından bilirubin atılmasının fizyolojisini anlayarak ve birkaç basit test uygulayarak sıklıkla hemolitik ve karaciğer hastalıklarının çeşitli tiplerini ayırt edebilmek mümkün olduğu gibi bu hastalıkların şiddeti de belirlenebilir.

Kaynaklar

- Anderson N, Borlak J: Molecular mechanisms and therapeutic targets in steatosis and steatohepatitis, *Pharmacol Rev* 60:31, 2008.
- Ankoma-Sey V: Hepatic regeneration—revisiting the myth of Prometheus, *News Physiol Sci* 14:149, 1999.
- Bhutani VK, Maisels MJ, Stark AR, Buonocore G: Expert Committee for Severe Neonatal Hyperbilirubinemia; European Society for Pediatric Research; American Academy of Pediatrics. Management of jaundice and prevention of severe neonatal hyperbilirubinemia in infants >or=35 weeks gestation, *Neonatology* 94:63, 2008.
- Feverly J: Bilirubin in clinical practice: a review, *Liver Int* 28:592, 2008.
- Friedman SL: Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver, *Physiol Rev* 88:125, 2008.
- Lefebvre P, Cariou B, Lien F, et al: Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation, *Physiol Rev* 89:147, 2009.
- Maisels MJ, McDonagh AF: Phototherapy for neonatal jaundice, *N Engl J Med* 358:920, 2008.
- Marchesini G, Moscatiello S, Di Domizio S, Forlani G: Obesity-associated liver disease, *J Clin Endocrinol Metab* 93(11 Suppl 1):S74, 2008.
- Postic C, Girard J: Contribution of de novo fatty acid synthesis to hepatic steatosis and insulin resistance: lessons from genetically engineered mice, *J Clin Invest* 118:829, 2008.
- Preiss D, Sattar N: Non-alcoholic fatty liver disease: an overview of prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment considerations, *Clin Sci (Lond)* 115:141, 2008.
- Reichen J: The role of the sinusoidal endothelium in liver function, *News Physiol Sci* 14:117, 1999.
- Roma MG, Crocenzi FA, Sánchez Pozzi EA: Hepatocellular transport in acquired cholestasis: new insights into functional, regulatory and therapeutic aspects, *Clin Sci (Lond)* 114:567, 2008.
- Ryter SW, Alam J, Choi AM: Heme oxygenase-1/carbon monoxide: from basic science to therapeutic applications, *Physiol Rev* 86(2):583–650, 2006.
- Sanyal AJ, Bosch J, Blei A, Arroyo V: Portal hypertension and its complications, *Gastroenterology* 134:1715, 2008.
- Sozio M, Crabb DW: Alcohol and lipid metabolism, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 295:E10, 2008.

Diyetteki Dengeler; Beslenmenin Düzenlenmesi; Şişmanlık ve Açlık; Vitaminler ve Mineraller



Sabit Koşullarda Enerji Alımı ve Tüketimi Dengelidir

Karbonhidrat, yağ ve proteinler, vücudun çeşitli işlevlerini yerine getirmek için kullanılan veya daha sonra kullanılmak üzere depolanan enerjiyi sağlar. Vücut ağırlığı ve içeriğinin uzun süre sabit kalabilmesi için, kişinin enerji alımı ile tüketimi dengeli olmalıdır. Kişi aşırı beslenir ve enerji alımı sürekli olarak enerji tüketiminden fazla olursa, enerjinin fazlası yağ olarak depolanır ve vücut ağırlığı artar. Buna karşılık, enerji alımı kişinin metabolik gereksinimlerini karşılayacak düzeyden az ise, vücut kütlesi azalır ve açlık gelişir.

Değişik besinler farklı oranlarda protein, karbonhidrat, yağ, mineral ve vitaminler içerdikleri için vücudun metabolik sistemlerinin tüm bölümlerine gerekli maddeleri sağlamak üzere besinler arasında uygun bir denge gözetilmelidir. Bu bölüm, vücudun metabolik gereksinimlerine göre beslenmeyi düzenleyen mekanizmaları ve besin çeşitleri arasındaki denge sorunlarını tartışmaktadır.

Diyetteki Dengeler

Besinlerdeki Enerji

Bir gram karbonhidrat, karbondioksit ve suya okside edilirken açığa çıkan enerji 4,1 Kalori (1 Kalori=1 kilokalori), bir gram yağdan açığa çıkan 9,3 Kaloridir. Orta düzeyde protein içeren bir diyetin metabolizması sırasında, bir gram protein karbondioksit, su ve üreye okside edilirken, açığa çıkan enerji 4,35 Kaloridir. Ayrıca, bu maddelerin mide-bağırsak kanalından ortalama emilim oranları değişmektedir: karbonhidrat yaklaşık yüzde 98, yağ yüzde 95, protein yüzde 92. Bu nedenle, üç besin maddesinin her bir gramında *fizyolojik olarak kullanılabilen* enerji şöyledir:

	Kalori
Karbonhidrat	4
Yağ	9
Protein	4

Amerikalılar enerjilerinin ortalama olarak yaklaşık yüzde 15'ini proteinlerden, yüzde 40'ını yağlardan, yüzde 45'ini karbonhidratlardan alırlar. Dünyanın batı-dışı birçok ülkesinde karbonhidratlardan alınan enerji, protein ve yağlardan alınamadan daha fazladır. Gerçekten de etin az olduğu dünyanın bazı bölgelerinde, yağ ve proteinlerden alınan enerjinin yüzde 15-20'yi geçmediği bildirilmiştir.

Tablo 71-1'de yağ ve protein oranı yüksek olan et ürünleri ve karbonhidrat içeriği fazla olan sebze ve tahıl gibi bazı besinlerin bileşimi görülmektedir. Diyetteki yağ genellikle yüzde 100 yağ olarak bulunduğu için aldatıcıdır; halbuki proteinler ve karbonhidratlar sulu ortamda kalmış olduklarından bunların herbiri normal olarak besinlerdeki ağırlıklarının yüzde 25'inden daha az bir oranda bulunurlar. Bu nedenle, tereyağı ile pişmiş bir porsiyon patatesin verdiği enerji, bazen tek başına patatesin sağlayacağı enerjiye eşdeğerdir.

Ortalama Günlük Protein Gereksinimi 30-50 Gramdır. Günde 20-30 gram vücut proteini yıkılır ve vücudun diğer kimyasal maddelerinin yapımı için kullanılır. Böylece bütün hücreler, parçalanmış olanların yerini alacak yeni proteinleri oluşturmalı ve bunun için gerekli olan protein diyetle sağlanmalıdır. *Günde ortalama olarak 30-50 gramın üstünde* protein alan orta yapılı bir insan normal protein depolarını koruyabilir.

Bazı proteinler bazı esansiyel amino asitleri yeterli miktarda içermezler ve bu nedenle yıkılan proteinlerin yerine konulması için kullanılamazlar. Böyle proteinlere *kısmi proteinler* denir ve diyetle fazla miktarda bulundukları zaman günlük protein gereksinimi normalden daha fazla olur. Genellikle hayvansal proteinler, bitki ve tahıl kaynaklı proteinlere göre çok daha eksiksizdir. Örneğin mısır proteininde esansiyel amino asitlerden triptofan hemen hemen hiç bulunmaz. Bu nedenle, başlıca protein kaynağı olarak mısırla beslenen fakir ülke insanlarında büyümenin durması, letarji, zihinsel aktivitede zayıflama ve plazma protein yoğunluğunun düşüklüğünden kaynaklanan ödemi kapsayan *kwashiorkor* adı verilen bir protein eksikliği sendromu ortaya çıkar.

"Protein Koruyucuları" Olarak Karbonhidratlar ve Yağlar. Diyet bol miktarda karbonhidrat ve yağları içerdiği zaman vücudun hemen hemen tüm enerjisi bu iki maddeden ve çok az bir kısmı proteinlerden sağlanır.

Bu nedenle, karbonhidrat ve yağlara *protein koruyucuları* denir. Diğer taraftan açlıkta, karbonhidrat ve yağlar tüketildikten sonra, enerji için hızla vücudun protein depoları tüke-

Tablo 71-1 Çeşitli Besinlerin Protein, Yağ ve Karbonhidrat İçerikleri.

Besin	% Protein	% Yağ	% Karbonhidrat	100 gr. Başına Yakıt Değeri (Kalori)
Elma	0,3	0,4	14,9	64
Kuşkonmaz	2,2	0,2	3,9	26
Domuz pastırma	6,2	76,0	0,7	712
Izgara	25,0	55,0	1,0	599
Sığır eti, orta yağlı	17,5	22,0	1,0	268
Pancar, taze	1,6	0,1	9,6	46
Ekmek, beyaz	9,0	3,6	49,8	268
Tereyağı	0,6	81,0	0,4	733
Lahana	1,4	0,2	5,3	29
Havuç	1,2	0,3	9,3	45
Yerfistiği	19,6	47,2	26,4	609
Peynir, çedar, Amerikan	23,9	32,3	1,7	393
Tavuk, yenilebilen toplam	21,6	2,7	1,0	111
Çikolata	5,5	52,9	18,0	570
Mısır	10,0	4,3	73,4	372
Mezgit balığı	17,2	0,3	0,5	72
Kuzu budu, orta	18,0	17,5	1,0	230
Süt, taze, tam yağlı	3,5	3,9	4,9	69
Pekmez	0,0	0,0	60,0	240
Yulaf, pişmemiş, kuru	14,2	7,4	68,2	396
Portakal	0,9	0,2	11,2	50
Fıstık	26,9	44,2	23,6	600
Bezelye, taze	6,7	0,4	17,7	101
Domuz jambonu	15,2	31,0	1,0	340
Patates	2,0	0,1	19,1	85
Ispanak	2,3	0,3	3,2	25
Çilek	0,8	0,6	8,1	41
Domates	1,0	0,3	4,0	23
Ton balığı, konserve	24,2	10,8	0,5	194
Ceviz, İngiliz	15,0	64,4	15,6	702

tilir. Bazen tüketim hızı 30-50 gramlık normal tüketim hızını aşarak yüzlerce grama ulaşır.

Protein, Karbonhidrat ve Yağların Metabolik Kullanımlarını Belirlemede Kullanılan Yöntemler

“Solunum Katsayısı” CO_2 yapımının O_2 Tüketimine Oranıdır ve Yağ ve Karbonhidratların Tüketimini Belirlemek İçin Kullanılır. Karbonhidratlar oksijenle metabolize edildiğinde tüketilen her oksijen molekülüne karşılık bir karbondioksit molekülü oluşur. Oluşan karbondioksitin kullanılan oksijene oranına *solunum katsayısı* denilir. Buna göre, karbonhidratlar için solunum katsayısı 1,0'dir.

Vücut hücrelerinde yağlar okside olduğunda tüketilen her 100 oksijen molekülüne karşılık ortalama 70 karbondioksit molekülü oluşur. Yağ metabolizması için solunum katsayısı

ortalama 0,70'dir. Aynı şekilde hücreler proteinleri okside ettikleri zaman, ortalama solunum katsayısı 0,80'dir. Protein ve yağlar için solunum katsayısının karbonhidratlara göre daha düşük olmasının nedeni, metabolize edilen oksijenin büyük bir kısmının bu besinlerin moleküllerinde bulunan fazla hidrojen atomları ile birleşmesi ve kullanılan oksijene göre daha az karbondioksit oluşmasıdır.

Şimdi, vücutta çeşitli besinlerin göreceli kullanımlarını saptamada solunum katsayısının nasıl kullanıldığını görelim. İlk olarak Bölüm 39'dan anımsanacağı gibi, akciğerlerden çıkan karbondioksitin aynı zaman süresince alınan oksijene oranına *solunum değişim oranı* denir. Bir saat veya daha uzun sürede ölçülen solunum değişim oranı, vücuttaki metabolik reaksiyonların ortalama solunum katsayısına eşittir. Protein ve yağ metabolizması için solunum katsayıları 1,0'den oldukça daha az olduğu için, bir kişinin

solunum katsayısı 1,0 ise, o kişi, hemen hemen tümüyle karbonhidratları metabolize ediyor demektir. Aynı şekilde solunum katsayısı yaklaşık 0,70 olduğu zaman vücut karbonhidrat ve proteinleri hemen hemen tümüyle metabolizma dışında bırakarak, yağı metabolize etmektedir. Sonuç olarak, normalde küçük miktardaki protein metabolizmasını görmezlikten gelirsek, 0,7 ile 1,0 arasındaki solunum katsayıları, yağ ve karbonhidrat metabolizmasının yaklaşık oranlarını gösterir. Daha kesin olması için, önce çıkarılan azot miktarı ölçülerek protein kullanımı belirlenebilir ve daha sonra uygun matematiksel formüller kullanılarak üç besin maddesinin kullanımı tam olarak hesaplanabilir.

Solunum katsayıların incelenmesiyle elde edilmiş önemli bazı bulgular şunlardır:

1. Yemekten hemen sonra, metabolize edilen besinin yaklaşık olarak tümü karbonhidratlardan ibarettir ve bu sırada solunum katsayısı 1,0'e yaklaşır.
2. Yemekten yaklaşık 8-10 saat sonra, vücut hazırdaki karbonhidratların büyük bölümünü kullanmış olduğundan, solunum katsayısı yağ metabolizmasının değeri olan 0,70'e, yaklaşır.
3. Karbonhidrat kullanımında insülin gerekli olduğu için, tedavi edilmemiş diyabetes mellitusta, vücut hücreleri bütün koşullarda çok az karbonhidrat tüketir. Bu nedenle, ciddi diyabet vakalarında, solunum katsayısı her zaman yağ metabolizmasının 0,70 değerine yakın kalır.

Protein Metabolizmasını Değerlendirmek İçin Azot Atılması Kullanılabilir. Ortalama bir protein yaklaşık yüzde 16 azot içerir. Protein metabolizması sırasında bu azotun yaklaşık yüzde 90'ı idrarla üre, ürik asit, kreatinin ve daha az önemli diğer azot ürünleri şeklinde atılır. Geri kalan yüzde 10 kadarı dışkıyla atılır. Bu nedenle, vücuttaki protein yıkım hızını tahmin etmek için idrarla çıkarılan azot miktarına dışkıyla atılan azot miktarı olan yüzde 10 eklendikten sonra bulunan değeri 6,25 ile (100/16) çarparak, günlük protein metabolizmasının toplam miktarını gram cinsinden belirlemek mümkündür. Buna göre, günde idrarla 8 gram azot atılması, yaklaşık olarak 55 gram protein yıkımı demektir. Günlük protein alımı, günlük protein yıkımından daha az olursa, kişinin *negatif azot dengesine* sahip olduğu söylenir ki, bu o kişinin vücut protein depolarının her gün azalacağını gösterir.

Beslenmenin ve Enerji Depolamanın Düzenlenmesi

Vücudun toplam kütesinin ve içeriğinin uzun süre dengeli bir şekilde korunabilmesi için, enerji alımının enerji tüketimine uygun olması gerekir. Bölüm 72'de tartışıldığı gibi, alınan enerjinin yalnızca yüzde 27'si hücrelerin işlevsel sistemlerine ulaşır; büyük kısmı protein metabolizması, kas aktivitesi ve çeşitli organ ve dokuların aktiviteleri sonucu açığa çıkan ısıya dönüşür. Alınan enerjinin fazlası başlıca yağ şeklinde depolanır; buna karşın enerji alımında eksiklik, enerji tüketimi enerji alımına eşitleninceye veya ölüm meydana gelinceye kadar vücudun toplam kütesinde azalmaya neden olur.

Farklı kişilerde enerji deposunun (yağ kütlesi) miktarında önemli değişiklikler olsa da uygun bir enerji sağlamayı sürdürmek yaşam için gereklidir. Bu nedenle vücut, uygun enerji alımını sürdürmeye yardım eden güçlü fizyolojik kontrol sistemlerine sahiptir. Örneğin; enerji depolarındaki eksiklik, açlığa yolaçan ve kişiyi besin aramaya yönelten çeşitli mekanizmaları hızla aktifleştirir. Atletlerde ve işçilerde, yüksek düzeyde kas aktivitesi sırasındaki enerji tüketimi günde 6000-7000 Kaloriye ulaşabilir. Buna karşılık, sedanter kişilerde bu değer yalnızca 2000 Kaloridir. Fiziksel aktiviteye bağlı bu büyük enerji tüketimi aynı oranda kalori alımını da büyük ölçüde artırır ve böylece vücut kütlesi hemen hemen sabit kalır.

Enerji dengesindeki değişiklikleri algılayan ve besin arayışını etkileyen fizyolojik mekanizmalar nelerdir? Vücutta uygun enerji sağlamanın sürdürülmesi öyle kritiktir ki hem beslenmeyi hem de enerji tüketimini düzenleyen uzun ve kısa süreli çeşitli kontrol sistemleri bulunmaktadır. Daha sonraki birkaç bölümde bu kontrol sistemleri ve onların şişmanlık ve açlık gibi fizyolojik koşullardaki işlevlerini anlatacağız.

Beslenmeyi Düzenleyen Sinirsel Merkezler

Açlık hissi midedeki ritmik kasılmalar ve huzursuzluk gibi birçok fizyolojik etkiler ile ilişkilidir ve kişiyi uygun bir besin kaynağı aramaya yönlendirir. *İştah*, belirli tipte bir besine karşı *isteği* belirtir ve besinin niteliğini seçme konusunda kişiye yardım eder. Besin isteğinin karşılanmasından sonra, *tokluk* duygusu doğar. Bu duyguların hepsi çevresel ve kültürel faktörler tarafından etkilenirler. Bunlar aynı zamanda beyindeki, özellikle hipotalamus-taki, özgül merkezler tarafından kontrol edilir.

Hipotalamus Açlık ve Tokluk Merkezlerini İçerir. Hipotalamusun çeşitli sinirsel merkezleri beslenmenin kontrolüne katılır. *Hipotalamusun lateral çekirdekleri açlık merkezi olarak görev yaparlar.* Bu alanın uyarılması hayvanın oburca yemesine neden olur (hiperfaji). Öte yandan lateral hipotalamusun harabiyeti, besine karşı isteği ortadan kaldırır ve belirgin kilo kaybı, kas zayıflığı ve metabolizmanın azalmasına yol açar. Lateral hipotalamik beslenme merkezi, hayvanın özellikle motor besin arama dürtüsünü uyarak çalışır.

Hipotalamusun ventromedyal çekirdekleri tokluk merkezi olarak görev yaparlar. Bu merkezin, hayvana beslenme ile ilgili tatmin duygusu verdiği ve beslenme merkezini baskıladığına inanılmaktadır. Bu alanın elektiriksel olarak uyarılması tam tokluk yaratır. Bu durumda, çok iştah açıcı yemekler bulunsan bile, hayvan yemeği reddeder (*afaji*). Aksine bu alanın haraplanması, oburluğa ve hayvanın aşırı şişmanlamasına, bazen normal büyüklüğünün dört katına ulaşıcaya kadar, sürekli yemesine yol açar.

Hipotalamusun *paraventriküler, dorsomedyal ve arkuat çekirdeklerinin* de besin alımını düzenlediklerine inanılmaktadır. Örneğin paraventriküler çekirdeklerin lezyonları sıklıkla aşırı yemeye neden olurken, dorsomedyal çekirdeklerindeki lezyonlar genellikle yeme davranışını baskılar. Daha sonra tartışılacağı gibi, arkuat çekirdekler, sindirim sisteminden ve yağ dokusundan salınan çok sayıda hormonun besin alımını ve enerji harcanmasını düzenlemek üzere etkilerinin birleştiği bir hipotalamus bölgesidir.

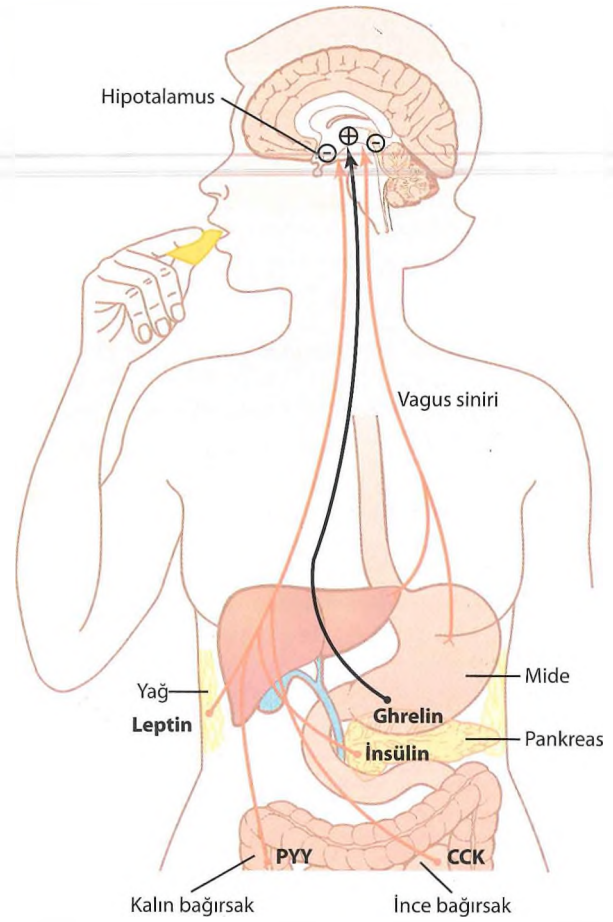
Hipotalamus nöronları arasında yoğun bir kimyasal etkileşim vardır ve bu alanlar hep birlikte yeme davranışını kontrol eden ve tokluk hissi veren olayları düzenlerler. Bu çekirdekler ayrıca tiroid bezi, adrenal bezler ve pankreasın adacık hücrelerinden salgılanan hormonlar dahil, enerji dengesi ve metabolizmanın düzenlenmesinde önemli olan birçok hormonun salgılanmasını da etkilerler.

Hipotalamus ayrıca mide-bağırsak kanalından gelen duysal bilgileri (midenin dolu olması gibi), kanda tokluk hissi veren besin maddeleri ile ilgili kimyasal sinyalleri (glukoz, amino asitler ve yağ asitleri), gastrointestinal hormonlardan gelen sinyalleri ve beslenme davranışını etkileyen serebral korteks kaynaklı sinyalleri (görme, koku ve tat) de alır. Hipotalamusa gelen bu girdilerin bazıları, Şekil 71-1 de gösterilmiştir.

Hipotalamusun açlık ve tokluk merkezlerinde beslenmeyi etkileyen nörotransmitter ve hormonlar için yüksek yoğunlukta reseptör bulunur. Deneysel çalışmalarda beslenme davranışı ve iştahı değiştirdiği gösterilmiş birçok maddenin birkaç tanesi Tablo 71-2 de liste halinde verilmiş ve beslenmeyi uyaran, (1) *iştah açıcı (oreksijenik)* maddeler, veya (2) beslenmeyi baskılayan, *iştah azaltıcı (anoreksijenik)* maddeler şeklinde sınıflandırılmıştır.

Hipotalamusta Beslenmeyi Uyaran veya Baskılayan Sinir Hücreleri ve Nörotransmitterler. Hipotalamusun arkuat çekirdeğinde iştah ve enerji tüketimini kontrol eden iki tip sinir hücresi bulunmaktadır (Şekil 71-2): (1) α -melanosit-uyarıcı hormon (α -MSH) ile birlikte kokain ve amfetamin ilişkili transkript (CART) üreten *proopiyo-melanokortin (POMC)* nöronları ve (2) *iştah açıcı maddeler olan nöropeptit Y (NPY)* ve *aguti-ilgili protein (AGRP)* üreten nöronlar. POMC nöronlarının uyarılması yiyecek alımını azaltır ve enerji tüketimini artırır oysa NPY-AGRP nöronlarının aktif hale getirilmesi yiyecek alımını artırır ve enerji tüketimini azaltır. Daha sonra tartışılacağı gibi bu nöronlar *leptin, insülin, kolesistokinin (CCK)* ve *ghrelin* gibi iştah düzenleyen çeşitli hormonların etkileri için başlıca hedeflerdir. Gerçekten, arkuat çekirdeklerin nöronları enerji depolarını düzenleyen birçok sinirsel ve periferik sinyallerin toplandığı bir yerdir.

POMC nöronlarının salgıladığı α -MSH özellikle *paraventriküler çekirdeklerin* nöronlarında bulunan *melanokortin reseptörlerini* etkiler. En az 5 tip melanokortin reseptörü (MCR) bulunsun da *MCR-3* ve *MCR-4* özellikle besin alımı ve enerji dengesini düzenlemede önemlidir.



Şekil 71-1 Beslenmenin kontrolü ile ilgili geribildirim mekanizmaları. Midedeki gerim reseptörleri vagus sinirinde duysal aferent yolları etkinleştirir ve beslenmeyi kısıtlar. Besinin sindirilmesiyle salgılanan gastrointestinal hormonlar; peptid YY (PYY), kolesistokinin (CCK) ve insülin, daha fazla yemeyi baskılar. Ghrelin özellikle açlık sırasında mideden salgılanır ve iştahı uyarır. Leptin, yağ hücrelerinden salgılanan, yapımı yağ kütlesindeki artışla birlikte artan bir hormondur; besin alımını baskılar.

Bu reseptörlerin aktifleştirilmesi enerji tüketimini artırırken yiyecek alımını azaltır. Aksine MCR-3 ve MCR-4'ün baskılanması besin alımını önemli ölçüde artırır ve enerji tüketimini azaltır. Enerji tüketimini artırmak üzere, MCR'nin aktifleşmesinde kısmen paraventriküler çekirdeklerden *traktus solitarius çekirdeği* ne giden sinir yollarının aktifleşmesi aracılık eder ve sempatik sinir sistemi aktivitesini uyarır.

Hipotalamik melanokortin sistemi vücudun enerji depolarını düzenlemede güçlü bir rol oynar ve melanokortin yolunun kusurlu sinyal oluşturması aşırı şişmanlıkla ilişkilidir. Gerçekten, çoğunlukla tek-genli olarak ifade edilen MCR-4 mutasyonları insanlarda şişmanlığa yol açar ve bazı çalışmalar MCR-4 mutasyonlarının çocuklarda erken yaşlarda başlayan aşırı şişmanlığın %5-6'sını oluşturduğunu göstermektedir. Aksine, melanokortin sisteminin aşırı aktifleşmesi iştahı azaltır. Bazı çalışmalar bu aktifleşmenin şiddetli enfeksiyonlar, kanser

besini çiğneyebilir ve yutabilir. Yani, *beslenmenin temel mekanığı, beyin sapındaki merkezler tarafından kontrol edilmektedir*. Diğer merkezlerin işlevi, alınan besinlerin miktarını kontrol etmek ve daha sonra beslenmenin mekanığı ile ilgili merkezleri uyarmaktır.

Hipotalamustan daha yukarıdaki merkezler de, beslenmenin, özellikle iştahın kontrolünde önemli rol oynarlar. Bu merkezler, hipotalamus ile yakından ilişkisi olan *amigdala* ve *prefrontal korteksi* içerir. Bölüm 53'teki koku duyusu ile ilgili tartışmadan, amigdalanın bölümlerinin olfaktör sinir sisteminin başlıca bölümlerinden biri olduğu hatırlanacaktır. Amigdalanın lezyonları, bazı amigdala alanlarının beslenmeyi arttırdığını, bazılarının ise baskıladığını göstermiştir. Ayrıca, amigdalanın bazı alanlarının uyarılması, beslenmenin mekanik eylemini kolaylaştırır. Amigdalanın iki taraflı harabiyetine bağlı en önemli etki, besinlerin seçimi ile ilgili "psşik körlük"tür. Diğer bir deyişle, hayvan (ve olasılıkla insanlar) yediği besinin tipi ve kalitesini kontrol eden iştahı ya da en azından iştahın bir bölümünü kaybeder.

Beslenme Miktarını Düzenleyen Etkenler

Beslenme miktarının düzenlenmesi ikiye ayrılabilir. Bunlardan *kısa süreli düzenleme*, öncelikle öğünlerde aşırı yemeyi önlemekle ilgilidir. *Uzun süreli düzenleme*, öncelikle vücut enerji depolarının normal miktarını uzun süre korumakla ilgilidir.

Beslenmenin Kısa Süreli Düzenlenmesi

Aşırı miktarda ve hızlı bir şekilde yemek yiyen aç bir insanda, yeterli miktarda yedikten sonra yemeyi durduran olay nedir? Vücudun enerji depolarında değişme olması için yeterli süre yoktur ve bu besinlerin kana emilebilmeleri için saatler gerekmektedir. Buna rağmen, kişi aşırı miktarda yemez; kendisi için yeterli olduğu ölçüde beslenir. Aşağıda bu amaçla işlev yapan hızlı geribildirim sinyal çeşitleri sıralanmıştır.

Gastrointestinal Dolgunluk Beslenmeyi Baskılar.

Mide-bağırsak kanalı, özellikle mide ve duodenum gerildiği zaman, baskılayıcı gerim sinyalleri beslenme merkezini geçici olarak baskılamak için başlıca vagus yoluyla taşınır ve böylece yeme isteği azalır (Bkz. Şekil 71-1).

Gastrointestinal Hormonlar Aracılı Faktörler Beslenmeyi Baskılar. *Kolesistokin* (*CCK*), başlıca duodenuma giren yağa yanıt olarak salgılanır; kana girer ve 62, 63 ve 64. Bölümlerde tartışıldığı gibi, safra kesesinin kasılması, midenin boşalması, bağırsak hareketi ve mide asit sekresyonu gibi çeşitli gastrointestinal işlevleri etkilemek için, bir hormon olarak görev yapar. Bununla birlikte *CCK*, duodenumda bölgesel duysal sinirlerdeki reseptörleri etkinleştirir ve beyne vagus aracılığıyla mesaj göndererek doymaya ve yemeyi bırakmaya katkıda bulunur. *CCK*'nın etkisi kısa sürelidir ve tek başına kronik olarak uygulanması vücut ağırlığında önemli bir etkiye sahip

değildir. Böylece *CCK*'nın başlıca görevi, yemek esnasında aşırı yemeyi önlemektir, ancak öğün sıklığı veya toplam enerji tüketiminde önemli bir rol oynamaz.

Peptit YY (PYY) mide-bağırsak kanalının her tarafından özellikle ileum ve kolondan salgılanır. Besin alımı *PYY*'nin salgılanmasını uyarır. Yemeğin sindirilmesinden 1 ile 2 saat sonra kandaki yoğunluğu doruk düzeye ulaşır. *PYY*'nin bu doruk düzeyleri sindirilen kalorinin miktarından ve yiyeceğin bileşiminden etkilenir. Yağ içeriği yüksek yemeklerden sonra daha yüksek *PYY* düzeyleri görülür. Farelere *PYY* enjeksiyonlarının 12 saat veya daha fazla süreyle besin alımını azalttığı gösterildiği halde, insanlarda iştahın düzenlenmesinde bu gastrointestinal hormonun önemi henüz bilinmemektedir.

Tam olarak anlaşılmasa da ince bağırsaklarda besinin bulunması *glukagon benzeri peptit (GLP)* salgılanmasını uyarır ve bunu pankreastan *insülinin* yapımının ve salgılanmasının artışı izler. Glukagon benzeri peptit ve insülinin her ikisi de iştahı baskılamaya eğilimlidir. Böylece yemek yemek, çeşitli gastrointestinal hormonların salıverilmesini uyarak doyma duyusunu ve daha fazla besin alımının sürdürülmesini azaltır (Bkz. Şekil 71-1).

Ghrelin - Bir Gastrointestinal Hormon- Beslenmeyi Arttırır. *Ghrelin* başlıca midenin oksintik hücreleri tarafından salgılanan bir hormondur; ancak daha az miktarda ince bağırsaklardan da salgılanır. Kan ghrelin düzeyleri açlık sırasında yükselir; yemekten hemen önce doruğa çıkması ve sonra hızla düşmesi, beslenmeyi uyarmada olası bir rolü olduğunu gösterir. Ayrıca deney hayvanlarında ghrelin verilmesi besin alımını artırır ki, bu da ghrelinin bir iştah açıcı hormon olabilme olasılığını daha fazla destekler. Bununla birlikte, insanlardaki rolü hala tam bilinmemektedir.

Ağız Reseptörleri Beslenmeyi Ölçer. Özofagus fistülü olan bir hayvana büyük miktarda besin verildiğinde, besin derhal vücuttan uzaklaştığı halde, ağızdan önemli miktarda besin geçtikten sonra açlık derecesi azalır. Bu etki, mide-bağırsak kanalı hiç dolmadığı halde ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle çiğneme, tükürük salgısı, yutma ve tat gibi beslenme ile ilgili çeşitli oral etkenlerin besin ağızdan geçerken miktarını "ölçtüğü" ve belirli bir miktar besin geçtikten sonra hipotalamustaki beslenme merkezinin baskılandığı ileri sürülmektedir. Ancak bu ölçme mekanizmasının etkinliği gastrointestinal dolgunluğa göre oldukça az, süresi de genellikle 20-40 dakika kadardır.

Beslenmenin Orta ve Uzun Süreli Düzenlenmesi

Uzun süre aç bırakılmış bir hayvana sınırsız besin sunulduğunda, hayvan her zaman yediğinden daha fazla miktarda tüketir. Buna karşılık, haftalarca zorla fazladan beslenmiş bir hayvan da kendi isteğine göre beslenmeye bırakıldığında çok az yer. Böylece, vücudun beslenmeyi kontrol eden mekanizması, beslenme durumuna göre işlev yapmaktadır.

Glikoz, Amino Asitler ve Lipitlerin Kan Yoğunluğunun Açlık ve Beslenmeye Etkisi. Kan glikoz derişimindeki azalmanın acıkma neden olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir. Buna, *açlık ve beslenmenin düzenlenmesi ile ilgili glikostatik teori* adı verilmiştir. Kan amino asit yoğunluğu, keto asitler gibi lipitlerin yıkım ürünleri ve bazı yağ asitleri derişiminin de, aynı şekilde etki ettiğinin son zamanlardaki benzer çalışmalar ile gösterilmesi, *aminostatik* ve *lipostatik* teorilerin gelişmesine neden olmuştur. Üç ana besinden herhangi biri azaldığında, hayvan otomatik olarak o besini fazla yer ve sonunda kan metabolit yoğunlukları normale döner.

Beynin belirli özgül alanlarının işlevi ile ilgili nörofizyolojik çalışmalar ve aşağıdaki gözlemler; glikostatik, aminostatik ve lipostatik teorileri kanıtlamıştır: (1) *Kan glikoz düzeyinde artma, hipotalamusun ventromedyal ve paraventriküler çekirdeklerindeki tokluk merkezinde bulunan glikoza duyarlı nöronların ateşleme hızını attırır.* (2) Kan glikoz düzeyindeki böyle bir artma aynı zamanda *lateral hipotalamusun açlık merkezinde glikoza-duyarlı nöronlar* olarak bilinen nöronların *ateşlemesini azaltır*. Ayrıca, bazı amino asitler ve lipit maddeler, aynı nöronların ya da bunlarla yakından ilişkili nöronların ateşleme hızını etkiler.

Vücut Sıcaklığının Düzenlenmesi ve Beslenme. Bir hayvan soğuşa maruz kaldığı zaman aşırı yemek yeme, sıcağa maruz kaldığı zaman da daha az yeme eğilimi gösterir. Bu durum, hipotalamustaki sıcaklık düzenleyici sistemle (Bölüm 73'e bakınız) besin alımını düzenleyen sistem arasındaki etkileşmeden kaynaklanır. Soğukta besin alımının artışı (1) metabolizma hızını yükseltmesi, (2) yalıtkanlık için yağ artışı sağlaması nedeniyle, soğuk koşullarını iyileştirme yönünden önemlidir.

Yağ Dokusundan Kaynaklanan Geribildirim Sinyalleri Beslenmeyi Düzenler. Vücutta depolanan enerjinin büyük kısmı yağ şeklinde bulunur. Yağ dokusunun miktarı insanlar arasında belirgin farklılıklar gösterir. Bu enerji deposunu düzenleyen nedir ve neden insanlar arasında farklılıklar vardır?

İnsan ve deney hayvanlarında yapılan çalışmalar gösteriyor ki hipotalamus, yağ hücrelerinden salgılanan bir peptid hormon olan *leptin*'in işlevleri aracılığıyla enerji deposunu algılar. Yağ dokusunun miktarı arttığında (aşırı enerji depolama sinyali), yağ hücreleri leptin yapımını artırır; kana verilen leptin beyne gider; kan-beyin bariyerini kolaylaştırılmış difüzyonla geçer ve hipotalamusta çeşitli bölgelerde, özellikle arkuat ve paraventriküler çekirdeklerin POMC nöronlarında leptin reseptörlerine bağlanır.

Bu hipotalamik çekirdeklerde leptin reseptörlerinin uyarılması, yağ depolamasını azaltan çeşitli etkileri başlatır: (1) hipotalamusta *NPY* ve *AGRP* gibi iştah uyarıcılarının yapımının azalması; (2) α -MSH'nin salıverilmesi ve melanokortin reseptörlerinin aktifleşmesine yol açan *POMC nöronlarının aktive edilmesi*; (3) hipotalamusta *kortikotropin-serbestleştirici hormon* gibi maddelerin yapımının artması; (4) metabolizma hızını ve enerji tüketimini artıran *sempatik sinir aktivitesinin artması* (hipotalamustan vazomotor merkeze uzanan

sinir yolları aracılığıyla); (5) pankreasın hücrelerinden *insülin salgılanmasının azalması* sonucu enerji depolanmasının azalması. Böylece, leptin yağ dokusunda yeterli düzeyde enerji depolandığını ve daha fazla besin almaya gerek olmadığını beyne bildiren önemli bir sinyal olabilir.

Mutasyon yoluyla yağ hücrelerinde leptin yapımı önlenen veya hipotalamustaki leptin reseptörlerinde hasar meydana gelmiş fareler ya da insanlarda hiperfaji ve morbid şişmanlık gelişmiştir. Ancak, şişman insanların büyük bir bölümünde leptin yapımında bir bozukluk saptanmamıştır. Çünkü plazma leptin düzeyleri yağ dokusunun artışı ile orantılı şekilde yüksek bulunmuştur. Bu nedenle, bazı fizyologlar şişmanlığın *leptine dirençle* ilişkili olabileceğine, şişman kişilerde leptin reseptörlerinde veya normalde leptin ile aktifleşen reseptör sonrası sinyal yollarında bozukluk olabileceğine inanmaktadır. Bu kişiler çok yüksek leptin varlığına rağmen, yemeye devam etmektedirler.

Şişman kişilerde yağ dokusu artışını önlemede leptinin başarısızlığı ile ilgili bir diğer açıklama, yüksek leptin düzeylerine rağmen aşırı beslenmenin sürdürülmesine yol açabilen sosyokültürel faktörlerin varlığının yanısıra, beslenmeyi kontrol eden birçok düzenleyici sistemin bulunmasıdır.

Uzun Süreli Düzenlemenin Özeti. Beslenmenin uzun süreli düzenlenmesinde rol oynayan çeşitli geribildirim yolları hakkında bilgimiz kesin olmamakla birlikte, aşağıdaki ifadeyi öne sürebiliriz: Vücudun enerji depoları normalin altına düştüğü zaman, hipotalamus ve beynin diğer alanlarındaki beslenme merkezlerinin aktivitesi yükselir ve kişi yiyecek arama gibi artmış açlık belirtileri sergiler. Öte yandan, enerji depoları (başlıca yağ depoları) arttığında, kişi açlık duygusunu kaybeder ve tokluk durumu oluşur.

Beslenmeyle İlgili Hem Uzun Hem de Kısa Süreli Düzenleyici Sistemlere Sahip Olmanın Önemi

Beslenmeyle ilgili olarak, tüm enerji geribildirim mekanizmalarını içine alan uzun süreli düzenleyici sistem, dokularda besin depolarının sabit tutulmasına ve depoların aşırı azalması veya artmasını önlemeye yardım eder. Kısa süreli düzenleyici uyarılar diğer iki önemli amaca hizmet eder. Birincisi, insan veya hayvanın her öğünde az miktarda yemesini sağlarlar. Böylece besinler gastrointestinal kanaldan sabit şekilde geçerler ve sindirim, emilim ve depolanma mekanizmalarının hepsi, belli dönemlerde aşırı artmak yerine en uygun hızda çalışabilir. İkincisi, kişinin öğünlerde aşırı miktarda yemesini önlemeye yardım ederler ve bu yolla metabolik depolama sistemlerini aşacak miktarlarda besinin emilmesi engellenmiş olur.

Şişmanlık (Obezite)

Şişmanlık, vücut yağının fazlalığı şeklinde tanımlanabilir. Vücut yağ içeriğini temsil eden bir ölçüt olan, beden kütle indeksi (BKİ), aşağıdaki formülden hesaplanabilir:

$$BKİ = \text{Kg cinsinden ağırlık} / \text{m}^2 \text{ cinsinden boy}$$

Klinik anlamda, BKİ'si 25 ila 29,9 kg/m² arasında olan bireyler fazla kilolu, 30 kg/m²'den büyük olan şişman olarak isimlendirilir. BKİ vücut yağ kütlesi hakkında doğrudan bilgi vermez ve fazla kas kütlesinden dolayı bazı kişilerin BKİ'si yüksek bulunur. Şişmanlığı tanımlamanın daha iyi bir yolu, toplam vücut yağının yüzdesini gerçek olarak ölçmektir. Şişmanlık, çoğu kez erkeklerde toplam vücut yağının yüzde 25 veya daha üzeri, kadınlarda yüzde 35 veya daha üzeri alması şeklinde tanımlanır. Vücut yağ yüzdesi; deri kalınlığı, biyoelektriksel direnç veya sudaki ağırlık gibi çeşitli yöntemlerle değerlendirilebilse de bu yöntemler şişmanlığı belirlemek için nadiren kullanılır; klinik uygulamada çoğu kez BKİ kullanılır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde ve birçok sanayileşmiş ülkede çocuk ve erişkinde şişmanlığın görülme sıklığı hızla artmaktadır ve son on yılda yüzde 30'dan daha yükseğe ulaşmıştır. Birleşik Devletlerde erişkinlerin yaklaşık yüzde 64'ü fazla kilolu ve yüzde 33'ü şişmandır.

Şişmanlık Enerji Alımının Enerji Tüketimine Göre Fazla Olmasından Kaynaklanır. Vücuda tüketilenden fazla enerji (besin şeklinde) girdiğinde vücut ağırlığı artar ve aşırı enerji yağ şeklinde depo edilir. Bu nedenle enerji çıkışından fazla enerji girişi aşırı yağlanmaya (şişmanlık) yol açar. Vücuda fazladan giren her 9,3 Kalori için 1 gram yağ depo edilir.

Şişman kişilerde karaciğer ve vücudun diğer dokuları önemli ölçüde lipid biriktirse de, yağ başlıca deri altı ve periton boşluğundaki yağ hücrelerinde depolanır. Yağ depolanması ile ilgili metabolik süreçler Bölüm 68'de tartışıldı.

Önceleri yağ hücresi sayısının sadece bebeklik ve çocukluk çağında arttığına ve çocuklarda aşırı enerji alımının yağ hücresi sayısı ve yağ hücresi büyüklüğünde hafif artışlarla ilişkili *hiperplastik şişmanlığa* yol açtığına inanılırdı. Aksine erişkinlerde ortaya çıkan şişmanlığın sadece yağ hücresi büyüklüğünde artışa bağlı, *hipertrofik şişmanlık* olduğu sanılırdı. Ancak, son çalışmalar yeni yağ hücrelerinin yaşamın herhangi bir döneminde fibroblast benzeri pre-adipositlerden farklılaşabildiğini ve erişkinlerde şişmanlık gelişiminde yağ hücresi büyüklüğünde artışla birlikte, sayılarında da artış olduğunu göstermiştir. Aşırı şişman bir kişi, dört katı kadar yağ hücresine sahiptir ve zayıf birine göre her bir yağ hücresi iki kat lipid içermektedir.

Bir kişi şişmanlayınca ve vücut ağırlığında bir dengeye ulaşıldığında, enerji tüketimine karşı enerji alımı eşit duruma gelir. Bir kişinin ağırlık kaybetmesi için enerji alımı enerji tüketiminden *az* olmalıdır.

Şişmanlığın Nedenleri Olarak Azalmış Fiziksel Aktivite ve Anormal Beslenme Düzenlenmesi

Şişmanlığın nedenleri karmaşıktır. Beslenme ve enerji metabolizmasının yönlendirilmesinde genlerin önemli rol oynamasına rağmen, yaşam tarzı ve çevresel faktörler

birçok şişman kişide baskın rol oynayabilir. Son 20 ila 30 yılda şişmanlığın görülme sıklığında hızlı artış, yaşam tarzı ve çevresel faktörlerin bu konuda önemli rol oynadıklarını göstermektedir. Çünkü, genetik değişiklikler bu kadar hızlı gelişmez.

Hareketsiz Yaşam Şişmanlığın Başlıca Nedenidir. Düzenli fiziksel aktivite ve fiziksel antrenmanın kas kütlesini artırdığı ve vücut yağ kütlesini azalttığı bilinmektedir. Halbuki yetersiz fiziksel aktivite genellikle kas kütlesinde azalma ve yağ dokusunda artışla sonuçlanır. Örneğin televizyon seyretmeyi uzun süre sürdürmek gibi sedanter davranışlar ile şişmanlık arasında sıkı bir ilişki olduğunu çalışmalar göstermiştir.

Ortalama kişiler hergün kullanılan enerjinin yüzde 25 ile 30'unu kas aktivitesine ayırır ve bir işide bu oran yüzde 60 ile 70 kadar yüksek olabilir. Şişman kişilerde fiziksel aktivite artışı genellikle enerji tüketimini besin alımına oranla artırır ve önemli ağırlık kaybına yol açar. Tek bir yoğun egzersiz bile fiziksel aktivite sona erdikten sonra bazal enerji tüketimini birkaç saat artırabilir. Kas etkinliği bedende enerji harcanmasını sağlayan en önemli yol olduğu için, artan fiziksel etkinlik yağ depolarının azaltılmasını sağlayan etkili bir yöntemdir.

Anormal Beslenme Davranışı Şişmanlığın Önemli Bir Nedenidir. Beslenmeyi düzenleyen güçlü fizyolojik mekanizmalara rağmen anormal beslenme, aşırı enerji alımı ve şişmanlığa yol açabilen önemli çevresel ve psikolojik faktörler bulunmaktadır.

Anormal Beslenmeye Katkıda Bulunan Çevresel, Sosyal ve Psikolojik Faktörler. Daha önce tartışıldığı gibi çevresel faktörlerin önemi, hareketsiz yaşam tarzı ve yüksek enerjili yiyeceklerin (özellikle yağlı yiyecekler) bol olduğu, çoğu sanayileşmiş ülkelerde şişmanlığın görülme sıklığındaki hızlı artıştan anlaşılmaktadır.

Bazı kişilerde psikolojik faktörler şişmanlığa katkıda bulunabilir. Örneğin; bir ebeveyn ölümü, şiddetli bir hastalık veya ruhsal çöküntü gibi yoğun stres durumlarında veya sonrasında insanlar çoğu kez fazla kilo alırlar. Bu durum gösteriyor ki, yemek yeme ruhsal gerginliği kaldırma aracı olabilir.

Şişmanlığın Olası Bir Nedeni Olarak Çocuklukta Aşırı Beslenme. Şişmanlığa katkıda bulunan bir faktör, sağlıklı bir beslenme alışkanlığının, her bir öğünü tam doyurucu olan günde üç öğün olması gerektiği şeklindeki yaygın düşüncedir. Birçok genç çocuk bu alışkanlığa aşırı ilgili aileleri tarafından zorlanır ve bu çocuklar yaşamları boyunca bu alışkanlığı uygulamaya devam ederler.

Yeni yağ hücrelerinin oluşumu özellikle yaşamın ilk birkaç yılında hızlıdır ve yağ depolanması arttıkça yağ hücrelerinin sayısı da artar. Şişman çocuklarda yağ hücrelerinin sayısı çoğu kez normal çocuklardakinin yaklaşık üç katı kadardır. Bu nedenle, çocukların özellikle bebeklik, daha az ölçüde de çocukluğun daha ileri çağlarında aşırı beslenmesinin yaşam boyu şişmanlığa yol açabileceği bildirilmektedir.

Şişmanlığa Neden Olan Nörojenik Bozukluklar. Beslenmenin düzenlenmesi ile ilgili bir önceki tartışmada, hipotalamusun ventromedyal çekirdeklerindeki lezyonların hayvanda aşırı yemek yeme sonucu şişmanlığa yol açtığına işaret edilmişti. Ayrıca, hipotalamusa doğru uzanan hipofiz tümörü olan kişilerin bir çoğunda gelişen ilerleyici şişmanlık, insanlarda hipotalamus harabiyeti sonucunda şişmanlığın gelişebileceğini göstermektedir.

Şişman kişilerde hemen hemen hiçbir zaman hipotalamus lezyonu bulunmamış olsa da, şişmanlarda hipotalamus veya diğer nörolojik beslenme merkezlerinin işlevsel düzen-

lenmesinin şişman olmayanlardan farklı olması mümkündür. Ayrıca beslenmeyi kontrol eden sinir yollarında nörotransmitterler ya da reseptörlerle ilgili sorunlar da olabilir. Şişman bir kişide vücut ağırlığı diyetin kesin olarak kısıtlanmasıyla normale indirilirse, normal bir kişiye oranla çok daha şiddetli acıkma duyması bu kuramı destekler. Bu durum, şişman insanda, beslenme merkezinin “ayar noktası”nın normal insana göre, vücuttaki besin deposunun çok daha üst düzeyine ayarlandığını gösterir.

Deney hayvanlarında yapılan çalışmalar göstermektedir ki beslenmeleri kısıtlandığında şişman hayvanların hipotalamusunda açlığı arttıran ve ağırlık kaybına karşı koyan belirgin nörotransmitter değişiklikleri meydana gelmektedir. Bu değişikliklerden bazıları, NPY gibi iştah arttırıcı nörotransmitterlerin yapımında artış, leptin ve α -MSH gibi iştah azaltıcı maddelerin yapımında azalmayı içerir.

Şişmanlığın Bir Nedeni Olarak Genetik Faktörler. Şişmanlık kesinlikle aileler içinde geçebilir. Yine de genetiğin şişmanlığa katkısındaki kesin rolünü belirlemek güçtür; çünkü aile üyeleri genellikle aynı beslenme alışkanlıklarını ve fiziksel etkinlik kalıplarını paylaşır. Güncel kanıtlar, obezitenin yüzde 20-25’inin genetik faktörlere bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Genler; (1) beslenme merkezleri, (2) yağ depolanması ve enerji tüketimini düzenleyen yollardan bir veya birkaçının bozukluğuna yol açarak şişmanlığa katkıda bulunabilir. Şişmanlığın üç monojenik (tek-genli) nedeni vardır (1) *MCR-4 mutasyonları*, şişmanlığın en yaygın monojenik şeklidir; (2) çok seyrek görülen leptin geni mutasyonlarının neden olduğu *doğuştan leptin eksikliği* ve (3) yine çok seyrek görülen *leptin reseptörünün mutasyonları*. Şişmanlığın bu tüm monojenik formları şişmanlığın sadece çok küçük bir yüzdesini oluşturur. Vücut yağının dağılımı ve miktarını etkileyen çevresel faktörlerle birçok genin etkileşerek değişime uğraması olasıdır.

Şişmanlığın Tedavisi

Şişmanlığın tedavisi, enerji girişini enerji tüketiminin altına indirmeye ve istenilen ağırlık kaybı gerçekleşinceye kadar bir negatif enerji dengesinin sürdürülmesi temeline dayanır. Bir başka deyişle, ya enerji alımının azaltılması ya da enerji tüketiminin arttırılması gerekir. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü, aşırı kilolu ve orta derecede şişman (BKİ’si 25’den büyük, ancak 35 kg/m²’den küçük) kişilere her hafta yaklaşık 500 g ağırlık kaybetmek için günlük kalori alımında 500 kilokalorilik azaltmayı tavsiye etmektedir. BKİ’si 35 kg/m²’den büyük kişiler için hergün 500-1000 kilokalorilik daha ağır bir enerji kısıtlaması tavsiye edilir. Böyle bir enerji eksikliği başarılabilir ve sürdürülebilirse her hafta 500 g ile 1 kg veya 6 ay sonra yaklaşık yüzde 10 ağırlık kaybına yol açar. Ağırlık kaybetmeye kalkışan çoğu insan için fiziksel aktivitenin artması, uzun süre başarılı ağırlık kaybetmenin önemli bir ögesidir.

Enerji alımını azaltmak için düzenlenen diyetlerin çoğunda, diyetin büyük kısmı beslenme değeri olmayan selülozlu “dolgu” maddelerinden oluşturulur. Bu dolgu maddesi mideyi gererek, açlık duygusunu kısmen kaldırır. Aşağı sınıf hayvanların çoğunda, böyle bir işlem besin alımını daha da artırır; ancak insanlarda besin alımı bazen açlık kadar beslenme alışkanlıklarıyla da kontrol edildiğinden, insanlar çoğu kez kendi kendilerini kandırabilirler. Açlıkla ilgili olarak ileride belirtildiği gibi, diyet sırasında vitamin eksiklerini önlemek önemlidir.

Şişmanlığın tedavisinde *acıkmamanın derecesini azaltmak için çeşitli ilaçlar* denenmiştir. Bunlar arasında en önemlisi *amfetaminler* (ya da amfetamin türevleri) beyindeki beslenme merkezlerini doğrudan baskırlar. Daha yeni bir ilaç olan *sibutramin* ise bir sempatomimetik olup besin alımını azaltır ve enerji tüketimini artırır. Ancak bu ilaçları kullanmak tehlikelidir; çünkü aynı zamanda merkezi sinir sistemini aşırı uyarak, kişiyi sinirli yapar ve kan basıncını yükseltirler. Ayrıca, insanlar bu ilaca hızlı adapte olduklarından, ağırlık-taki azalma yüzde 5-10’dan fazla olmaz.

Diğer bir ilaç grubu da lipit metabolizmasını değiştirerek etki gösterir. Örneğin, bir lipaz inhibitörü olan *orlistat*, yağların bağırsaklardaki sindirimini azaltır. Bu bir kısım yağın dışkıyla kaybına yol açarak emilimini azaltır. Ancak, dışkı yoluyla yağ kaybı, istenmeyen gastrointestinal yan etkilere ve yağda çözünen vitaminlerin kaybına yol açabilir.

Birçok şişman kişide fiziksel aktivite artışı ile önemli ağırlık kaybı gerçekleştirilebilir. Kişi ne kadar fazla egzersiz yaparsa, günlük enerji tüketimi o kadar artar ve şişmanlık da o derece hızlı kaybolur. Bu nedenle sıklıkla ağır egzersiz, şişmanlık tedavisinin temel bir parçasıdır. Şişmanlığın tedavisi ile ilgilenen klinisyenler, kalori alımında azalmayla birlikte fiziksel aktivite artışını, yaşam tarzındaki değişikliklerin ilk adımı olarak tavsiye ederler. BKİ’si 40’tan büyük morbid şişman hastalar veya BKİ’si 35’ten büyük hipertansiyon veya tip 2 diyabeti olan ciddi hastalıklara eğilimli hastaların vücut yağ kütlelerini veya her öğünde yenilen yiyecek miktarını azaltmak için değişik cerrahi girişimler kullanılabilir.

Birleşik Devletlerde morbid şişmanlığı tedavi etmek için kullanılan en yaygın cerrahi yöntemlerden ikisi, gastrik baypas ve midenin bantlama cerrahisidir. *Gastrik baypas cerrahisi*, midenin proksimal kısmında küçük bir cebin oluşturulması ve daha sonra değişik uzunlukta olabilen ince bağırsak parçasıyla jejunuma bağlanması ve oluşturulan cebin tellerle midenin geri kalan kısmından ayrılmasını içerir. *Midenin bantlama cerrahisi*, midenin çevresine üst ucuna yakın ayarlanabilir bir bandın yerleştirilmesini içerir; bu ayrıca her bir öğünde yenilen yiyecek miktarını kısıtlayan küçük bir mide cebi oluşturur. Bu cerrahi yöntemler genellikle şişman kişilerde önemli ağırlık kaybı oluştursa da büyük ameliyatlardır ve genel sağlık ve ölüm oranı üzerine uzun süreli etkileri henüz bilinmemektedir.

Zayıflık, Anoreksi ve Kaşeksi

Zayıflık, şişmanlığın karşıtıdır ve aşırı ağırlık kaybı olarak tanımlanır. Yiyeceklerin yetersizliği ile olabilir veya psikojenik ve hipotalamus bozuklukları ile perifer dokulardan serbestlenen faktörler gibi yeme arzusunu azaltan tüm fizyopatolojik koşullar zayıflamaya neden olabilir. Özellikle kanser gibi ciddi hastalığı bulunan birçok kişide azalan beslenme isteği ciddi ağırlık kaybına götüren artmış enerji tüketimiyle birlikte olabilir.

Anoreksi, literatür karşılığı olan “yememe” nin karşıtı olarak *iştah azalmasının neden olduğu yiyecek alımında azalma* şeklinde tanımlanabilir. Bu tanımlama, ağrı ve bulantı gibi yaygın problemleri olan bir kişinin daha az yiyecek tüketebildiği kanser gibi hastalıklarda kişinin iştahsız-

lığının fizyopatolojisinde merkezi sinirsel mekanizmaların önemini vurgular. *Anoreksia nervosa*, kişinin besinlere karşı tüm isteğini kaybettiği, hatta yiyeceklerin midesini bulandırdığı ve sonuç olarak, şiddetli zayıflamanın görüldüğü psikik bir durumdur.

Kaşeksi, tek başına yiyecek alımındaki azalmanın neden olduğundan daha fazla ağırlık kaybına götüren artmış enerji tüketimiyle ilgili metabolik bir bozukluktur. İştahsızlık ve kaşeksi, birçok kanser tipi veya edinsel immün yetmezlik sendrom (AIDS)'lu hastalarda, "tükenme sendromunda" ve kronik inflamatuvar hastalıklarda genellikle birlikte görülür. Hemen hemen tüm kanser tipleri, hem iştahsızlık hem de kaşeksiye neden olur ve kanser hastalarının yarısından fazlasında hastalık sırasında anoreksi-kaşeksi sendromu gelişir.

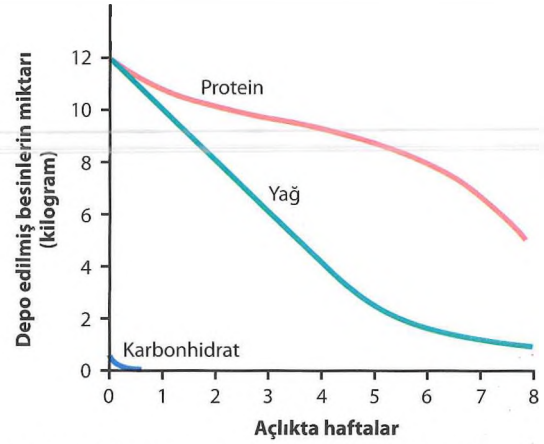
Merkezi sinirsel ve çevresel faktörlerin kanserin tetiklediği anoreksi ve kaşeksiye katkıda bulunduğuna inanılmaktadır. *Tümör nekrozis faktör-α*, *interlökin-6*, *interlökin-1β* ve bir *proteoliz-tetikleyici faktörü* içeren çeşitli yangısal sitokinlerin iştahsızlık ve kaşeksiye neden olduğu gösterilmiştir. Bu inflamatuvar sitokinlerin çoğu, hipotalamusta *melanokortin sistemini* aktifleştirerek iştahsızlığa aracılık etmektedir. Beslenmeyi azaltmada sitokinler veya tümör ürünleri ile melanokortin yolu arasında karşılıklı etkileşimin kesin mekanizmaları henüz bilinmemektedir. Ancak, deney hayvanlarında hipotalamustaki melanokortin reseptörlerinin blokajı, bu reseptörlerin iştahsızlık ve kaşeksi yapıcı etkilerini neredeyse tümüyle önlemektedir. Bununla birlikte, kanser hastalarında iştahsızlık ve kaşeksinin fizyopatolojik mekanizmalarını daha iyi anlamak ve onların beslenme durumlarını ve sağkalımlarını düzeltmek için araştırmalar yapmak gerekmektedir.

Açlık

Açlıkta Vücut Dokularındaki Besin Depolarının Boşalması.

Dokular enerji için karbonhidratların kullanımını, yağ ve proteinlere tercih ederlerse de vücuttaki karbonhidrat depolarının miktarı ancak birkaç yüz gramdan ibarettir (başlıca karaciğer ve kaslardaki glikojen) ve vücut işlevleri için gerekli enerjiyi ancak yarım gün kadar karşılayabilirler. Bu nedenle, açlığın ilk birkaç saati dışında en büyük etki, dokuda yağ ve proteinlerin gittikçe azalmasıdır. Yağlar en önemli enerji kaynağını oluşturduğundan, (normal bir kişide karbonhidrat enerjisinin 100 katı) azalma hızları Şekil 71-3'de gösterildiği gibi vücuttaki bütün yağ depoları boşalınca kadar kesintisiz devam eder.

Proteinin azalması üç evrede oluşur: İlk olarak hızlı bir azalma, sonra yavaş azalma ve nihayet ölümden kısa bir süre önce tekrar hızlı bir azalma gerçekleşir. Başlangıçtaki hızlı azalma, kolayca mobilize olabilen proteinin metabolizmaya yönlendirilmesi veya glikoza çevrilmesi ve başlıca beyin tarafından glikoz metabolizması için kullanılmasından kaynaklanır. Açlığın erken evresinde mobilize olabilen protein depoları tükenince, geri kalan protein kolaylıkla mobilize olmaz. Bu durumda, glikoneojenez hızı üçte bir veya beşte bir oranında azalır ve protein tüketim hızları da büyük ölçüde azalır. Glikozun azalmış olması yağların büyük ölçüde kullanılmalarına yol açar ve yağ yıkım ürünlerinden bir kısmının keton cisimlerine dönüşümünü sağlayan bir dizi olayı başlatır. Bu durum Bölüm 68'de tartışılan ketoza yol açar. Keton cisim-



Şekil 71-3 Açlığın vücuttaki besin depolarına etkisi.

leri, glikoz gibi kan-beyin bariyerini geçebilir ve beyin hücreleri tarafından enerji için kullanılır. Böylece, bu durumda beyin enerjisinin yaklaşık üçte ikisi keton cisimlerinden, özellikle de beta-hidroksibütirattan sağlanmış olur. Bu olaylar dizisi, bu yolla vücudun protein depolarını kısmen de olsa korumuş olur.

Sonunda yağ depolarının tamamen boşaldığı ve enerji kaynağının yalnızca proteinlerden ibaret olduğu bir durum ortaya çıkar. Bu durumda protein yedekleri yeniden hızla azalmaya başlar. Proteinler, hücresel işlevlerin sürdürülmesi için de gerekli olduğundan, vücut proteinleri normal düzeyin yarısına indiğinde ölüm kaçınılmaz olur.

Açlıkta Vitamin Eksiklikleri. Bazı vitaminlerin, özellikle suda eriyen vitaminlerin (B vitaminleri ve C vitamini) depoları açlıkta uzun süre devam edemez. Açlıkta bir hafta veya daha uzun bir süre sonra genellikle hafif bir vitamin eksikliği baş gösterir ve birkaç hafta sonra da ağır vitamin eksiklikleri ortaya çıkar. Böylece, ölüme götüren düşkünlüklere bu eksiklikler de eklenmiş olur.

Vitaminler

Vitaminlerin Günlük Gereksinimleri. Vitamin, vücudun normal metabolizması için küçük miktarda gerekli olan ve vücudun hücrelerinde yapılamayan organik bir bileşiktir. Vitaminler diyetle bulunmadığı zaman, önemli metabolik bozukluklara neden olabilirler. Tablo 71-3, erişkin bir kişinin günlük ihtiyacı olan önemli vitaminlerin miktarlarını göstermektedir. Bu gereksinimler, vücut büyüklüğü, büyüme hızı, egzersiz düzeyi ve hamilelik gibi faktörlere bağlı olarak önemli ölçüde değişir.

Vücutta Vitaminlerin Depolanması. Vitaminler bütün hücrelerde az miktarda depolanır. Bazı vitaminler ise büyük ölçüde karaciğerde depolanır. Örneğin, karaciğerde depolanan A vitamini hiç vitamin almayan bir kişiye 5-10 ay kadar yetebilir ve karaciğerin D vitamini deposu dışarıdan hiç D vitamini almayan bir kişi için genellikle 2-4 ay kadar yeterlidir.

Suda çözünen çoğu vitaminlerin depolanması nispeten azdır. Bu, özellikle B vitaminlerinin birçoğu için doğrudur. Diyetinde B kompleks vitaminleri eksik olan bir kişide, eksikliğin klinik belirtileri bazen birkaç günde ortaya çıkar (B₁₂ vitamini bunun dışındadır; çünkü karaciğerdeki deposu bir

Tablo 71-3 Günlük Vitamin Gereksinimleri.

Vitamin	Miktar
A	5000 İÜ
Tiyamin	1,5 mg
Riboflavin	1,8 mg
Niyasin	20 mg
Askorbik asit	45 mg
D	400 İÜ
E	15 İÜ
K	70 µg
Folik asit	0,4 mg
B ₁₂	3 µg
Piridoksin	2 mg
Pantotenik asit	Bilinmiyor

yıl veya daha uzun süre yetebilir). Suda çözünen bir başka vitamin olan C vitamininin yokluğu birkaç haftada belirtile-
rin ortaya çıkışına yol açabilir ve 20-30 hafta içinde ölüme
götürebilir.

A Vitamini

A vitamini, hayvansal dokularda retinol şeklinde bulunur. Bu vitamin bitkisel besinlerde bulunmaz. Ancak, A vitamini-
ne dönüştürülen *provitaminler* birçok bitkisel gıdalarda bol
miktarla bulunur. Bunlar sarı ve kırmızı *karotenoid pigment-*
lerdir. Kimyasal yapıları A vitaminine benzediği için karaci-
ğerde A vitaminine dönüştürülebilirler.

A Vitamini Eksikliği “Gece Körlüğü”ne ve Epitel Hücre
Büyümesinde Bozukluklara Neden Olur. A vitamininin vücut
metabolizmasındaki temel işlevi, Bölüm 50’de tartışıldığı
gibi, gözün retinasındaki pigmentlerinin oluşturulmasında
kullanılmasıdır. Görme pigmentlerinin oluşumu için A vita-
mini gerekir ve bu nedenle gece körlüğünü önler.

Vücuttaki hücrelerin çoğunun normal büyümesi ve özel-
likle çeşitli tipteki epitel hücrelerinin çoğalması ve normal
gelişimi için de A vitamini gereklidir. A vitamini eksikliğinde
vücudun epitel yapıları keratinize olmaya başlar. A vita-
mini eksikliği (1) derinin pullanması ve bazen akne; (2) genç
hayvanlarda iskelet gelişiminin duraklaması dahil, büyüme
yetersizliği; (3) özellikle testislerde germinal epitelin atrofi-
siyle birlikte üremenin bozulması, dişide bazen cinsel dön-
günün kesintiye uğraması; ve (4) korneanın keratinizasyonu
sonucu kornea bulanıklıkları ve körlük şeklinde kendini belli
eder.

A vitamini eksikliğinde hasara uğrayan epitel yapılarında
örneğin, gözün konjunktivası, idrar ve solunum yollarında
sıklıkla enfeksiyon görülür. Bu nedenle A vitaminine “anti-
enfeksiyon” vitamini denilmiştir.

Tiyamin (B₁ Vitamini)

Tiyamin metabolik sistemlerde başlıca *tiyamin pirofosfat*
şeklinde görev yapar. Bu bileşik bir *kokarboksilaz* olarak,
başlıca pirüvik asit ve öteki α-keto asitlerin dekarboksilas-

yonunda, Bölüm 67’de tartışıldığı gibi, bir protein dekarbok-
silazla birlikte çalışır.

Tiyamin eksikliğinde (*beriberi*), dokularda pirüvik asit
ve bazı amino asitlerin kullanılması azalırken, yağların
kullanılması artar. Bu nedenle, tiyamin özgül olarak kar-
bonhidratların ve birçok amino asitlerin son metabolizma-
ları için gereklidir. Bu besinlerin kullanımlarının azalmış
olması, tiyamin eksikliğinde görülen birçok bozukluklardan
sorumludur.

Tiyamin Eksikliği Merkezi ve Periferik Sinir Sisteminde
Lezyonlara Yol Açır. Merkezi sinir sistemi enerjisinin
hemen hemen tamamı karbonhidratların metabolizmasına
bağımlıdır. Tiyamin eksikliğinde, sinir dokusunun yüzde
50-60 oranında azalan glikoz tüketimi, yağ metabolizma-
sından türeyen keton cisimlerinin kullanımı ile karşıla-
nır. Tiyamin eksikliğinde, merkezi sinir sisteminin nöron
hücrelerinde sıklıkla kromatoliz ve şişmeye rastlanır. Kötü
beslenen nöron hücrelerine özgü olan bu değişiklikler, mer-
kezi sinir sisteminin çeşitli bölümleri arasındaki iletişimi
bozabilir.

Tiyamin eksikliği, hem periferik ve hem de merkezi
sinir sisteminde sinir liflerinin *miyelin kılıflarında deje-*
nerasyona yol açabilir. Periferik sinirlerdeki bu lezyonlar,
sık olarak bu sinirlerin aşırı uyarılabilirlik kazanmalarına
neden olur. Bu durum, bir veya birkaç periferik sinir
boyunca yayılan ağrılara yol açar, “polinörit” denilen has-
talık tablosu ortaya çıkar. Ayrıca, medulla spinalisteki sinir
yollarında paralizi yaratan dejenerasyonlar görülür. Bazen
paralizi bulunmasa bile, kaslar atrofi sonucu ileri derecede
güçsüz kalırlar.

Tiyamin Eksikliği Kalbin Gücünü Azaltır ve Periferik
Vazodilatasyona Yol Açır. Şiddetli tiyamin eksikliği olan
bir kişide kalp kasının zayıflamasına bağlı olarak ergeç kalp
yetmezliği gelişir. Ayrıca kanın kalbe dönüşü de norma-
lin iki katına çıkabilir. Bu durum, tiyamin eksikliğine bağlı
periferik vazodilatasyondan kaynaklanır. Bu da olasılıkla,
dokularda metabolik enerji azlığına bağlı oluşan bölgesel
vasküler dilatasyona bağlıdır. Bu nedenle, tiyamin eksik-
liğinin kalpteki etkileri, kısmen kalbe dönen kan miktarı-
nın artmasından, kısmen de kalp kasının zayıflamasından
kaynaklanır. Bazı kişilerde, tiyamin eksikliğinde kalp yeter-
sizliğine bağlı olarak büyük ölçüde *periferde ödem ve assit*
gelişir.

Tiyamin Eksikliği Gastrointestinal Sistem Bozukluklarına
Yol Açır. Tiyamin eksikliğinde, sindirim bozukluğu, şiddetli
kabızlık, anoreksi, mide atonisi ve hipoklorhidri gibi gastro-
intestinal semptomlar ortaya çıkar. Bu etkilerin tümü, gast-
rointestinal sistemdeki düz kaslar ve bezlerin karbonhidrat
metabolizmasından yeterli enerjiyi sağlayamamalarına
bağlanabilir.

Polinörit, kardiyovasküler semptomlar ve gastrointestinal
bozuklukları kapsayan aşırı tiyamin eksikliği tablosu, özel-
likle kardiyovasküler semptomlar baskın olduğu zaman, sık-
lıkla *beriberi* olarak adlandırılır.

Niyasin

Nikotinik asit de denilen niyasin, vücutta nikotinamid adenin
dinükleotid (NAD) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
(NADP) şeklinde koenzim olarak fonksiyon yapar. Bu koen-
zimler hidrojen alıcısıdır; çeşitli tiplerdeki dehidrojenazlar
aracılığıyla besin maddelerinden ayrılan hidrojen atomlarıyla

birleşirler. Bu ko-enzimlerin etkileri Bölüm 67'de anlatılmıştır. Niyasin eksikliğinde, dehidrojenasyon normal hızda sürdürülemez ve buna bağlı olarak hücrelerin işlev yapan elemanlarına besinlerden oksidatif enerji sağlanması normal hızda gerçekleşemez.

Niyasin eksikliğinin erken dönemlerinde kas güçsüzlüğü ve bezlerden salgıların azalması gibi basit fizyolojik değişiklikler gözlenir. Ancak, ciddi yetersizlikte, dokuların ölümü kaçınılmazdır. Merkezi sinir sisteminin pek çok bölümünde patolojik lezyonlar ortaya çıkar ve kalıcı bunama veya çeşitli tiplerde psikozlar gelişir. Ayrıca, deride mekanik iritasyona ya da güneş ışınına maruz kalan yerlerde çatlamalar, pigmentli alanlar oluşur. Bu durum, iritasyonun yaptığı hasara karşı derinin tamir yeteneğinin kaybolduğunu göstermektedir.

Niyasin eksikliğinde, ağız ve gastrointestinal kanalın diğer bölümlerindeki muköz zarlarda yoğun iritasyon ve buna bağlı çeşitli gastrointestinal bozukluklar ortaya çıkar. Ciddi vakalarda, yaygın gastrointestinal kanamalara yol açabilir. Bu durum olasılıkla gastrointestinal epitel metabolizmasının yaygın şekilde azalmış olmasına ve epitel tamirinin düzgün gerçekleşmemesine bağlıdır.

Pellagra adı verilen klinik tablo ve köpeklerde görülen *siyah dil hastalığı*, niyasin eksikliğine bağlı durumlardır. Belli ölçüde niyasine dönüştürülebilen triptofan amino asidi mısırdaki az olduğundan, mısırla beslenen insanlarda pellagra çok yaygındır.

Riboflavin (B₂ Vitamini)

Riboflavin, dokularda normal olarak fosforik asitle birleşerek iki koenzim olan, *flavin mononükleotid (FMN)* ve *flavin adenin dinükleoid (FAD)*'i oluşturur. Bunlar da mitokondri-lerdeki önemli oksidatif sistemlerde hidrojen taşıyıcısı olarak görev yaparlar. NAD, özgül dehidrojenazlarla birlikte çalışarak, çeşitli besin maddelerinden ayrılan hidrojeni alır ve FMN veya FAD'a verir. En sonunda, hidrojen oksijenle okside olmak üzere, mitokondri matriksine iyon şeklinde serbestlenir. Bu sistem Bölüm 67'de açıklanmıştır.

Deney hayvanlarında riboflavin eksikliği ağır dermatit, kusma, ishal, kaslarda spastisiteye yol açar; sonunda kaslar zayıflar; koma ve vücut sıcaklığının düşmesini daha sonra ölüm izler. Ağır riboflavin eksikliği vakalarındaki birçok belirtiler, niyasin eksikliğinde görülenlerin aynısıdır. Her iki durumda da bozuklukların hücrelerde oksidatif süreçlerin baskılanmasından kaynaklandığı sanılmaktadır.

İnsanlarda riboflavin eksikliğinin, deney hayvanlarındakilere benzer belirgin düşkünlüklere yol açacak kadar ağır şekilde ortaya çıktığı olgular görülmemiştir. Ancak hafif derecede riboflavin eksikliğine sıklıkla rastlamak mümkündür. Bu tip eksiklik, sindirim bozukluklarına, deride ve gözlerde yanma duygusuna, ağız köşelerinde çatlama, baş ağrıları, mental depresyon, unutkanlığa vb. yol açar.

Riboflavin eksikliğinin belirtileri nisbeten hafif olmakla beraber, sıklıkla tiyamin, niyasin ya da ikisinin eksikliği ile birlikte bulunur. *Pellagra*, *beriberi*, *şupru* ve *kwashiorkor*'u kapsayan birçok eksiklik sendromları, birçok vitaminlerin birlikte eksikliklerinin yanı sıra beslenme bozukluğunun diğer etkilerinden kaynaklanabilir.

B₁₂ Vitamini

Aşağıda gösterilen ortak prostetik gruba sahip birçok *kobalammin* bileşikler B₁₂ vitamini aktivitesi gösterirler. Hemoglobin moleküllerindeki demire benzer şekilde koordinasyon bağlarına sahip olan bu prostetik grubun, kobalt içerdiğine dikkat ediniz. Kobalt atomunun da demir gibi, başka maddelerle geridönüşlü olarak birleşerek işlev yapması olasıdır.

B₁₂ Vitamini Eksikliği Pernisiyöz Anemiye Yol Açar. B₁₂ vitamini bir hidrojen alıcı koenzim olarak çeşitli metabolik işlevleri yürütür. En önemli işlevi, gen eşlenmesinde gerekli bir basamak olan ribonükleotidin deoksiribonükleotide indirgenmesinde bir koenzim gibi hareket etmesidir. Bu B₁₂ vitamininin iki önemli işlevini açıklayabilir: (1) büyümeyi hızlandırma ve (2) eritrositlerin yapımını ve olgunlaşmasını hızlandırma. Bu ikinci işlevi, Bölüm 32'de B₁₂ vitamini eksikliğinde eritrositlerin olgunlaşma yetersizliğine bağlı gelişen bir anemi olan pernisiyöz anemi ile ilişkili olarak tartışılmıştır.

B₁₂ Vitamini Eksikliği Medulla Spinalisteki Kalın Sinir Liflerinde Demiyelinizasyona Yol Açar. B₁₂ vitamini eksikliği olan kişilerde, özellikle medulla spinalisin arka kolonlarındaki ve bazen de yan kolonlarındaki sinir liflerinde demiyelinizasyon görülür. Bunun bir sonucu olarak, pernisiyöz anemili birçok insanda perifer duyuvarın kaybı fazladır ve şiddetli vakalarda paralizi bile ortaya çıkar.

B₁₂ vitamini eksikliğinin yaygın nedeni, bu vitaminin besinlerde bulunmayışı değil, ileum mukozasından emilimi için gerekli olan ve mide bezlerinin pariyetal hücreleri tarafından salgılanan *intrinsek faktörün* eksikliğidir. Bu konu Bölüm 32 ve 66'da tartışılmıştır.

Folik Asit (Pteroyilglutamik Asit)

Çeşitli pteroyilglutamik asitler, "folik asit etkisi" gösterirler. Folik asit, işlevlerini hidroksimetil ve formil gruplarını taşıyarak gerçekleştirir. *Vücuttaki belki de en önemli görevi, DNA sentezinde gerekli olan pürinlerin ve timinin sentezidir.* Bu nedenle folik asit, B₁₂ vitamini gibi, hücresel genlerin eşlenmesi için gereklidir. Bu belki folik asidin en önemli işlevlerinden birini oluşturan, büyümeyi hızlandırıcı etkisini açıklayabilir. Gerçekten de, diyetle bulunmadığı zaman hayvan çok az büyüme gösterir.

Folik asit, B₁₂ vitamininden daha güçlü bir şekilde büyümeyi hızlandırır. Bölüm 32'de tartışıldığı gibi, B₁₂ vitaminine benzer şekilde eritrositlerin olgunlaşmasında da önemlidir. Ancak B₁₂ vitamini ve folik asit, eritrositlerin büyümesinde ve olgunlaşmasında özgül ve farklı kimyasal işlevler yürütürler. Folik asit eksikliğinin önemli sonuçlarından biri, pernisiyöz anemide görülene hemen tamamen benzeyen *makrositer anemi* gelişmesidir. Bu durum, çoğu kez yalnız folik asitle etkili bir şekilde tedavi edilebilir.

Piridoksin (B₆ Vitamini)

Piridoksin hücrelerde *piridoksal fosfat* şeklinde bulunur ve amino asit ve protein metabolizmasıyla ilgili birçok kimyasal reaksiyon için koenzim olarak görev yapar. *En önemli rolü, amino asitlerin sentezindeki transaminasyon olayındaki koenzim görevidir.* Sonuç olarak piridoksin, metabolizmanın, özellikle protein metabolizmasının birçok kilit noktalarında rol oynar. Aynı zamanda, bazı amino asitlerin hücre zarlarından taşınmasında da görev yaptığı kabul edilmektedir.

Diyette piridoksin eksikliği, aşağı sınıf hayvanlarda dermatite neden olabilmekte, büyüme hızını duraklatabilmekte, karaciğer yağlanmasına ve anemiye yol açabilmekte-

tedir. Mental faaliyetleri bozduğuna dair kanıtlar da vardır. Nadiren, çocuklarda piridoksin eksikliğine bağlı konvülsiyon, dermatit ve bulantı, kusma gibi gastrointestinal bozuklukların ortaya çıktığı bilinmektedir.

Pantotenik Asit

Pantotenik asit vücutta başlıca, hücrelerde birçok metabolik rolleri olan *koenzim A (KoA)* ile bağlanır. Bölüm 67 ve 68'de ayrıntılı olarak tartışılan bu görevlerden ikisi şunlardır: (1) Dekarboksile pirüvik asidin, sitrik asit döngüsüne girmeden önce asetil-KoA'ya çevrilmesi ve (2) yağ asidi moleküllerinin çok sayıda asetil-KoA moleküllerine yıkılması. Böylece pantotenik asidin yokluğu, karbonhidrat ve yağ metabolizmalarının her ikisini de baskılayabilir.

Pantotenik asit eksikliği aşağı sınıf hayvanlarda büyümeyi geciktirir; üreme faaliyetlerini engeller; tüylerin kırılmasına, dermatit, karaciğer yağlanması ve böbreküstü korteksinde hemorajik nekroza yol açabilir. İnsanda kesin bir eksiklik sendromu kanıtlanmamıştır. Bu belki de, bu vitaminin hemen hemen bütün besinlerde bulunması ve vücutta az miktarda yapılabilmesine bağlıdır. Ancak bu özellikler pantotenik asidin vücuttaki metabolik sistemler için değerli olmadığı anlamına gelmez. Gerçekten de, belki de öteki vitaminler kadar gereklidir.

Askorbik Asit (C Vitamini)

Askorbik Asit Eksikliği Kollajen Liflerin Zayıflamasına Yol Açar. Askorbik asit, kollajenin yapısal bir bileşiği olan hidroksiprolinin oluşumundaki hidroksilasyon aşamasını hızlandıran *pirolil hidroksilazın* aktivasyonu için gereklidir. Askorbik asit olmadan vücudun hemen hemen bütün dokularında yapılan kollajen lifler kusurlu ve zayıftır. Bu nedenle, C vitamini, derialtı dokusu, kıkırdak, kemik ve dişlerde liflerin büyümesi ve dayanıklılığı için gereklidir.

Askorbik Asit Eksikliği Skorbüte Neden Olur. Geçmişte, sıklıkla uzun deniz yolculuklarında görülen 20-30 hafta süreli askorbik asit eksikliği skorbüte neden olurdu. Hastalığın bazı etkileri aşağıda belirtilmiştir. Skorbütün en önemli etkilerinden biri, *yaraların iyileşmesinin gerçekleşmemesidir*. Bu durum hücrelerde kollajen liflerin birikiminin eksikliği ve hücrelerarası bağlayıcı maddelerin yetersizliğinden kaynaklanır. Sonuçta, genellikle birkaç günde iyileşebilen bir yaranın iyileşmesi için ayların geçmesi gerekir.

Askorbik asit yokluğu, *kemik büyümesini duraklatır*. Büyüyen epifizlerdeki hücreler prolifer olmaya devam ederler; ancak hücrelerin arasında yeni kollajen birikimi bulunmadığından kemikleşme eksik kalır ve kemikler büyüme noktalarından kolayca kırılabilir. Askorbik asit eksikliği bulunanlarda, kemikleşmesi tamamlanan kemiklerdeki osteoblastlar, yeni kemik matriksi oluşturamaz. Bunun sonucunda kırılan kemik iyileşmez.

Skorbütte (1) endotel hücreleri uygun şekilde birbirine yapışmadığı ve (2) damar çeperinde normal olarak bulunan kollajen fibriller yetersiz kaldığı için, *kan damarlarının çeperleri aşırı kırılmalıdır*. Özellikle kapillerler kolayca yırtılabilir ve bütün vücutta peteşi şeklinde pek çok kanama görülür. Derinin altındaki kanamalar bazen bütün vücudu kaplayan purpura halinde görülür. Askorbik asit eksikliğini test etmek için, üst kola tansiyon aletinin manşonu ile basınç uygulayarak peteşi oluşup oluşmadığı gözlenir. Bu işlem kanın venöz dönüşünü engeller ve kapiller basıncı yükseltir. Şiddetli askorbik asit eksikliğinde, ön kol derisinde kırmızı lekeler ortaya çıkar.

İleri derecede skorbütte bazen kas hücrelerinde ayrılımlar, dişetlerindeki lezyonlara bağlı dişlerde gevşemeler, ağızda enfeksiyonlar gelişir. Kan kusma, kanlı dışkılama, serebral hemoraji gelişebilir ve nihayet ölümden önce çoğu kez ateş çok yükselir.

D Vitamini

D vitamini gastrointestinal sistemden kalsiyum emilimini artırır ve kemiklerde kalsiyum birikimine yardım eder. D vitamini, ileum epitelinde kalsiyumun aktif taşınmasını hızlandırarak kalsiyum emilimini artırır. Özellikle ince bağırsak epitel hücrelerinde kalsiyum emilimine yardım eden kalsiyum bağlayıcı proteinin oluşumunu artırır. D vitamininin, vücutta kalsiyum metabolizmasındaki ve kemik oluşumundaki özgül işlevleri Bölüm 79'da incelenmiştir.

E Vitamini

Birbiriyle ilgili birçok bileşik, E vitamini aktivitesi gösterir. İnsanlarda çok nadir olarak E vitamini eksikliği görülür. Aşağı sınıf hayvanlarda E vitamini yokluğu, testiste germinal epitelin dejenerasyonu ile erkeklerde kısırlığa yol açar. E vitamini yokluğu, dişide gebe kaldıktan sonra fetusun rezorbsiyonuna neden olur. E vitamini eksikliğinde görülen bu etkiler nedeniyle, E vitaminine bazen "antisterilite vitamini" adı verilir. Hemen hemen tüm vitaminler gibi, E vitamini eksikliği de normal büyümeyi engeller ve bazen böbrekte tübül hücrelerinin ve kas hücrelerinin dejenerasyonuna neden olur.

E vitamininin başlıca doymamış yağ asitleriyle ilgili olarak görev yaptığına ve doymamış yağların oksidasyonunu engellediğine inanılmaktadır. E vitamini yokluğunda, hücrelerde doymamış yağ asitleri azalır ve mitokondriler, lizozomlar ve hatta hücre zarı gibi organellerde anormal yapısal ve işlevsel değişiklikler görülür.

K Vitamini

K vitamini, tümü kan pıhtılaşmasında önemli olan faktörler; faktör II (protrombin), VII (prokonvertin), IX, ve X'a bir karboksil grubu ekleyen karaciğer enzimi için mutlak gerekli bir ko-faktördür. Karboksilasyon olmazsa bu pıhtılaşma faktörleri aktif değildir. Bu nedenle, K vitamini eksikliğinde kanın pıhtılaşması gecikir. Bu vitaminin işlevi ve dikumarol gibi bazı antikoagülanlarla ilişkisi Bölüm 36'da daha ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Hem doğal ve hem de sentetik birçok farklı bileşik, K vitamini aktivitesi gösterir. K vitamini kalın bağırsakta bakteriler tarafından sentez edildiği için, diyetle K vitamini eksikliği nedeniyle bir kişide kanamaya eğilimin artması çok nadirdir. Bununla birlikte, normal diyetle bu bileşik çok az miktarda bulunduğu için kolon bakterileri çok fazla antibiyotik ilaçların alınmasıyla ortadan kaldırırsa hızla K vitamini eksikliği gelişir.

Mineral Metabolizması

Sodyum, potasyum, klorür vb. minerallerin birçoğunun işlevleri kitabın ilgili bölümlerinde sunulmuştur. Burada yalnızca minerallerin başka yerde anlatılmayan özgül işlevlerinden söz edilecektir. Vücutta bulunan en önemli mineraller Tablo 71-4'de ve günlük gereksinimleri Tablo 71-5'de gösterilmektedir.

Tablo 71-4 70 Kilogram Ağırlığındaki Bir Erkeğin Ortalama Vücut Bileşimi.

Bileşen	Miktar (gram)
Su	41.400
Yağ	12.600
Protein	12.600
Karbonhidrat	300
Sodyum	63
Potasyum	150
Kalsiyum	1.160
Magnezyum	21
Klorür	85
Fosfor	670
Kükürt	112
Demir	3
İyot	0,014

Tablo 71-5 Erişkinlerin Ortalama Günlük Mineral Gereksinimleri.

Mineral	Miktar
Sodyum	3,0 g
Potasyum	1,0 g
Klorür	3,5 g
Kalsiyum	1,2 g
Fosfor	1,2 g
Demir	18,0 mg
İyot	150,0 µg
Magnezyum	0,4 g
Kobalt	Bilinmiyor
Bakır	Bilinmiyor
Mangan	Bilinmiyor
Çinko	15 mg

Magnezyum. Magnezyum hücrelerde potasyumun yaklaşık altıda biri kadar bulunur. Magnezyum birçok hücre içi enzimatik reaksiyon, özellikle karbonhidrat metabolizması ile ilgili reaksiyonlar için katalizör olarak gereklidir.

Hücre dışı sıvının magnezyum konsantrasyonu az olup sadece 1,8-2,5 mEq/litre kadardır. Hücre dışı magnezyum konsantrasyonunun artması, sinir sisteminin aktivitesini ve iskelet kaslarında kasılmayı baskılar. Bu ikinci etki kalsiyum verilerek ortadan kaldırılır. Düşük magnezyum konsantrasyonu sinir sisteminde uyarılabilirliği artırır; periferde vazodilatasyona ve özellikle akut miyokard infarktüsünden sonra kardiyak aritmilere yol açar.

Kalsiyum. Kalsiyum, vücutta başlıca kemiklerde kalsiyum fosfat halinde bulunur. Bu konu ve hücre dışı sıvıdaki kalsiyum içeriği Bölüm 79'da ayrıntılı bir şekilde tartışılacaktır. Hücre dışı sıvılarda kalsiyum iyon miktarının artması kalbin sistolde durmasına yol açabilir ve mental bir depresan

gibi etki edebilir. Diğer taraftan düşük kalsiyum düzeyi ise, sinir liflerinde tetaniyle sonuçlanan spontan deşarjlara neden olabilir. Bu durum da Bölüm 79'da tartışılacaktır.

Fosfor. Fosfat hücre içi sıvıların ana anyonudur. Fosfatlar geri dönüşümlü biçimde birçok koenzim sistemlerinin ve metabolik olayların işlemesi için gerekli bileşiklerle birleşme yeteneğine sahiptirler. Fosfatların birçok önemli reaksiyonları, özellikle ATP, ADP ve fosfokreatinin işlevleri ile ilişkili olarak bu konunun diğer bölümlerinde sıralanmıştır. Bölüm 79'da tartışılacağı gibi, kemikler de çok miktarda kalsiyum fosfat içerir.

Demir. Demirin vücuttaki işlevi, özellikle hemoglobin oluşumu ile ilişkisi Bölüm 32'de açıklanmıştır. Vücuttaki demirin üçte ikisi hemoglobinin yapısında yer alır. Diğer şekilleri ise, daha az miktarda olmak üzere, karaciğerde ve kemik iliğinde bulunur. Vücutun tüm hücrelerinin mitokondrilerinde demir içeren elektron taşıyıcıları (özellikle sitokromlar) bulunur. Bunlar hücrelerde görülen oksidasyonun çoğu için gereklidir. Bu nedenle demir, bunlar olmadan yaşamın birkaç saniye içinde durabileceği olaylar olan, dokulara oksijen taşınması ve doku hücrelerindeki oksidatif sistemlerin çalışması için mutlaka gereklidir.

Vücuttaki Önemli Eser Elementler. Vücutta çok az miktarda bulunan bazı elementlere *eser element* denir. Bunların besinlerdeki miktarı çok azdır. İçlerinden birinin yokluğunda özgül eksiklik sendromları ortaya çıkar. En önemlilerinden üç tanesi iyot, çinko ve florürdür.

İyot. En iyi bilinen eser element iyottur. Bu element Bölüm 76'da tiroid hormonunun oluşumu ve işlevi ile ilişkili olarak tartışılmıştır. Tablo 71-4'de gösterildiği gibi, tüm vücutta ortalama 14 miligram kadar bulunur. İyot, tiroksin ve triiodotironin oluşumu için gereklidir. Bu iki tiroid hormonu vücutun tüm hücrelerinde metabolizmanın normal hızda devamı için gereklidir.

Çinko. Çinko birçok enzimin tamamlayıcı bir bölümünü oluşturur. Bunlardan en önemlisi olan karbonik anhidraz özellikle eritrositlerde yüksek konsantrasyonda bulunur. Bu enzim periferdeki kapiller kanın eritrositlerinde karbondioksitin suyla hızla birleşmesinden ve pulmoner kandan karbondioksitin hızla alveollere serbestlenmesinden sorumludur. Karbonik anhidraz gastrointestinal mukoza, böbrek tübülleri ve vücuttaki birçok bezlerin epitel hücrelerinde de büyük miktarda bulunur. Bu nedenle karbondioksit metabolizmasıyla ilgili birçok reaksiyonun yürütülmesi için az miktarda çinko gereklidir.

Çinko aynı zamanda laktik dehidrojenazın da bir bileşenidir. Bu nedenle, pirüvik asit ile laktik asidin birbirine dönüşmeleri için önem taşır. Bazı peptidazların yapısında bulunduğu gastrointestinal sistemde proteinlerin sindirimi için de önemlidir.

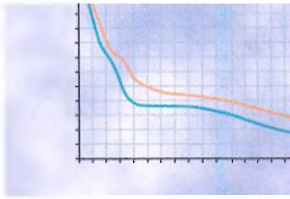
Florür. Florür metabolizma için gerekli bir element gibi gözükmemekle birlikte, dişlerin oluşumu sırasında vücutta bulunan az miktardaki florürün daha sonraki yaşamda diş çürüklerini önleme yönünden önemi vardır. Florür dişleri kuvvetlendirmez, ancak bilinmeyen bir yoldan çürümeyi baskılar. Florürün diş minelerindeki hidroksiapatit kristallerinin içinde bulunduğu ve diş çürümelerine neden olan bakteri enzimlerinin aktivasyonu için gerekli birçok eser elementle birleştiği kabul edilmektedir. Böylece, florür varlığında enzimler inaktif kalır ve diş çürümelerine yol açmaz.

Aşırı miktarda florür alınması *floroza* yol açar. Hafif vakalarda dişlerde benekler görülür; daha ağır vakalarda ise kemiklerde genişleme meydana gelir. Bu durumda florürün, aralarında fosfatazların da bulunduğu bazı metabolik enzimlerdeki eser elementlerle birleşerek, onları kısmen inaktif duruma getirdiği düşünülmektedir. Bu teoriye göre, lekeli dişler ve genişlemiş kemikler odontoblast ve osteoblastlardaki enzim sistemlerinin anormalliğine bağlıdır. Lekeli dişler çürüklerin gelişmesine çok direnç göstermekle beraber, bu dişlerin yapısal dayanıklılığı, lekelenme nedeniyle önemli derecede azalmıştır.

Kaynaklar

- Bray GA: Lifestyle and pharmacological approaches to weight loss: efficacy and safety, *J Clin Endocrinol Metab* 93(11 Suppl 1):S81, 2008.
- Coll AP: Effects of pro-opiomelanocortin (POMC) on food intake and body weight: mechanisms and therapeutic potential?, *Clin Sci (Lond)* 113:171, 2007.
- Cone RD: Studies on the physiological functions of the melanocortin system, *Endocr Rev* 27:736, 2006.
- da Silva AA, Kuo JJ, Hall JE: Role of hypothalamic melanocortin 3/4-receptors in mediating chronic cardiovascular, renal, and metabolic actions of leptin, *Hypertension* 43:1312, 2004.
- Davy KP, Hall JE: Obesity and hypertension: two epidemics or one?, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 286:R803, 2004.
- Farooqi IS, O'Rahilly S: Mutations in ligands and receptors of the leptin-melanocortin pathway that lead to obesity, *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 4:569, 2008.
- Friedman JM, Halaas JL: Leptin and the regulation of body weight in mammals, *Nature* 395:763, 1998.
- Gao Q, Horvath TL: Cross-talk between estrogen and leptin signaling in the hypothalamus, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 294(5):E817, 2008.
- Hall JE: The kidney, hypertension, and obesity, *Hypertension* 4:625, 2003.
- Hall JE, Henegar JR, Dwyer TM, et al: Is obesity a major cause of chronic kidney disease? *Adv Ren Replace Ther* 11:41, 2004.
- Hall JE, Jones DW: What can we do about the "epidemic" of obesity, *Am J Hypertens* 15:657, 2002.
- Holst JJ: The physiology of glucagon-like peptide 1, *Physiol Rev* 87:1409, 2007.
- Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF: Current understanding of the molecular actions of vitamin D, *Physiol Rev* 78:1193, 1998.
- Laviano A, Inui A, Marks DL, et al: Neural control of the anorexia-cachexia syndrome, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 295:E1000, 2008.
- Lucock M: Is folic acid the ultimate functional food component for disease prevention?, *BMJ* 328:211, 2004.
- Marty N, Dallaporta M, Thorens B: Brain glucose sensing, counterregulation, and energy homeostasis, *Physiology (Bethesda)* 22:241, 2007.
- Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, et al: Central nervous system control of food intake and body weight, *Nature* 443:289, 2006.
- National Institutes of Health: *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report*, Bethesda MD, 1998, National Heart, Lung, and Blood Institute and National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Available at: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/index.htm>.
- Powers HJ: Riboflavin (vitamin B₂) and health, *Am J Clin Nutr* 77:1352, 2003.
- Tallam LS, da Silva AA, Hall JE: Melanocortin-4 receptor mediates chronic cardiovascular and metabolic actions of leptin, *Hypertension* 48:58, 2006.
- Woods SC, D'Alessio DA: Central control of body weight and appetite, *J Clin Endocrinol Metab* 93(11 Suppl 1):S37, 2008.

Enerji Vericiler ve Metabolizma Hızı



Adenozin Trifosfat Metabolizmada "Enerjinin Parabirimi" Olarak İşlev Yapar

Bundan önceki birkaç bölümde karbonhidrat, yağ ve proteinleri kullanarak

büyük miktarda adenozin trifosfat (ATP) sentezi yapıldığına, ATP'nin de birçok hücre işlevi için enerji kaynağı oluşturduğuna işaret edilmişti. Bu anlamda, üretilip tüketilebilen ATP'ye "enerjinin parabirimi" denilmektedir. Gerçekten de enerjinin, çeşitli besin maddelerinden hücrelerin fonksiyonel sistemlerinin birçoğuna aktarılması ancak ATP (veya ona çok benzeyen bir nükleotid olan guanozin trifosfat, GTP) yoluyla yapılabilir. ATP'nin birçok özellikleri Bölüm 2'de tanımlanmıştır.

Enerjinin parabirimi olarak, ATP'yi çok değerli yapan, iki yüksek enerji bağının herbirinin ayrılmasıyla (standart koşullarda mol başına yaklaşık 7300 kalori veya 7,3 kalori, fizyolojik koşullarda da 12.000 kalori) bol miktarda enerjinin serbestlenmesidir. ATP'nin ayrışmasıyla her bir bağdan serbestleyen enerji, uygun bir aktarım sağlanabiliyorsa, herhangi bir kimyasal reaksiyonun herhangi bir aşaması için yeterlidir. Bazı kimyasal reaksiyonlara 12.000 kalorinin sadece bir kaç yüzü yeterli olduğundan, geri kalanı ısı şeklinde kaybedilir.

ATP Karbonhidrat, Yağ ve Proteinlerin Yanması Sonucu Ortaya Çıkar. Daha önceki bölümlerde, çeşitli besinlerin ATP'ye dönüşümünü tartışmıştık. Özetlenirse, ATP aşağıdaki yollarla oluşmaktadır:

1. **Karbonhidratların yanması**-temel olarak glikozun, daha az oranda da fruktoz gibi diğer şekerlerin yanması ile oluşur. Bu olay hücre sitoplazmasında anaerobik glikoliz ile, mitokondrilerde ise *aerobik, sitrik asit (Krebs) döngüsü* ile gerçekleşir.
2. **Yağ asitlerinin yanması** mitokondrilerde *beta oksidasyon* ile gerçekleşir.
3. **Proteinlerin yanması** amino asitlerin hidrolizini ve amino asitlerin önce sitrik asit döngüsünün ara bileşiklerine, daha sonra da asetil koenzim A ve karbondioksit'e yıkılması ile oluşur.

ATP Çok Önemli Hücresel Bileşenlerin Sentezine Enerji Sağlar. Hücre içinde ATP gerektiren en önemli olay, pro-

teinlerin sentezi sırasında amino asitler arasındaki peptit bağlarının oluşumudur. Çeşitli peptit bağları için, bağlanan amino asitlerin cinslerine göre, mol başına 500-5000 kalori gerekir. Bölüm 3'deki protein sentezi ile ilgili tartışmadan hatırlanacağı gibi, her bir peptit bağının oluşumu için gerekli reaksiyonlar zinciri sırasında, dört yüksek enerjili fosfat bağı tüketilmektedir. Bu 48.000 kalorilik bir enerji demektir ve her bir peptit bağında gerçekte depo edilecek olan 500-5000 kaloriden çok daha yüksek değerlerdedir.

ATP, laktik asitten glikoz ve asetil-KoA'dan yağ asidi sentezinde de kullanılır. Ayrıca, kolesterol, fosfolipitler, hormonlar ve vücuttaki hemen hemen tüm öteki maddelerin sentezinde ATP enerjisi kullanılır. Böbreklerden atılan ürenin amonyaktan yapılmasında bile ATP gerekir. Belki de, böbrekten atılacak olan üre oluşumu için boş yere neden enerji tüketildiği merak edilebilir. Ancak vücut sıvılarında amonyak son derece toksik olduğu hatırlanırsa, vücut sıvılarındaki amonyak konsantrasyonunu daima düşük düzeyde tutan bu reaksiyonun değeri kolayca anlaşılabilir.

ATP Kas Kasılmasına Enerji Sağlar. Kas kasılması ATP'den gelen enerji olmadan gerçekleşemez. Kas liflerindeki önemli kontraktıl proteinlerden biri olan miyozin, ATP'yi adenozin difosfata (ADP) parçalayan bir enzim gibi etki yaparak kasılma için gerekli enerjiyi serbestletir. Kas kasılması olmadan normalde kasta ancak küçük miktarda ATP yıkılır. Kasta kısa süreli en üst düzeyde bir kasılma sırasında ATP kullanım hızı, dinlenme düzeyinin en az 150 katı artabilir. Kas kasılmasında ATP enerjisinin kullanımı ile ilgili ileri sürülen mekanizma Bölüm 6'da tartışılmıştır.

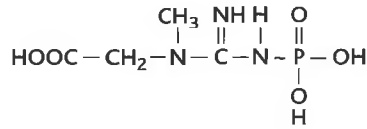
ATP Zarlardan Aktif Taşınmaya Enerji Sağlar. Bölüm 4, 27 ve 65'de elektrolitler ve çeşitli besin maddelerinin hücre zarlarından, böbrek tübülleri ve sindirim kanallarından kana aktif taşınması tartışılmıştır. Elektrolitlerin büyük kısmı, glikoz, amino asitler ve asetoasetat gibi maddelerin doğal difüzyonları zıt yönde olsa bile, elektrokimyasal farka karşı aktif olarak taşınırlar. Elektrokimyasal farka karşı gelmek enerji gerektirir ve bu enerji ATP'den sağlanır.

ATP Bezlerin Salgısına Enerji Sağlar. Bez hücrelerinden salgılanan maddelerin yoğunlaştırılması için enerji gerekli olduğundan, maddelerin konsantrasyon farklarına zıt yöndeki emilimleri için geçerli kurallar bezlerin sekresyonuna da uygulanabilir. Ayrıca salgılanacak organik bileşiklerin sentezi için de enerji gereklidir.

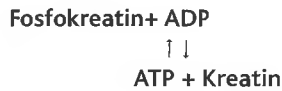
ATP Sinir İletisine Enerji Sağlar. Sinir uyarısının yayılması sırasında tüketilen enerji, zarın iki tarafında iyonların konsantrasyon farklılıkları şeklinde depo edilen potansiyel enerjiden sağlanır. Öyle ki, lifin içindeki yüksek potasyum konsantrasyonu ile lif dışındaki düşük potasyum konsantrasyonu bir çeşit enerji kaynağı oluşturur. Aynı şekilde zarın dışındaki yüksek sodyum konsantrasyonu da bir başka enerji deposunu temsil eder. Her aksiyon potansiyelinin lif zarı boyunca geçmesi için gerekli enerji, bu enerji deposundan sağlanır ve her biri için az miktarda potasyumun hücre dışına, az miktarda sodyumun da hücre içine taşınması yapılır. Daha sonra, aktif taşıma sistemi ATP'den aldığı enerjiyle iyonları zardan geriye taşıyarak eski durumuna getirir.

Fosfokreatin Enerji İçin Bir Yedek Depo ve Bir "ATP Tamponu" Olarak İşlev Görür

Enerji transferinin eşlenmesinde ATP son derece önemli olmasına rağmen, hücrelerde yüksek enerjili fosfat bağları içeren en yüksek miktardaki bileşik değildir. ATP gibi yüksek enerjili fosfat bağları içeren *fosfokreatin*, ATP den üç ila sekiz kat daha fazla bulunur. Ayrıca, fosfokreatin'in yüksek enerjili bağı (~), standart koşullarda mol başına yaklaşık 8500 kalori içerir; vücut koşullarında (37°C'de ve reaksiyona giren maddelerin düşük konsantrasyonlarında) ise 13.000 kaloriye kadar çıkar. Bu, ATP moleküllerinde iki yüksek enerjili bağın her birindeki 12.000 kaloriden biraz daha yüksektir. Kreatin fosfatın formülü aşağıda verilmiştir:



ATP'nin aksine fosfokreatin, besinlerle hücredeki işlevsel sistemler arasındaki enerji aktarımlarında doğrudan eşleşme ajanı şeklinde hareket etmez. Enerji aktarımını ATP ile karşılıklı olarak yürütürler. Hücrede fazladan ATP bulunduğu zaman, enerjinin büyük bölümü fosfokreatin sentezinde kullanılır; böylece bir enerji deposu sağlanır. ATP kullanılmaya başlandığı zaman, fosfokreatindeki enerji hızla tekrar ATP'ye, oradan da hücrelerin işlevsel sistemlerine geri döner. ATP ile fosfokreatin arasındaki bu geri dönüşümlü ilişki aşağıdaki eşitlikle gösterilebilir:



Fosfokreatindeki yüksek enerjili fosfat bağındaki enerji düzeyinin daha yüksek olmasının (mol başına ATP'dekinden 1000-1500 kalori daha yüksek), her defasında yeni ATP oluşumuna yol açan fosfokreatin ve ADP arasındaki reaksiyonu başlattığına, ATP'nin enerjisinin çok az miktarda tükettiği durumlarda bile reaksiyonun hızlı bir şekilde yeni ATP üretimine doğru kaydığına dikkat edin. Fosfokreatinlerdeki enerji yeni ATP sentezi için kullanılır. Böylece, fosfokreatin bulunduğu ATP konsantrasyonunun hemen hemen sabit kalmasını sağlamış olur. Bu nedenle, biz ATP-fosfokreatin sistemine

ATP "tampon" sistemi diyebiliriz. Vücuttaki hemen hemen bütün reaksiyonların hızı bu sabitliğe bağımlı olduğundan, ATP konsantrasyonunun yaklaşık sabit tutulmasının önemi kolayca anlaşılabilir.

Aerobik Enerjiye Karşı Anaerobik Enerji

Anaerobik enerji, besinlerden oksijen tüketimi olmadan elde edilebilen enerji demektir. *Aerobik enerji* ise, besinlerden yalnız oksidatif metabolizma ile elde edilebilen enerji anlamına gelir. Bölüm 67'den Bölüm 69'a kadar olan konularda karbonhidrat, yağ ve proteinlerin hepsinin ATP sentezi için okside edilebildiğine işaret edilmişti. Bunların arasında sadece *karbonhidratlar oksijensiz olarak enerji eldesinde önemli ölçüde kullanılabilirler*. Bu enerji, glikoz ya da glikojenin glikolitik yıkımı sırasında serbestlenir. Her bir glikoz molekülü pirüvik aside yıkılırken 2 mol ATP oluşur. Ancak, depo glikojen pirüvik aside parçalanırken, glikojendeki her bir glikoz molekülü 3 mol ATP verir. Bu farkın nedeni, hücreye giren serbest glikozun parçalanmaya başlamadan önce 1 mol ATP ile fosforilasyonunun gerekmesidir. Halbuki glikojenden gelen glikoz zaten fosforile durumda bulunduğu için ek ATP tüketimi olmaz. Böylece, *anaerobik koşullarda en iyi enerji kaynağı hücrelerdeki depo glikojendir*.

Hipoksi Sırasında Anaerobik Enerji Kullanımı. Anaerobik enerji kullanımının en iyi örneklerinden biri akut hipokside görülür. Bir kişide solunum durduğu zaman, akciğerlerde az miktarda oksijen bulunur ve bir miktar oksijen de hemoglobinde depo edilmiştir. Bu oksijen, metabolik olayları ancak iki dakika kadar sürdürmeye yeterlidir. Yaşamın bu süre dışında devam etmesi için ek bir enerji kaynağı gerekir. Glikoliz ile bir kaç dakika daha yetecek kadar enerji sağlanır. Bu durumda, hücrelerdeki glikojen pirüvik aside parçalanır, pirüvik asit laktik aside dönüşür ve Bölüm 67'de anlatıldığı şekilde hücre dışına difüze olur.

Ani Şiddetli Aktivite Sırasında Anaerobik Enerji Kullanımı Başlıca Glikolizden Sağlanır. Kaslar birkaç saniye çok büyük bir güçte çalışabilir; ancak uzun süreli aktivitede bu güç çok azalır. Enerji sağlamada çok yavaş oldukları için ağır bir aktivitenin ani başlaması sırasında gereken ilave enerjinin çoğu oksidatif süreçlerden sağlanamaz. Bunun yerine, ek enerji anaerobik kaynaklardan sağlanır. Bunlar: (1) kas hücrelerinde mevcut bulunan ATP, (2) hücrelerdeki fosfokreatin ve (3) glikolitik yolla glikojenin laktik aside yıkımı sırasında serbestlenen anaerobik enerjidir.

Kasta, hücre içi sıvıdaki en fazla ATP miktarı litrede ancak 5 milimol kadardır. Bu miktar en yüksek derecede kas kasılmasını bir saniyeden fazla devam ettiremez. Hücrelerdeki fosfokreatin miktarı üç-sekiz kat fazla olduğu halde fosfokreatinin hepsi kullanılsa bile yüksek derecede kasılma ancak 5-10 saniye daha devam ettirilebilir.

Glikolizle enerji, oksidatif enerjiye göre çok daha hızlı serbestlenebilir. Bu nedenle, 5-10 saniyeden daha fazla, ancak bir iki dakikadan daha kısa süreli ağır aktivitede enerji, anaerobik glikolizden sağlanır. Ağır egzersizde kasta glikojen azalırken, kanda laktik asit konsantrasyonu artar. Egzersiz biter bitmez, oksidatif mekanizma ile laktik asidin yaklaşık beşte dördü glikoza çevrilir; geri kalanı pirüvik aside dönüşerek sitrik asit döngüsünde yıkılır ve okside edilir. Glikoza çevrilme başlıca karaciğerde yapılır ve glikoz kanla kasta taşınarak orada tekrar glikojen halinde depo edilir.

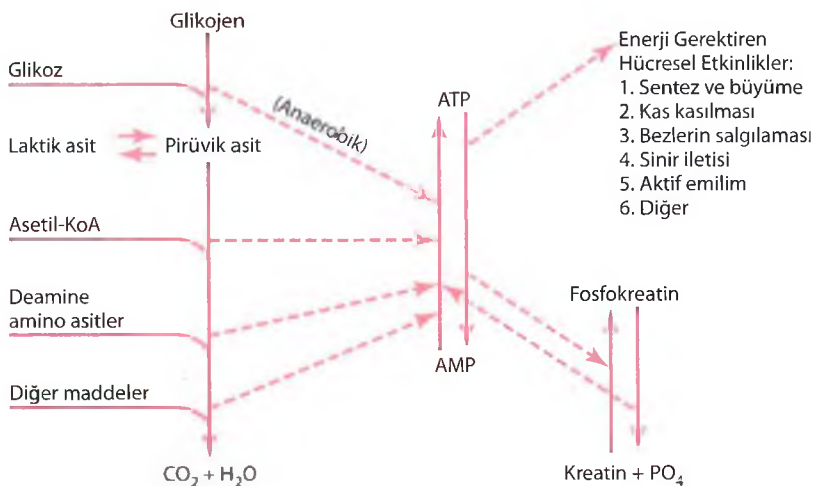
Ağır Egzersiz Sonrası Fazladan Oksijen Tüketimi Sonucu Geri Ödenen Oksijen Borcu. Ağır bir egzersiz döneminden sonra kişinin derin solunum yaparak en azından birkaç dakika ve bazen bir saate kadar varabilen bir süreyle fazla miktarda oksijen tükettiği görülür. Bu fazla oksijen, (1) egzersiz sırasında biriken laktik asidi glikoza çevirmek, (2) adenosin monofosfat ve ADP'yi ATP'ye çevirmek, (3) kreatin ve fosfatı fosfokreatine çevirmek, (4) hemoglobin ve miyoglobine bağlı oksijenin normal konsantrasyonlarını tekrar oluşturmak ve (5) akciğerlerdeki oksijen konsantrasyonunu normal düzeye çıkarmak için kullanılır. Egzersizden sonra oksijenin bu fazladan tüketimine *oksijen borcunun kapatılması* adı verilir.

Oksijen borcunun ilkeleri Bölüm 84'de spor fizyolojisi ile ilgili olarak daha ayrıntılı ele alınacaktır. Bir kişinin oksijen açığını giderme yeteneği bazı atletik etkinliklerde özellikle önem taşır.

Hücrelerde Enerji Kullanımının Özeti

Bundan önce birkaç bölümdeki bilgi ve tartışmalara dayanarak, hücrelerde enerjiden yararlanma yollarının tümünü şöyle birleştirebiliriz. Şekil 72-1 glikojen ve glikozun ATP oluşturmak üzere anaerobik kullanımını ve karbonhidrat, yağ, protein ve diğer maddelerden gelen bileşiklerin aerobik kullanımı ile daha fazla ATP oluşumunu göstermektedir. ATP de, hücrelerde fosfokreatin ile geridönüşümlü bir denge içindedir. Fosfokreatin hücrede ATP'den daha fazla bulunduğu için hücrede depo edilmiş enerjinin çoğu bu enerji deposundadır.

ATP'den elde edilen enerji, hücrelerin çeşitli işlevsel sistemleri tarafından sentez ve büyüme, kas kasılması, bezlerin salgısı, sinir uyarısının iletilişi, aktif emilim ve diğer hücresel etkinlikler için kullanılabilir. Eğer hücresel etkinlik için oksidatif metabolizmanın karşılayacağından daha büyük miktarda enerji gerekirse, ilk olarak fosfokreatin deposu kullanılmakta, bunu da hızlı glikojen yıkımı izlemektedir. Oksidatif metabolizma, hücrelerde anaerobik süreçler kadar hızlı enerji sağlayamasa da tüketimin yavaş olduğu durumlarda enerji depoları (esas olarak yağ) varolduğu sürece oksidatif süreçler devam edebilir.



Hücrede Enerji Serbestlenmesinin Denetimi

Enzimle Katalizlenen Reaksiyonların Hız Kontrolü. Hücrelerde enerji serbestlenmesinin kontrolünü tartışmadan önce, enzimatik olarak katalize edilen kimyasal reaksiyonlarda hız kontrolünün temel ilkelerini gözden geçirmek yerinde olur. Çünkü bu tip reaksiyonlar vücutta hemen hemen benzer şekilde yürütülmektedir.

Enzimin bir kimyasal reaksiyonu katalize etme mekanizması şöyle özetlenebilir. İlk olarak, enzim, reaksiyondaki substratlardan biri ile gevşek olarak bağlanır. Bu, substrattaki bağlanma güçlerini öteki maddelerle reaksiyona girebilecek şekilde değiştirir. Böylece, kimyasal reaksiyonun hızını, hem enzim konsantrasyonu hem de enzime bağlanan substrat konsantrasyonu saptar. Bu kavramı şu temel eşitlikle ifade edebiliriz:

$$\text{Reaksiyon hızı} = \frac{K_1 \times [\text{Enzim}] \times [\text{Substrat}]}{K_2 + [\text{Substrat}]}$$

Buna *Michaelis-Menten* eşitliği denilir. Şekil 72-2 bu eşitliğin uygulanmasını göstermektedir.

Metabolik Reaksiyonların Düzenlenmesinde Enzim Konsantrasyonunun Rolü. Şekil 72-2'de görüldüğü gibi, *substrat konsantrasyonu yüksek olduğunda*, şeklin sağ yarısında gösterildiği üzere kimyasal reaksiyonun hızını tamamen enzim konsantrasyonu saptar. Böylece enzim konsantrasyonu göreceli olarak 1'den 2, 4 ya da 8'e çıktığı zaman, reaksiyon hızı da orantılı olarak artar. Örneğin, diyabetes mellitusta, büyük miktarda substrat glikoz böbrek tübülllerine geldiği zaman, tübüldeki glikozun biraz daha artması geri emilim hızını pek artıramaz; çünkü taşıma enzimleri doymuştur. Bu koşullar altında glikozun emilim hızını glikozun konsantrasyonu değil, neredeyse tümüyle, proksimal tübül hücrelerindeki glikoz taşıyıcı enzimlerin konsantrasyonu belirler.

Metabolik Reaksiyonların Düzenlenmesinde Substrat Konsantrasyonunun Rolü. Şekil 72-2'de substrat konsantrasyonu

Şekil 72-1 Besinlerden adenilik asit sistemine, oradan da hücrelerin işlevsel birimlerine enerji aktarımını gösteren genel şema (Soskin ve Levine'den değiştirilerek: Carbohydrate Metabolism. University of Chicago Press. 1946, 1952 (The University of Chicago))



Şekil 72-2 Substrat ve enzim konsantrasyonlarının enzimle katalize edilen reaksiyonların hızına etkisi.

düşük olduğu zaman reaksiyon için az miktarda enzimin bile yeterli olduğuna dikkat ediniz. Böyle bir durumda reaksiyonun hızı enzim konsantrasyonu kadar substrat konsantrasyonuna da bağımlı olur. Bu durum bağırsaklar ve böbrek tübüllerinde maddelerin konsantrasyonları düşük olduğu zaman emilimlerini etkiler.

Reaksiyon Zincirinde Hız Sınırlandırılması. Vücuttaki hemen hemen bütün reaksiyonlar seri halinde gelişmekte ve bir reaksiyonun ürünü, onu izleyen reaksiyonun substratı gibi davranarak süreç devam edip gitmektedir. Buna göre, tüm bileşik kimyasal reaksiyon serisinin hızı, zincirdeki en yavaş aşamanın hızı ile belirlenmektedir. Buna tüm serinin *hız kısıtlayıcı basamağı* adı verilir.

Enerji Serbestlenmesinde, Hız Kontrol Edici Faktör Olarak ADP Konsantrasyonu. Dinlenme halindeki hücrelerde ADP konsantrasyonu son derece azdır. Bu nedenle, substrat olarak ADP'ye bağımlı olan kimyasal reaksiyonlar da oldukça yavaştır. Bu grup, besinlerden enerji serbestleten tüm oksidatif metabolik yolları kapsadığı gibi, vücutta enerji oluşturulan bütün diğer yolları da kapsar. Böylece, vücudun hemen hemen tüm enerji metabolizmasında *ADP* başta gelen *hız kısıtlayıcı faktördür*.

Hücreler aktif durumunda iken, etkinliğin tipi ne olursa olsun, ATP ADP'ye çevrilir. ADP konsantrasyonu hücrenin aktivitesi ile doğru orantılı olarak artar. Bu ADP daha sonra besinlerden metabolik enerji serbestlenmesi ile ilgili tüm reaksiyonların hızını otomatik olarak artırır. Böylece, bu basit olay sayesinde hücrede serbestlenen enerji miktarı, hücrenin aktivite derecesiyle kontrol edilmiş olur. Hücrenin aktivitesinin yokluğunda ADP'nin tümü hızla ATP'ye dönüştüğü için enerji serbestlenmesi durur.

Metabolizma Hızı

Vücut *metabolizması* basitçe vücudun bütün hücrelerindeki tüm kimyasal reaksiyonlar anlamına gelir. *Metabolizma hızı* da normal olarak kimyasal reaksiyonlarda ısının serbestlenme hızını ifade eder.

Isı Vücutta Serbestlenen Neredeyse Tüm Enerjinin Son Ürünüdür. Önceki bölümlerde metabolik reaksiyonların çoğunu tartışırken, besinlerdeki enerjinin tümünün ATP'ye çevrilmediğine, büyük bir bölümünün ısıya dönüştüğüne işaret etmiştik. ATP oluşumu sırasında besinlerdeki enerjinin ortalama yüzde 35'i ısıya dönüşür. Bundan başka, enerji ATP'den hücrelerin işlevsel sistemlerine aktarılırken bir mik-

tar ısı daha oluşur. Sonuçta en iyi koşullarda bile, işlevsel sistemlerin kullandığı enerji, besinlerden gelen tüm enerjinin %27'sinden fazla değildir.

Enerjinin yüzde 27'si hücrelerin işlevsel sistemlerine erişse bile bunun neredeyse tümü sonuçta ısı olur. Örneğin, proteinlerin sentezi sırasında peptit bağlarının oluşumu için büyük miktarda ATP tüketilir ve enerji peptit bağlarında depo edilir. Ancak, sürekli bir protein dönüşümü söz konusudur. Bazıları oluşurken diğerleri yıkılmaktadır. Proteinler yıkılırken peptit bağlarında depo edilen enerji de vücutta ısı şeklinde serbestlenir.

Diğer bir örnek, kas aktivitesinde kullanılan enerjidir. Bu enerjinin büyük bölümü ekstremiteleri hareket ettirmek için kasın kendi viskozitesini veya öteki dokuların viskozitesini yenmek için tüketilir. Viskoz hareket dokularda sürtünme ile ısı oluşturur.

Kalp kanın pompalanmasında tüketilen enerjiyi de düşünebiliriz. Kan arteriyel sistemi genişletmektedir. Bu gerilmenin kendisi bir potansiyel enerji deposu oluşturur. Ancak kan perifer damarlarda akarken, kan tabakalarının birbiri üstünde kaymasından doğan sürtünme ve kanla damar çeperleri arasındaki sürtünme bu enerjiyi ısıya çevirir.

Bu nedenle, vücutta açığa çıkan tüm enerji sonunda ısıya dönüşür. Bu olayın tek önemli istisnası kasların vücut dışında bir iş yapmak üzere kullanılmasıdır. Örneğin, kaslar bir cismi yükseğe kaldırırken ya da merdiven çıkan bir kişi vücudunu basamaklardan yukarı çıkarırken, yerçekimine karşı bir kütlenin kaldırılmasıyla bir çeşit potansiyel enerji yaratılır. Ancak, bir dış enerji tüketimi olmamışsa, metabolik olaylarda serbestlenen tüm enerjinin sonunda vücut ısısına çevrildiğini kabul etmek yanlış olmaz.

Kalori. Vücudun metabolizma hızını ve onunla ilgili konuları kantitatif olarak tartışmak için, besinlerden serbestlenen ya da vücutta çeşitli işlev süreçlerinde tüketilen enerji miktarını bildirmede kullanılan bazı birimleri açıklamak gerekir. Bu amaçla, en sık kullanılan birim *Kaloridir*. Küçük "c" harfi ile belirtilen *1 kalori*, çoğu kez *1 gram kalori* olarak bilinir ve 1 gram suyun sıcaklığını 1°C yükseltmek için gerekli ısı miktarını gösterir. Vücuttaki enerjiyi kolay ifade etmek için bu birim çok küçüktür. Onun için, çoğu kez *kilokalori* denilen ve büyük "C" harfi ile gösterilen ve 1000 kaloriye eşit olan büyük harfle yazılan *Kalori*, enerji metabolizmasının tartışılmasında sıklıkla kullanılan birimdir.

Tüm-Vücut Metabolizma Hızının Ölçülmesi

Doğrudan Kalorimetri Vücuttan Serbestlenen Isıyı Ölçer. Çoğu kez herhangi bir dış iş yapmayan bir kişinin metabolizma hızı basitçe, belirli zaman içinde vücuttan serbestlenen ısının ölçümü ile belirlenebilir.

Doğrudan kalorimetri ile metabolizma hızının ölçümünde, vücuttan serbestlenen ısı miktarı, özel olarak yapılmış büyük bir *kalorimetre* içinde ölçülür. Kişi, duvarları ısı kaybı olmayacak şekilde çok iyi yalıtılmış bir hava odası içine yerleştirilir. Kişinin vücudunda oluşan ısı, odadaki havayı ısıtır. Odanın içindeki hava pompalanarak, soğuk su banyosundaki borulardan geçirilmek suretiyle sürekli olarak aynı sıcaklıkta tutulur. Su banyosundaki ısı artışının hızı hassas bir termometre ile ölçülür. Bu hız vücuttan serbestlenen ısının hızına eşittir.

Doğrudan kalorimetriyi uygulamak fiziksel olarak zordur. Bu nedenle, ancak araştırma amacıyla kullanılır.

Dolaylı Kalorimetri-"Oksijenin Enerji Eş Değeri". Vücuttaki enerji tüketiminin yüzde 95'i, besinlerle oksijen arasındaki reaksiyonlardan kaynaklandığına göre, tüm vücudun metabolizma hızını, oksijen kullanım hızından çok doğru bir şekilde hesaplama olanağı vardır. Bir litre oksijen glikoz ile metabolize edildiğinde 5,01 Kalori, nişasta ile metabolize edildiğinde 5,06 Kalori, yağlarla 4,70 Kalori ve proteinlerle 4,60 Kalori enerji serbestler.

Bu sayılara göre, hangi cins besin metabolize edilirse edilsin oksijenin litresi başına, hemen hemen eşdeğer miktarda enerji serbestlendiği anlaşıyor. Ortalama bir diyetle, vücutta *her bir litre oksijen tüketimi başına yaklaşık ortalama 4,825 Kalori serbestlenir.* Buna oksijenin enerji eşdeğeri denir. Enerji eşdeğerinden yararlanılarak, belirli bir zaman içinde tüketilen oksijen miktarından, vücutta serbestlenen ısının hızı çok hassas bir şekilde hesaplanabilir.

Eğer metabolizma hızının tayini sırasında yalnız karbonhidratlar metabolize ediliyorsa, oksijenin ortalama enerji eşdeğerine dayanarak (4,825 Kalori/litre) hesaplanan serbest enerji miktarı gerçek değerden yaklaşık yüzde 4 daha küçük olacaktır. Öte yandan, enerjinin çoğu yağdan elde ediliyorsa, hesaplanan değer yüzde 4 kadar daha yüksek olacaktır.

Enerji Metabolizması-Enerji Tüketimini Etkileyen Faktörler

Bölüm 71'de tartışıldığı gibi, sağlıklı erişkinlerde enerji tüketimi, enerji alımı ile dengelenmiştir. Günlük enerji alımının yaklaşık yüzde 45'i karbonhidratlardan, yüzde 40'ı yağlardan ve yüzde 15'i proteinlerden sağlanır. Enerji tüketimi ise, pekçok değişik süreç sırasında gerçekleşir. Bunlar (1) vücudun bazal metabolik işlevleri (bazal metabolizma hızı), (2) çeşitli fiziksel aktiviteler; (3) besinlerin sindirimi, emilimi ve işlenmesi ve (4) vücut sıcaklığının devamının sağlanmasıdır.

Günlük Aktiviteler için Gereken Toplam Enerji Miktarı

Ortalama yapıda, 70 kilogram ağırlığındaki bir kişi sürekli olarak bütün gün yatarsa yaklaşık 1650 Kalori tüketilir. Yemek yeme ve besinlerin sindirimi günlük enerji tüketimini 200 Kalori veya biraz daha fazla artırır. Böylece, yatakta kalarak normal ölçülerde yemek yiyen bir kimseye günde yaklaşık 1850 Kalori sağlayacak bir diyet gerekir. Eğer bütün gün oturursa, enerji gereksinimi günde 2000-2250 Kaloriye yükselir. Böylece, oldukça sakin durumdaki bir insanın yalnızca temel vücut işlevlerini yerine getirmek için günlük enerji gereksinimi yaklaşık 2000 kalordir.

Yapılan fiziksel aktivitelerin tipine ve miktarına göre değişmekle birlikte, normal günlük aktivitelerin yapılması için kullanılan enerji miktarı toplam enerji tüketiminin yaklaşık yüzde 25'ini oluşturur. Örneğin, merdiven çıkarken gereken enerji miktarı, yatakta uyumak için gerekene göre 17 kat daha fazladır. Genellikle, ağır işçinin enerji tüketimi 24 saatte en çok 6000-7000 Kaloriye, yani fiziksel aktivitenin bulunmadığı koşulların 3,5 katına kadar yükselir.

Bazal Metabolizma Hızı (BMH)- Vücudun Varlığını Sürdürmesi için Harcadığı

En Düşük Enerji Miktarı

Kişi tam dinlenme halindeyken bile, vücudundaki kimyasal reaksiyonları için bir miktar enerji tüketir. Kişinin varlığını sürdürebilmesi için tükettiği bu minimum enerji miktarına bazal metabolizma hızı (BMH) adı verilir. Bu miktar hareketsiz yaşayan kişilerde günlük enerji tüketiminin yüzde 50-70'ini oluşturur (Şekil 72-3).

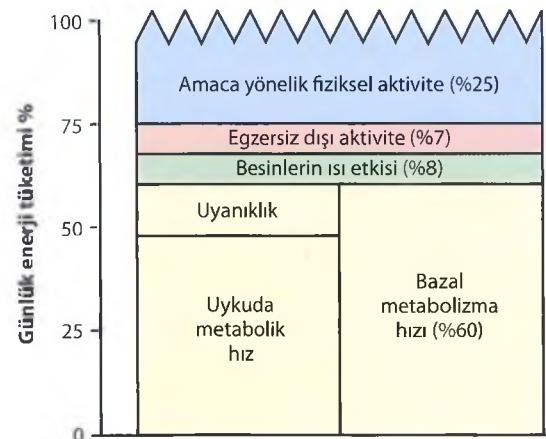
Kişiler arasında fiziksel aktivite açısından farklılıklar bulunduğu için, BMH ölçümü kişiler arasındaki metabolizma hızlarının karşılaştırılmasında yarar sağlar. Genel olarak BMH aşağıdaki koşullar altında belirli bir süre içinde tüketilen oksijen miktarının ölçümüne dayanır:

1. Kişi en az 12 saatten beri herhangi bir besin almamış olmalıdır.
2. BMH, rahat bir gece uykusundan sonra ölçülmelidir.
3. Ölçümden en az 1 saat öncesine kadar ağır egzersiz yapılmamalıdır.
4. Heyecana yol açan bütün psikik ve fiziksel faktörler uzaklaştırılmalıdır.
5. Hava sıcaklığı konfor sağlayacak şekilde ve 20-26°C arasında olmalıdır.
6. Test sırasında hiçbir fiziksel aktiviteye izin verilmemelidir.

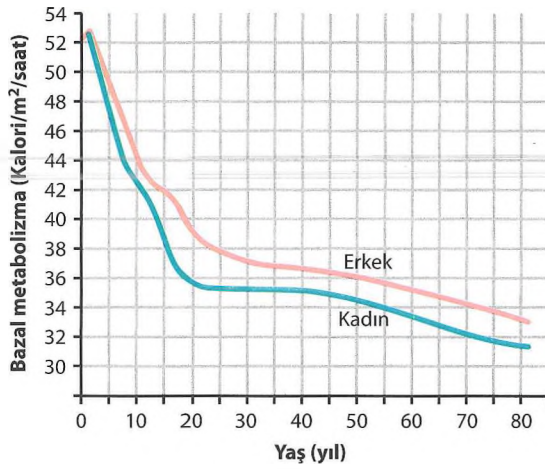
BMH, ortalama 70kg ağırlığındaki bir erişkinde saatte 65-70 Kalori civarındadır. BMH'nın büyük kısmını merkezi sinir sistemi, kalp, böbrekler ve diğer organların aktiviteleri oluşturmakla birlikte, insanlar arasındaki farklılıklar esas olarak iskelet kası miktarı ve vücut büyüklüğüne bağlıdır.

İstirahat koşullarında bile, iskelet kası BMH'nın yüzde 20 ila 30'undan sorumludur. Bu nedenle, bazal değerleri genellikle vücut büyüklüğüne göre düzeltilir. Böylece, sonuçlar saat ve vücudun m² cinsinden yüzey alanı başına Kalori şeklinde ifade edilir. Erkek ve kadınlardaki farklı yaşlara ait normal değerler Şekil 72-4'de gösterilmiştir.

Yaşa bağlı olarak bazal metabolizma hızının düşmesi, olasılıkla kas kütesinin azalması ve onun yerine metabolizması daha yavaş olan yağ dokusunun geçmesine bağlıdır. Benzer şekilde, kadınlarda bazal metabolizma hızının erkeklere göre



Şekil 72-3 Enerji tüketiminin bileşenleri.



Şekil 72-4 Her iki cinsiyette, çeşitli yaşlarda normal bazal metabolizma hızları.

hafifçe daha düşük olması, kısmen kas kütlelerinin daha az, yağ dokusu oranının daha fazla olmasına bağlanabilir. Ancak, daha sonra açıklanacağı gibi bazal metabolizmayı etkileyen başka faktörler de vardır.

Tiroid Hormonu Bazal Metabolizmayı Artırır. Tiroid bezi en yüksek düzeyde tiroksin salgıladığı zaman metabolizma hızı bazen normalin yüzde 50-100'ü kadar artar. Buna karşılık, tiroid salgısının tümüyle kaybı metabolizma hızını normalin yüzde 40-60'ına indirir. Bölüm 76'da tartışıldığı gibi, tiroksin vücuttaki pek çok hücrede kimyasal reaksiyonların hızını artırır ve böylece metabolizma hızını artırır. Farklı coğrafi bölgelerde yaşayan insanlardaki bazal metabolizma hızlarının farklı olması, tiroid bezinin uyumuna, yani soğuk havada salgıyı artırması, sıcak havada ise azaltmasına bağlıdır. Örneğin, kutup bölgelerinde yaşayanlarda bazal metabolizma hızı, tropikal bölgelerde yaşayanlara göre yüzde 10-20 daha yüksektir.

Erkek Cinsiyet Hormonu Metabolizma Hızını Artırır. Erkek cinsiyet hormonu bazal metabolizma hızını yaklaşık yüzde 10-15 artırır. Kadın cinsiyet hormonu da genellikle önemsiz sayılabilecek bir miktarda yükseltir. Erkek cinsiyet hormonunun etkisinin büyük kısmı, iskelet kası kütlelerini arttıran anabolik etkisine bağlıdır.

Büyüme Hormonu Metabolizma Hızını Artırır. Büyüme hormonu, metabolik hız artışını, hücrel metabolizmayı uyarak ve iskelet kas kütlelerini artırarak gerçekleştirir. Büyüme hormonu eksikliği olan erişkinlerde büyüme hormonu tedavisi bazal metabolizma hızını yaklaşık yüzde 20 artırır.

Ateş Metabolizma Hızını Artırır. Nedeni ne olursa olsun ateş, vücuttaki kimyasal reaksiyonları arttırarak metabolizma hızını yükseltir. Vücut sıcaklığındaki her 10°C'lik artış bazal metabolizma hızını ortalama yüzde 120 kadar arttırır. Bu etki Bölüm 73'te daha detaylı olarak tartışılmıştır.

Uyku Metabolizma Hızını Azaltır. Uykuda metabolizma hızı normalin yüzde 10-15 altına iner. Bu azalma başlıca iki faktöre bağlanmaktadır: (1) uyku sırasında iskelet kaslarında tonusun azalması ve (2) merkezi sinir sistemi aktivitesinin azalması.

Malnütrisyon Metabolizma Hızını Azaltır. Uzun süreli malnütrisyon metabolizmayı yüzde 20-30 kadar azaltabilir. Bu azalmanın hücrelerdeki besin maddelerinin fakirliğine bağlı olduğu sanılmaktadır. Birçok hastalığın son dönemlerinde, hastalığa eşlik eden gıdasızlıktan ileri gelen zafiyet

metabolizma hızını belirgin düşürür; hatta ölümden kısa süre önce vücut sıcaklığı da birkaç derece azalma gösterir.

Fiziksel Aktiviteler Sırasında Kullanılan Enerji

Metabolizma hızını en dramatik şekilde artıran faktör, ağır egzersizdir. Herhangi bir kasın en üst derecede kasılması, birkaç saniye içinde dinlenme düzeyinin yaklaşık 100 katı kadar ısı açığa çıkarabilir. Tüm vücut göz önüne alındığında, en üst düzeydeki kas egzersizinin vücuttaki tüm ısı oluşumunu birkaç saniye içinde normalin 50 katına çıkaracağı veya iyi antrenmanlı kişide normalin 20 katı düzeyinde tuttuğu görülür.

Tablo 72-1'de 70 kg ağırlığındaki bir kişinin çeşitli fiziksel etkinlikler sırasında tükettiği enerji miktarı görülmektedir. Fiziksel etkinlik derecesi bireysel farklılıklar gösterdiğinden, insanların enerji dengelerini sağlamak için gereksinim gösterdikleri kalori miktarı da farklılıklar gösterir. Ancak besin kaynakları bakımından zengin olan ABD gibi endüstri ülkelerinde kalori alımı enerji tüketimini aşmakta ve enerjinin fazlası yağ olarak depolanmaktadır. Bu sonuç, fazla yağ depolamayı ve şişmanlığı önlemek için belirli düzeyde bir fiziksel aktivitenin önemini vurgulamaktadır.

Çok hafif egzersiz yapan veya hiç yapmayan hareketsiz kişilerde bile, kas tonusu ve vücut postürünün devamı için gereken spontan fiziksel aktiviteler sırasında veya yerinde kıpırdanmak gibi diğer egzersiz dışı hareketlerde büyük miktarda enerji harcanır. Bu egzersiz dışı aktiviteler, kişinin günlük enerji kullanımının yaklaşık yüzde 7'sini oluşturur.

Besinlerin İşlenmesi Sırasında Kullanılan Enerji-Besinlerin Termojenik Etkisi

Yemekten sonra sindirim, emilim ve besinlerin vücutta depolanmasıyla ilgili çeşitli kimyasal reaksiyonların etkisi ile metabolizma hızı artar. Bu olay enerji gerektirdiğinden ve ısı ortaya çıkardığından *besinin termojenik etkisi* adını alır.

Büyük miktarda karbonhidrat ya da yağ içeren bir yemekten sonra, metabolizma hızı genellikle yaklaşık yüzde 4 kadar

Tablo 72-1 70 Kilogram Ağırlığında Bir İnsanın Çeşitli Etkinlikler Sırasında Enerji Tüketimi.

Etkinlik Biçimi	Saatte Kalori
Uyku	65
Yataкта uyanık uzanma	77
Oturarak dinlenme	100
Ayakta, sakin	105
Giynip soyunma	118
Daktilo ile hızlı yazı yazma	140
Yavaş yürüme (saatte 4 km)	200
Marangozluk, metal işçiliği, endüstriyel boyama	240
Ağaç kesme	480
Yüzme	500
Koşma (saatte 8,5 km)	570
Hızlı merdiven çıkma	1100

Prof. M.S. Rose'un bulgularından alınmıştır.

artar. Buna karşın, büyük miktarda protein içeren bir yemekten sonra metabolizma hızı genellikle bir saat içinde yükselmeye başlayarak normalin yaklaşık yüzde 30 kadar üstünde olan en yüksek düzeyine ulaşır ve bu etki 3-12 saat kadar devam eder. Proteinin metabolizma hızı üzerindeki bu etkisine *proteinin özgül dinamik etkisi* denir. Besinlerin termojenik etkisi, birçok insanda toplam günlük enerji harcamasının yaklaşık yüzde 8'ini oluşturur.

Titremeye Bağlı Olmayan Isı Üretiminde Kullanılan Enerji -Sempatik Uyarımın Rolü

Fiziksel aktiviteler ve besinlerin termojenik etkisi ısı ortaya çıkarmakla birlikte, bu mekanizmalar vücut sıcaklığının düzenlenmesini amaçlamazlar. Bölüm 73'de tartışıldığı gibi, titreme, soğuğa maruz kalma sonucu kas aktivitesini artırarak ısı oluşturur. Diğer bir mekanizma olan *titremeye bağlı olmayan termojenez* de soğuğa maruz kalma sonucu ısıyı artırabilir. Bu tip termojenez sempatik sinir sisteminin aktivasyonu sonucu uyarılır ve serbestlenen epinefrin ve norepinefrin metabolik aktiviteyi ve ısı oluşumunu artırır.

Kahverengi yağ adı verilen özel bir yağ dokusunda sempatik uyarı, aşırı miktarda ısı oluşumuna yol açar. Bu tip yağda büyük yağ kürecikleri yerine çok miktarda mitokondri ile birlikte küçük yağ kürecikleri bulunur. Bu hücrelerde mitokondrilerdeki oksidatif fosforilasyon "eşlenmez". Yani, hücreler sempatik sinirlerle uyarıldıkları zaman, mitokondriler büyük miktarda ısı oluştururlar; hemen hemen hiç ATP yapılmaz ve neredeyse tüm oksidatif enerji derhal ısıya dönüşür.

Yenidoğanda bu tip yağ hücrelerinden çok miktarda bulunur ve en yüksek derecede sempatik uyarım çocuğun metabolizmasını yüzde 100'den daha fazla artırır. Titremeye bağlı olmayan termojenezin, kahverengi yağ dokusu olmayan erişkinlerdeki etkisi olasılıkla yüzde 15'den daha azdır. Ancak bu oran soğuğa uyumdan sonra artış gösterebilir.

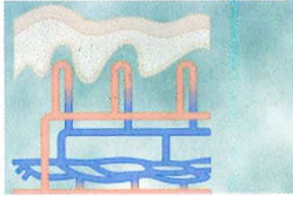
Titremeye bağlı olmayan termojenez şişmanlığa karşı bir tampon olarak işlev görebilir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, kalori alımı sürekli olarak yüksek olan şişman kişilerde sempatik sinir sisteminin aktivitesinin yüksek olduğunu göstermektedir. Şişman insanlarda sempatik aktivasyondan sorumlu mekanizma açık olmamakla birlikte, yüksek leptin düzeyinin hipotalamusta pro-opiomelanokortin nöronlarını aktive etmesi aracılığıyla olabilir. Sempatik uyarım, ter-

mojenezi uyarak fazladan kilo artışının sınırlandırılmasına yardımcı olmaktadır.

Kaynaklar

- Argyropoulos G, Harper ME: Uncoupling proteins and thermoregulation, *J Appl Physiol* 92:2187, 2002.
- Cahill GF Jr: Fuel metabolism in starvation, *Annu Rev Nutr* 26:1, 2006.
- Cannon B, Nedergaard J: Brown adipose tissue: function and physiological significance, *Physiol Rev* 84:277, 2004.
- Harper ME, Green K, Brand MD: The efficiency of cellular energy transduction and its implications for obesity, *Annu Rev Nutr* 28:13, 2008.
- Harper ME, Seifert EL: Thyroid hormone effects on mitochondrial energetics, *Thyroid* 18:145, 2008.
- Kim B: Thyroid hormone as a determinant of energy expenditure and the basal metabolic rate, *Thyroid* 18:141, 2008.
- Levine JA: Measurement of energy expenditure, *Public Health Nutr* 8:1123, 2005.
- Levine JA, Vander Weg MW, Hill JO, Klesges RC: Non-exercise activity thermogenesis: the crouching tiger, hidden dragon of societal weight gain, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26:729, 2006.
- Lowell BB, Bachman ES: Beta-adrenergic receptors, diet-induced thermogenesis, and obesity, *J Biol Chem* 278:29385, 2003.
- Morrison SF, Nakamura K, Madden CJ: Central control of thermogenesis in mammals, *Exp Physiol* 93:773, 2008.
- Murphy E, Steenbergen C: Mechanisms underlying acute protection from cardiac ischemia-reperfusion injury, *Physiol Rev* 88:581, 2008.
- National Institutes of Health: *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report*, Bethesda, MD, 1998, National Heart, Lung, and Blood Institute and National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Available at: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/index.htm>.
- Saks V, Favier R, Guzun R, Schlattner U, Wallimann T: Molecular system bioenergetics: regulation of substrate supply in response to heart energy demands, *J Physiol* 15:577, 769, 2006.
- Silva JE: Thermogenic mechanisms and their hormonal regulation, *Physiol Rev* 86:435, 2006.
- van Baak MA: Meal-induced activation of the sympathetic nervous system and its cardiovascular and thermogenic effects in man, *Physiol Behav* 94:178, 2008.
- Westerterp KR: Limits to sustainable human metabolic rate, *J Exp Biol* 204:3183, 2001.
- Westerterp KR: Impacts of vigorous and non-vigorous activity on daily energy expenditure, *Proc Nutr Soc* 62:645, 2003.

Vücut Sıcaklığının Düzenlenmesi ve Ateş



Normal Vücut Sıcaklıkları

Vücudun iç Sıcaklığı ve Deri Sıcaklığı.

Vücuttaki derin dokuların sıcaklığı (iç sıcaklığı), kişide ateşli bir hastalık olmadıkça $\pm 0,6^{\circ}\text{C}$ içinde, hemen hemen sabit kalır. Gerçekten de çıplak bir kişi kuru havada 13°C ile 54°C arasındaki sıcaklığa maruz kalsa bile, vücudun iç sıcaklığı hemen hemen sabit kalır. Vücut sıcaklığının kontrol mekanizması mükemmel olarak ayarlanmış bir sistemdir. Bu bölümde bu sistemin sağlık ve hastalık durumundaki işleyişini tartışacağız.

Deri sıcaklığı, iç sıcaklığın aksine, çevre sıcaklığına bağlı olarak artar veya azalır. Derinin çevreye ısı kaybetme yeteneği söz konusu olunca deri sıcaklığı önemlidir.

Normal İç Sıcaklık. Şekil 73-1'de görüldüğü gibi, birçok normal kişide ağızdan ölçülen normal sıcaklık değerleri 36°C ile $37,5^{\circ}\text{C}$ sınırları arasında değiştiği için normal kabul edilebilecek tek bir sıcaklık değeri yoktur. Normal sıcaklık ortalama olarak ağızdan ölçüldüğünde $36,7^{\circ}\text{C}$ ile $37,0^{\circ}\text{C}$ arasında, rektumdan ölçüldüğünde ise bundan $0,6^{\circ}\text{C}$ daha yüksektir.

Vücut sıcaklığı egzersizle ve aşırı çevre sıcaklığı ile değişir; çünkü sıcaklık düzenleme mekanizmaları mükemmel değildir. Ağır egzersizde vücutta aşırı miktarda ısı oluştuğu zaman, vücut sıcaklığı geçici olarak 38°C ile 40°C 'a kadar yükselebilir. Öte yandan vücut soğuğa maruz kaldığı zaman vücut sıcaklığı çoğu kez $35,5^{\circ}\text{C}$ 'den daha aşağı değerlere düşebilir.

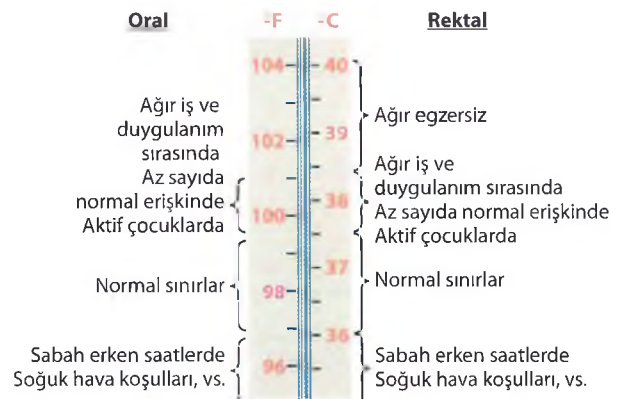
Vücut Sıcaklığı Isı Kaybına Karşı Isı Üretimi Dengelenerek Kontrol Edilir

Vücutta üretilen ısı oranı, kaybedilen ısı oranından daha fazla olduğu zaman vücutta ısı birikir ve vücut sıcaklığı yükselir. Aksine, kaybedilen ısı miktarı daha fazla olduğu zaman, hem vücut ısısı hem de vücut sıcaklığı azalır. Bundan dolayı, bu bölümün geri kalan kısmı, ısı üre-

timi ile ısı kaybı arasındaki denge ve bunları kontrol eden mekanizmalar ile ilgilidir.

Isı Üretimi

Isı üretimi, metabolizmanın başlıca yan ürünüdür. Vücutta, enerji ile ilgili süreçleri özetleyen Bölüm 72'de vücudun metabolik hızı olarak da adlandırılan ısı üretim hızını belirleyen farklı etkenler tartışılmıştı. Bu etkenlerin en önemlileri şöyle sıralanabilir: (1) vücuttaki tüm hücrelerin bazal metabolizma hızları; (2) kas aktivitesine bağlı olarak metabolizma hızının artması, buna titremenin etkisi de girer; (3) tiroksinin (daha öz ölçüde büyüme hormonu ve testosteron gibi diğer hormonların) etkisiyle hücrelerde metabolizmanın artması; (4) epinefrin, norepinefrin ve sempatik uyarılmanın etkisiyle hücrelerde metabolizma hızının artması; (5) özellikle hücre sıcaklığı arttığı zaman kimyasal aktivite artışına bağlı hücrelerde metabolizma artışı; ve (6) besinlerin sindirimi, emilimi ve depolanması için gerekli olan ilave metabolizma (besinin ısı üretici etkisi).



Şekil 73-1 Normal vücut "iç" sıcaklığının tahmini sınırları (EF Dubois'den: Fever. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1948)

Isı Kaybı

Vücutta üretilen ısıнын çoğu derin organlarda, özellikle karaciğer, beyin, kalp ve egzersiz esnasında iskelet kaslarında oluşur. Sonra bu ısı, derin organlar ve dokulardan deriye taşınır ve oradan da havaya ve çevreye aktarılır. Bu nedenle, ısıнын kaybedildiği hız, hemen hemen tamamen iki faktör ile saptanır. Bunlar: (1) ısıнын vücut içinde üretildiği yerden deriye iletilme hızı ve (2) ısıнын deriden çevreye aktarılma hızıdır. Şimdi ısıнын deri yüzeyinden kaybını engelleyen yalıtkan sistemi tartışabiliriz.

Vücudun Yalıtkan Sistemi

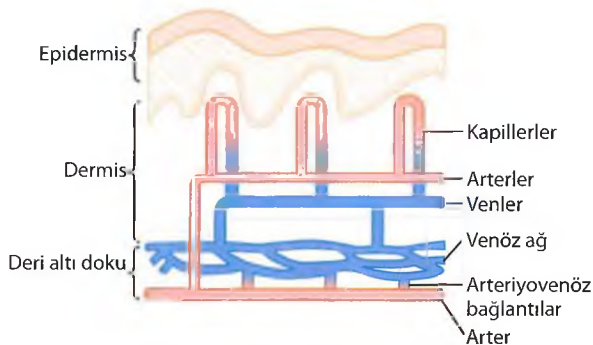
Deri, derialtı dokuları ve özellikle derialtı dokularındaki yağ ile birlikte vücudun ısı yalıtım sistemini oluşturur. Yağ, ısıyı diğer dokulara göre *üçte bir* oranında daha az iletmediğinden önemlidir. Isınan iç organlardan deriye kan akımı olmadığı zaman, normal bir erkek vücudundaki yalıtkan sistemin etkinliği günlük giysilerin yaklaşık dörtte üçü kadardır. Kadında bu yalıtkanlık daha da iyidir.

Derinin altındaki yalıtkanlık, deri sıcaklığının çevre sıcaklığına yaklaşmasına izin verse bile iç ısıнын korunmasında etkin bir rol oynar.

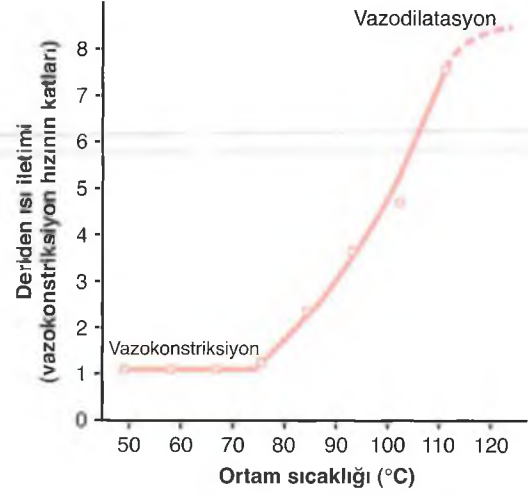
Vücut İçinden Deriye Kan Akımı Isı Taşınmasını Sağlar

Kan damarları yalıtkan derialtı yağ dokularına girerek derialtıda yoğun bir şekilde dağılırlar. Şekil 73-2'de görüldüğü gibi, deri kapillerlerinden gelen kanla beslenen sürekli bir venöz ağın olması önemlidir. Kan bu ağa, vücudun dışa en çok maruz kalan alanlarında -eller, ayaklar ve kulaklar- kas bakımından zengin küçük arterlerden *arteriyovenöz bağlantılar* yoluyla doğrudan gelir.

Venöz ağa gelen kan akımının hızı hemen hemen sıfırdan başlayarak, toplam kalp debisinin yüzde 30'una kadar yükselebilir. Kan akım hızının yükselmesi vücudun içindeki ısıнын deriye iletimini çok etkin biçimde artırırken, kan akım hızının azalması da içeriden ısı iletimini düşürür.



Şekil 73-2 Deri dolaşımı.



Şekil 73-3 Ortam sıcaklığının vücut içinden deri yüzeyine ısıнын iletimi üzerine etkisi (Benzinger TH'den değiştirilerek, Heat and Temperature Fundamentals of Medical Physiology. Dowden, Hutchinson and Ross, 1980.)

Şekil 73-3'de, ortamın hava sıcaklığının, vücut içinden deri yüzeyine ve oradan da havaya iletilmesi üzerine nicel etkileri gösterilmektedir. Tam vazokonstriksiyon ile tam vazodilatasyon arasında ısı iletimini açısından sekiz kat fark olduğu görülmektedir.

Bu nedenle deri etkin *kontrollü bir "ısı radyatör" sistemi* olup, deri kan akımı ısıнын vücutun içinden deriye iletilmesinde en etkin mekanizmadır.

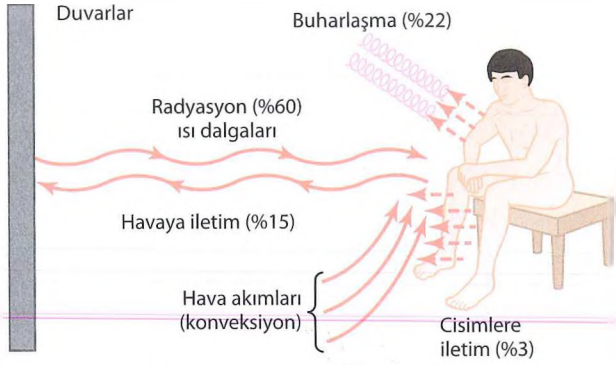
Deriye Isı İletiminin Sempatik Sinir Sistemi ile Kontrolü. Deriye kan yoluyla ısı iletimi derideki venöz ağlara kanı getiren arteriyollerin ve arteriyovenöz bağlantıların vazokonstriksiyonu ile kontrol edilir. Bu vazokonstriksiyon, hemen tümüyle vücudun iç ısıısı ve çevre ısıısı değişimi ile uyarılan sempatik sistemle denetlenir. Bu, daha sonra bu bölümde vücut ısıısının hipotalamusta kontrolü ile ilişkili olarak tartışılacaktır.

Deri Yüzeyinden Isı Kaybının Temel Fiziği

Deriden çevreye ısı kaybını sağlayan çeşitli yöntemler Şekil 73-4'de görülmektedir. Aşağıda açıklanacak olan *radyasyon, iletim ve buharlaşma* bunlar arasında yer alır.

Radyasyon. Şekil 73-4'de görüldüğü gibi, normal oda sıcaklığında çıplak bir kişide toplam ısı kaybının yüzde 60'ı radyasyonla olur.

Radyasyonla ısı kaybı, kızılötesi ısı ışınlarıyla yani bir çeşit elektromanyetik dalgalar yolu ile olur. Vücuttan yayınlanan kızılötesi ısı ışınlarının dalga boyu ışık ışınlarının 10-30 katı kadar, yani 5-20 mikrometredir. Mutlak sıfır sıcaklığında olmayan bütün cisimler bu tip ışınlar yayarlar. İnsan vücudu, ısı ışınlarını bütün doğrultu-



Şekil 73-4 Vücuttan ısı kaybı mekanizmaları.

lara yayar. Oda duvarları ve öteki cisimlerden de vücuda doğru ısı ışınları yayılır. Eğer vücut ısısı çevre ısısından daha yüksekse, vücuttan yayılan ısı miktarı vücuda yayılandan daha büyüktür.

İletim. Şekil 73-4'de görüldüğü gibi, vücut yüzeyinden iskemle, yatak gibi *sert cisimlere* doğrudan ileti yoluyla kaybedilen ısı miktarı azdır; yaklaşık yüzde 3 kadardır. Diğer taraftan, ısıнын *havaya iletim* yoluyla kaybı (yaklaşık yüzde 15) vücudun ısı kaybının önemli bir bölümünü oluşturur.

Anımsanacağı gibi, ısı aslında molekül hareketinin kinetik enerjisidir ve deri molekülleri sürekli titreşim hareketleri yaparlar. Eğer hava deriden soğuksa, bu hareket enerjisinin çoğu havaya transfer edilir ve bu yolla hava moleküllerinin hareket hızı artar. Deriye hemen komşu bölgedeki havanın ısısı derininkine eşit olduğunda, havadan vücuda iletilen ısı miktarı eşit olacağından daha fazla ısı kaybı olmaz. Bu nedenle, vücuttan havaya ısıнын iletişi kendi kendini sınırlayan bir olaydır. Ancak ısınan *hava deriden uzaklaştırılıp yeni, ısıtılmamış hava akımının teması ile ısı kaybedilir*. Bu olaya *hava konveksiyonu* adı verilir.

Konveksiyon. ısıнын vücuttan hava akımıyla kaybına *konveksiyonla ısı kaybı* denir. Gerçekten de, önce ısıнын havaya *iletimi*, sonra da hava akımı ile uzaklaştırılması gerekir.

Deriye komşu olan hava ısındığı zaman yükseleceğinden, vücudun etrafında daima küçük miktarda konveksiyon bulunur. Bu nedenle, konforlu bir odada çıplak olarak oturan bir kişi büyük bir hava hareketi bulunmasa bile vücudundaki ısıнын yüzde 15'ini iletim ile havaya verir ve bu ısı daha sonra konveksiyonla vücuttan uzaklaştırılır.

Rüzgarın Serinletici Etkisi. Vücut rüzgara maruz kaldığı zaman, deriye hemen komşu olan hava tabakası normalden çok daha hızlı olarak yenilenir ve sonuç olarak konveksiyonla ısı kaybı da artar. Düşük hızdaki rüzgarın serinletici etkisi yaklaşık *rüzgarın hızının kare köküyle* orantılıdır. Örneğin saatte 4 mil hızla esen bir rüzgar soğutmada saatte 1 mil hızla esenden iki kat daha etkilidir.

Suda Bulunan Bir Kişide Taşıma ve İletimle ısı Kaybı. Su havanın birkaç bin katı özgül ısıya sahiptir. Bu nedenle deriye komşu suyun birim miktarı, havadan çok daha fazla miktarda ısıyı absorbe edebilir. Aynı şekilde suyun ısı iletkenliği de havaya göre daha fazladır. Sonuç olarak, vücuda yakın ince bir su tabakasını bir "yalıtkan bölge" oluşturmak üzere havada olduğu gibi ısıtma olanağı yoktur. Bu nedenle, suya ısı kaybının hızı, genellikle havaya olan ısı kaybı hızından birçok kat daha fazladır.

Buharlaşma. Vücut yüzeyinden suyun buharlaşması sırasında buharlaşan suyun gramı başına 0,58 Kalori (kilokalori) ısı kaybedilir. Kişi terlemediği zaman bile, deri ve akciğerlerden *farkedilmeden* yaklaşık 600-700 ml/gün oranında su buharlaşır. Bu, sürekli olarak saatte 16-19 Kalori ısı kaybına neden olur. Su moleküllerinin, deri ve solunum yüzeyleri yoluyla sürekli difüzyonundan kaynaklandığı için deri ve akciğerlerden hissedilmeyen bu buharlaşma sıcaklık kontrolü amacıyla kontrol edilemez. Ancak, deri yüzeyinden *terin buharlaşmasıyla* ısıнын kaybı ileride tartışılacağı gibi, terleme hızının düzenlenmesiyle denetlenebilir.

Buharlaşma Çok Yüksek Hava Sıcaklıklarında Gerekli Bir Soğutma Sistemidir. Deri ısısı çevre ısısından yüksek olduğu sürece, ısı radyasyon ve iletim ile kaybedilir. Ancak, çevre sıcaklığı deri sıcaklığından daha yüksek olduğu zaman, hem radyasyon hem de iletimle ısı kaybedilemez; fakat kazanılır. Bu koşullarda, *vücudun ısıdan kurtulması için tek yol buharlaşmadır*.

Bu nedenle, ortam sıcaklığı deri sıcaklığından yüksek olduğu zaman, buharlaşmayı engelleyen herhangi bir faktör vücut ısısının yükselmesine yol açar. Bu durum, nadiren konjenital olarak ter bezlerinden yoksun dünyaya gelen kişilerde görülür. Bunlar soğuğa normal kişiler gibi dayanabildikleri halde, tropikal bölgelerde sıcak çarpması sonucu ölebilirler. Çünkü buharlaşma yolu ile soğutma sistemi bulunmadığından, hava sıcaklığının vücut sıcaklığından yüksek olduğu koşullarda, vücut sıcaklığının yükselmesi önlenemez.

Giysilerin iletimle ısı kaybı üzerine etkisi. Derinin üzerindeki giysilerin kıvrımları arasında tutulan hava, deriye komşu *özel bölge* adı verilen hava tabakasının kalınlığını artırır; ayrıca hava akımlarının konveksiyonunu azaltır. Böylece vücuttan iletim ve konveksiyonla ısı kaybının hızı çok azalır. Gündelik giysiler ısı kaybını, çıplak vücuda göre yarı yarıya azaltırken, kutuplarda giyilen tipteki elbiseler ısı kaybını altıda bire indirebilirler.

Deriden giysilere geçen ısıнын yaklaşık olarak yarısı aradaki küçük mesafeden iletimle değil, radyasyon ile geçer. Bu nedenle, giysilerin içini ince bir altın tabakasıyla kaplamak, radyasyonla ısıyı vücuda geri yansıtır ve elbiselerin yalıtkanlığını etkin biçimde artırır. Bu tek-

nik yardımıyla kutup giysilerinin ağırlığını yarı yarıya azaltma olanağı vardır.

Elbiseler ıslandıkları zaman vücut sıcaklığını korumadaki etkinlikleri hemen hemen tamamen kaybolur. Çünkü, suyun yüksek iletkenliği ısı kaybını 20 kattan daha fazla artırır. Bu nedenle, kutuplarda vücudu soğuğa karşı koruma yönünden elbiselerin ıslanmamasına dikkat etmek büyük önem taşır. Gerçekten de, vücudun geçici de olsa aşırı şekilde ısınmaması gerekir; çünkü terleme ile ıslanan giysilerin yalıtıcılık nitelikleri çok azalır.

Terleme ve Terlemenin Otonom Sinir Sistemi Tarafından Düzenlenmesi

Beyindeki anterior hipotalamusta preoptik alanın elektiriksel olarak ya da fazla uyarılması terlemeye yol açar. Bu bölgeden başlayan ve terlemeye neden olan uyarılar otonom sinir sistemi yoluyla omuriliğe, sempatik yollar aracılığıyla da vücudun her tarafındaki deriye iletilir.

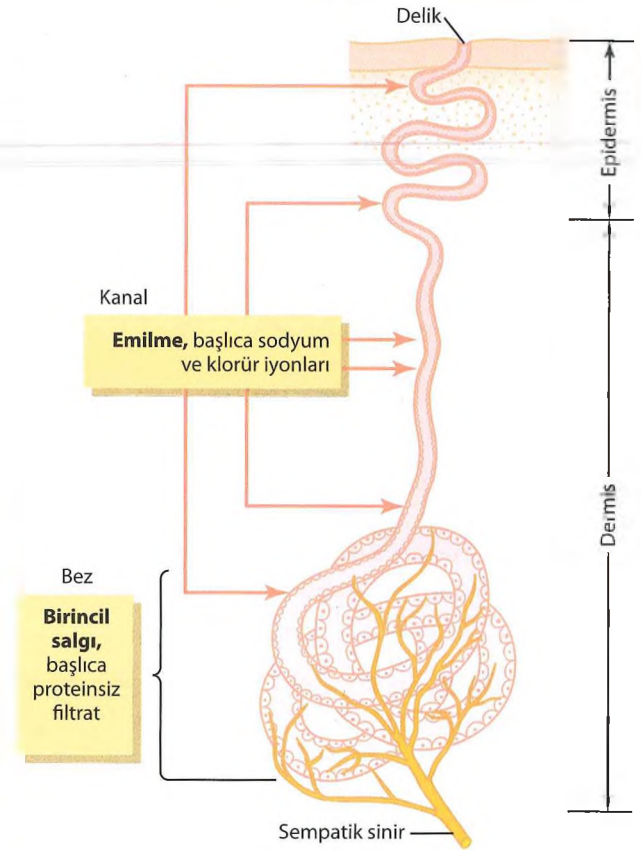
Bölüm 60'daki otonom sinir sistemiyle ilgili tartışmadan anımsanacağı gibi, ter bezleri sempatik *kolinergik* sinir lifleriyle (sempatik sinirler içinde yer alan, ancak adrenerjik liflerle yanyana giden asetilkolin salgılayan lifler) inerve olurlar. Bu bezlerin kendilerinde adrenerjik inervasyonları bulunmadığı halde dolaşım kanındaki epinefrin ve norepinefrinle de uyarılırlar. Egzersiz sırasında vücut aktif kaslar tarafından üretilen fazla ısıyı kaybetme ihtiyacı duyduğu zaman, bu hormonların adrenal medulla tarafından salgılanması önem taşır.

Terin Salgılanma Mekanizması. Şekil 73-5'de görüldüğü gibi, ter bezindeki tübül yapısı iki bölümden oluşur: (1) teri salgılayan deri altındaki derin *kıvrımlı bölüm* ve (2) derinin epidermis ve dermis bölgelerinden dışa doğru uzanan *kanal bölümü*. Diğer bezlerde olduğu gibi, ter bezlerinin salgılama bölümü *birincil salgı* ya da *öncül salgı* adı verilen bir sıvı salgılar. Daha sonra, bu sıvı kanalda akarken içindeki maddelerin konsantrasyonları değişime uğrar.

Öncül salgı ter bezinin kıvrımlı bölgesindeki epitel hücrelerinin salgılama ürünüdür. Bez hücrelerinin üzerinde ya da yakınında sonlanan kolinergik sempatik sinir lifleri salgılamayı başlatır.

Öncül salgının bileşimi plazmaya çok benzer; ancak plazma proteinleri yoktur. Sodyum konsantrasyonu yaklaşık 142 mEq/litre, klorür konsantrasyonu yaklaşık 104 mEq/litre kadardır. Diğer maddelerin konsantrasyonları ise çok daha azdır. Ancak öncül çözelti bezin kanalından akarken sodyum ve klorür iyonlarının çoğu geri emilir. Bu geri emilimin derecesi aşağıda bildirildiği gibi terlemenin hızına bağlıdır.

Ter bezleri hafifçe uyarıldıkları zaman öncül sıvı kanaldan çok yavaş akar. Bu sırada bütün sodyum ve klorür iyonları reabsorbe olur ve konsantrasyonları litrede



Şekil 73-5 Asetilkolin salgılayan sempatik sinirle inerve edilen ter bezini. Proteinsiz birincil salgı bez bölümünde yapılır. Elektrolitlerin çoğu kanalda geri emilerek geriye seyreltik, sulu bir salgı kalır.

5 mEq'a kadar düşer. Bu da sıvının ozmotik basıncını o kadar düşürür ki, suyun da büyük bölümü geri emilerek öteki maddelerin daha da yoğunlaşmasına yol açar. Böylece, düşük hızdaki terlemede üre, laktik asit ve potasyum iyonları genellikle çok yoğunlaşmış olarak bulunur.

Öte yandan, ter bezleri sempatik sinir sistemiyle kuvvetle uyarıldıklarında, büyük miktarda öncül sıvı salgılanır. Kanal içinde sodyum ve klorür iyonlarının konsantrasyonları genellikle yükselerek (*aklimatize olmamış kişilerde*) plazmanın yarı konsantrasyonunun biraz altına, litrede en çok yaklaşık 50-60 mEq'a kadar çıkar. Ayrıca, terin bezin tübülleri içinde çok hızlı akması nedeniyle, su geri emilimi çok azalır. Böylece, terin içinde çözünmüş diğer maddelerin konsantrasyonları ancak orta derecede artma gösterir. Üre, plazmadaki düzeyinin yaklaşık iki katına, laktik asit dört katına, potasyum ise 1,2 katına çıkar.

Isıya aklimatize olmamış kişilerde terle büyük miktarda sodyum klorür kaybı vardır. Oysa, iklimle uyum sağlamış, aklimatize olmuş kişilerde artan terleme kapasitesine rağmen daha az elektrolit kaybı vardır. Aklimatizasyon aşağıda açıklanmaktadır.

Terleme Mekanizmasının Aklimatizasyonu (İklima Uyumu)-Aldosteronun Rolü. Normal, fakat aklimatize olmamış bir kişide nadiren saatte yaklaşık 1 litreden daha fazla ter salgılanır. Sıcak havaya 1 ile 6 hafta maruz kalan kişide terleme gittikçe artarak, saatte en çok 2-3 litreye kadar yükselir. Bu kadar bol miktardaki terin buharlaşmasıyla vücuttan ısı kaybı hızı, normal bazal ısı oluşumunun *on katının* üstüne çıkar. Bu da ter bezlerinin bizzat kendi kapasitelerini artırmak yoluyla, terlemenin etkinliğini artırır.

Aklimatizasyon sırasında terde sodyum klorür konsantrasyonunun düşmesi, tuzun gittikçe daha az kaybını sağlar. Bu etki büyük ölçüde adrenokortikal bezlerden *aldosteron salgısının artışı*na bağlıdır. Hücre dışı sıvıda ve plazmadaki sodyum klorür konsantrasyonunda küçük bir azalma aldosteron salgısını artırır. *Aklimatize olmamış* bir insanda ilk birkaç günde, bol miktarda ter ile günde 15-30 gram tuz kaybı olurken, 4 ile 6 haftalık aklimatizasyondan sonra bu kayıp günde genellikle 3 ile 5 grama düşer.

Soluma ile Isı Kaybı

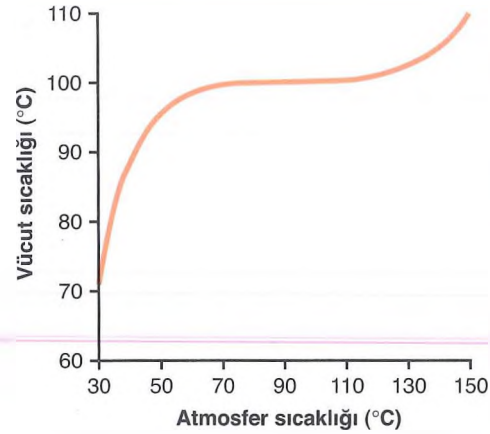
Birçok aşağı sınıf hayvanın, iki nedenden dolayı vücut yüzeylerindeki ısıyı kaybetme yetenekleri zayıftır: (1) Vücut yüzeyleri genellikle kürkle kaplıdır ve (2) aşağı sınıf birçok hayvanın derisinde ter bezleri bulunmaz; bu ısının buharlaşıp kaybolmasına engel olur. Bunun yerine birçok alt grup hayvan tarafından ısıyı dağıtma aracı olarak ağız yoluyla *soluma* mekanizması kullanılır.

Soluma olayı, beyin ısı düzenleyici merkezleri tarafından aktive edilir. Yani, kan aşırı derecede sıcak olduğunda, hipotalamus vücut sıcaklığının azalması için nörojenik sinyaller başlatır. Bu sinyallerden biri de solumayı başlatır. Gerçek *soluma işlemi*, pönstaki pnömotaksik solunum merkezi ile bağlantılı pönstaki *soluma merkezi* tarafından kontrol edilir.

Hayvan soluduğunda, hızlı soluk alıp verir ve böylece solunum yolunun en üst kısımları ile birlikte dışarıdan büyük miktarlarda yeni hava gelir. Özellikle dildeki tükürüğün buharlaşması ile muköz yüzeylerinden suyun buharlaşmasının sonucu solunum mukozasından geçen kan soğur. Buna karşın, soluma ile alveol ventilasyonu kan gazlarının kontrolü için gerekenden daha fazla artmaz; çünkü her bir soluk oldukça sığdır. Bu nedenle, alveollere giren havanın çoğu ölü boşluk havasıdır; atmosferden değil trakeadan gelir.

Vücut Sıcaklığının Düzenlenmesi-Hipotalamusun Rolü

Şekil 73-6'da -1 °C ile 71 °C arasında değişik sıcaklıklardaki *kuru* havaya birkaç saat maruz kaldıktan sonra çıplak vücutta "iç sıcaklığın" yaklaşık olarak nasıl değiştiği gösterilmektedir. Bu eğrinin yerleşiminin havadaki nem dere-



Şekil 73-6 Saatlerce yüksek ve düşük sıcaklıktaki atmosferde kuru koşullarda kalmanın vücudun "iç" sıcaklığına etkisi. Atmosfer sıcaklığındaki büyük değişikliklere rağmen vücudun iç sıcaklığının sabit kaldığına dikkat edin.

cesine, hava hareketlerine ve hatta çevrenin yapısına göre değişmesi doğaldır. Genellikle, 13 °C ile 54 °C arasında kuru havadaki çıplak bir vücut, normal iç sıcaklığını 36 °C ve 37,8 °C arasında sürdürme yeteneğine sahiptir.

Vücut sıcaklığı hemen tamamen sinirsel geribildirim mekanizması ile düzenlenir. Bu mekanizma da *hipotalamusdaki sıcaklık düzenleme merkezlerinden* ayarlanır. Bu geribildirim mekanizmanın işlemesi için, vücut sıcaklığının çok sıcak ya da çok soğuk olduğunu bildirecek alıcıların bulunması gerekir.

Hipotalamus Tarafından Sıcaklığın Termostatik İzlenmesi-Anteriyor Hipotalamus-Preoptik Alanın Rolü

Termod denilen bir alet kullanılarak beyinde küçük alanları ısıtma, soğutma deneyleri yapılmıştır. Bu küçük, iğneye benzeyen aletler elektrik akımı veya sıcak su geçilerek ısıtılmış ya da soğuk su geçirilerek soğutulmuştur. Termoddan çıkan ısının vücut sıcaklık kontrolünü etkilediği beyindeki asıl alan, hipotalamusun preoptik ve anteriyor hipotalamus çekirdeklerinden oluşmaktadır.

Termod kullanılarak, anteriyor hipotalamus-preoptik alanda çok sayıda sıcaklığa duyarlı nöronun yanı sıra bunların yaklaşık üçte biri kadar soğuğa duyarlı nöron bulunduğu saptanmıştır. Bu nöronların, vücut sıcaklığının kontrolü için sıcaklık reseptörleri gibi işlev yaptıklarına inanılmaktadır. Sıcaklığa duyarlı nöronların deşarjı ısı yükseldikçe artar; vücut sıcaklığının 10°C'lik artışında bu deşarj 2 ile 10 kat artar. Buna karşılık, soğuğa duyarlı nöronların deşarjı ise, vücut sıcaklığı düştüğünde artmaktadır.

Preoptik alan ısıtıldığı zaman, deride hızlı ve çok miktarda terleme görülür; tüm vücut yüzeyindeki kan damarları da genişler. Böylece, bu ani reaksiyon vücutta ısının düşmesine neden olur ve bu yolla vücut sıcaklığının normal düzeye doğru dönmesine yardımcı olur. Ayrıca fazla ısı oluşumu da baskılanır. Bu nedenle hipotalamusun preoptik alanının bir termostatik vücut sıcaklığı kontrol merkezi gibi işlev görme yeteneğine sahip olduğu açıktır.

Sıcaklığın Deri ve Derin Vücut Dokularındaki Reseptörlerle İzlenmesi

Hipotalamusun sıcaklık reseptörleri ile oluşan sinyalleri vücut sıcaklığının kontrolünde son derece güçlü oldukları halde, vücudun diğer bölümlerindeki reseptörler de bu kontrolde önemli rol oynarlar. Bu özellikle derin dokulardaki birkaç özgül reseptör ile derideki sıcaklık reseptörleri için geçerlidir.

Bölüm 48'de duysal reseptörlerin tartışılmasından hatırlanacağı gibi, deride hem *soğuk* hem de *sıcaklık* reseptörleri bulunmaktadır. Ancak soğuk reseptörleri sıcaklık reseptörlerinden daha çoktur. Derinin birçok bölgelerinde soğuk reseptörleri sıcaklık reseptörlerinden on kat daha fazladır. Bu nedenle, sıcaklığın periferik kontrolü özellikle sıcak değil, serinlik ve soğuklukla ilgilidir.

Deri üşüdüğü zaman, birçok yolla sıcaklığı yükseltecek refleksler başlatılır: (1) Kuvvetli bir uyarı ile titreme başlar ve vücutta ısı oluşma hızı artar, (2) eğer varsa terleme baskılanır; ve (3) deride vazokonstriksiyonla ısının deriden kaybı azaltılır.

Derin sıcaklık reseptörleri başlıca *omurilik*, *karın organları* ve *abdomenin üst kısmında* ve *toraksta* yer alan *büyük venlerin* içinde ya da etrafında olmak üzere vücudun bazı yerlerinde bulunur. Ancak bu derin reseptörler, vücut yüzeyindeki değil, vücudun içindeki sıcaklığa maruz kaldıklarından, deri reseptörlerinden farklı işlev yaparlar. Derideki reseptörler gibi, sıcaklığa değil soğuğa duyarlıdırlar. Olasılıkla, hem deri, hem de derin vücut reseptörleri vücudu *hipotermiden*, yani vücut sıcaklığının azalmasından korurlar.

Posteriyor Hipotalamusta Merkezi ve Periferik Sıcaklık Duysal Sinyallerinin Bütünleştirilmesi

Sıcaklık sinyallerinin alınmasında perifer reseptörlerin payı büyük olduğu halde, bu sinyaller vücut sıcaklığının kontrolüne başlıca hipotalamus yoluyla katkıda bulunurlar. Hipotalamusta uyardıkları alan, posteriyor hipotalamusta, yaklaşık mamiller cisimler düzeyinde, çift taraflı olarak yer almaktadır. Anteriyor hipotalamustaki preoptik alandan gelen sıcaklık sinyalleri posteriyor hipotalamusa iletilir. Burada preoptik alandan ve vücudun periferinden gelen sinyaller birleştirilerek vücudun ısı oluşturan ve ısı koruyan reaksiyonları düzenlenir.

Vücut Sıcaklığını Artıran ya da Azaltan Sinirsel Mekanizmalar

Hipotalamustaki sıcaklık merkezleri vücut sıcaklığının çok sıcak ya da çok soğuk olduğunu haber aldıkları zaman, sıcaklığı düşürücü ya da yükseltici işlemleri başlatırlar. Okuyucular bunların çoğunu kendi deneyimleri ile bilirler; ancak bazı özellikler aşağıda sıralanmıştır.

Vücut Çok Sıcak Olduğunda Sıcaklık-Azaltıcı Mekanizmalar

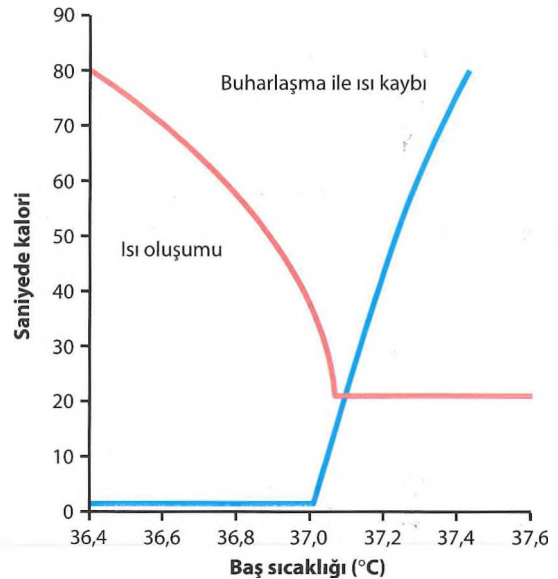
Sıcaklık kontrol sistemi, vücut ısısı çok yükseldiği zaman vücut sıcaklığını düşürmek için üç önemli mekanizmadan yararlanır:

1. *Deri kan damarlarının vazodilatasyonu.* Vücudun hemen tüm alanlarında derideki kan damarları ileri derecede genişler. Bu, posteriyor hipotalamusta, vazokonstriksiyon yaratan sempatik merkezlerin baskılanması yoluyla gerçekleşir. Tam bir vazodilatasyon deriye ısının geçiş hızını sekiz kat kadar artırabilir.
2. *Terleme.* Vücut sıcaklığındaki yükselmenin terlemeyi artırıcı etkisi Şekil 73-7'de mavi çizgi ile gösterilmiştir. Vücudun iç sıcaklığı 37 °C derecedeki kritik sıcaklık düzeyinin üstüne çıktığı zaman terin buharlaşmasıyla ısı kaybının hızında dik bir yükselme görülmektedir. Bundan sonra vücut sıcaklığındaki her 1 °C'lık artış, vücuttaki bazal ısı oluşum hızının on katını uzaklaştırmaya yeterli bir terlemeye yol açmaktadır.
3. *Isı oluşumunun azalması.* Fazla ısı oluşturan titreme ve kimyasal ısı üretimi gibi mekanizmalar kuvvetle baskılanırlar.

Vücut Çok Soğuk Olduğunda Sıcaklık-Artırıcı Mekanizmalar

Vücut çok soğuduğu zaman sıcaklık kontrol sistemi yukarıdaki işlemlerin tamamen tersini yürütür. Bunlar şöyle sıralanabilir:

1. *Bütün vücuttaki deride vazokonstriksiyon.* Bu, posteriyor hipotalamustaki sempatik merkezlerin uyarılmasına bağlıdır.
2. *Piloereksiyon.* Piloereksiyon tüylerin "dikleşmesi" anlamına gelir. Sempatik uyarı, kıl foliküllerine tutunan arrektör pilli kaslarının kasılması ile tüyleri dikleştirir.



Şekil 73-7 Hipotalamus sıcaklığının vücuttan buharlaşma ile olan ısı kaybına ve kas aktivitesi ve titreme ile ısı üretimi üzerine etkisi. Şekilde ısı kaybı artışının başladığı ve ısı üretiminin en düşük sabit bir düzeye ulaştığı kritik sıcaklık değeri görülmektedir.

Bu işlem insanda önemli olmamakla beraber, aşağı sınıf hayvanlarda tüylerin dikleşerek aralarında deriye yakın kalın bir "yalıtkan hava" tabakası tutmaları, çevreye ısı geçişini büyük ölçüde azaltır.

3. *Isı üretiminin (termojenez) artması.* Metabolik sistemlerle ısı üretimi, titreme, ısı üretiminin sempatik uyarılması ve tiroksin salgısı ile artırılır. Isı artışına yol açan bu mekanizmalar şu şekilde açıklanabilir.

Titremenin Hipotalamus Tarafından Uyarılması. Posteriyör hipotalamusun dorsomedyal bölümünde üçüncü ventrikül çeperine yakın bir alana *titremenin primer motor merkezi* adı verilir. Bu alan normalde anteriör hipotalamusun preoptik alanındaki ısı merkezinden gelen sinyallerle baskılanırken deri ve omurilikten gelen soğukluk sinyalleri ile de uyarılır. Bu nedenle, Şekil 73-7'de kırmızı çizgili egride gösterilen "ısı üretimi"nde ani artışla görüldüğü gibi, bu merkez, vücut sıcaklığı kritik düzeyin altına bir derecenin bir kesri kadar bile indiğinde aktive olur. Beyin sapından omurilikteki yan kolonlarla iki taraflı olarak anteriör motor nöronlara gönderilen sinyaller titreme yaratır. Bu sinyaller ritmik değildir ve kaslarda sarsı yaratmazlar. Fakat bütün vücuttaki iskelet kaslarında tonusu artırılır. Tonus belirli bir kritik düzeyin üzerine çıktığı zaman titreme başlar. Bu belki Bölüm 54'de anlatıldığı gibi, kas içiciklerinin gerilme refleksi mekanizmasıyla geribildirim dalgalanmasından kaynaklanır. *En üst düzeydeki titreme sırasında vücutta ısı üretimi normalin dört, beş katına kadar yükselebilir.*

Isı Oluşumunun Sempatik "Kimyasal" Uyarılması. Bölüm 72'de işaret edildiği gibi, sempatik uyarıya ya da dolaşımdaki epinefrin ve norepinefrin hücre metabolizma hızını hızla artırır. Bu etkiye *kimyasal termojenez* veya *titremeye bağlı olmayan termojenez* adı verilir. Bu kısmen norepinefrin ve epinefrinin yarattığı *eşlenmemiş* oksidatif fosforilasyondan kaynaklanır. Bu da besin maddelerinin vücudun normal işlevi için gerekenden fazla enerji yaratacak düzeyde oksidasyonu anlamına gelir. Böylece hücre metabolizmasının hızı artar; ancak ATP oluşumuna yol açmaz.

Hayvanlarda kimyasal ısı üretimi derecesi hemen hemen dokularındaki *kahverengi yağ* miktarıyla doğru orantılıdır. Bu tip yağ Bölüm 72'de anlatıldığı gibi, eşleşmemiş oksidasyonun olduğu fazla miktarda özel mitokondri içerir. Kahverengi yağlar, norepinefrin serbestleten sempatik sinirlerden zengindir; norepinefrin *mitokondriyal eşlenmemiş protein* (*termojenin* de denir) isimli bir proteinin dokuda ifade edilmesini ve termojenez artırır.

Aklimatizasyon süreci kimyasal ısı üretimi düzeyini çok etkiler. Haftalarca soğuk iklimde kalan sıçanlar gibi bazı hayvanlarda ısı oluşumu, ani olarak soğuğa maruz kaldıklarında yüzde 100-500 kat artabilir. Halbuki akli-

matize olmamış hayvanda bu cevabın ancak üçte biri alınabilir. Bu artmış ısı üretimi besin alımında artışa eşlik eder.

Erişkin insanlarda hemen hiç kahverengi yağ bulunmadığından, kimyasal ısı üretimi ısı oluşum hızını nadiren yüzde 10-15'den fazla artırabilir. Ancak yeni doğanlarda interskapular bölgede az miktarda kahverengi yağ bulunur ve kimyasal termojenez ısı oluşumunu yüzde 100 kadar artırabilir. Bu, olasılıkla, yeni doğanda normal vücut sıcaklığının korunmasında çok önemli bir faktördür.

Yüksek Isı Üretiminin Uzun Süreli Nedeni Olarak Yüksek Tiroksin Salgılanması. Hipotalamusta anteriör hipotalamusun-preoptik alanının soğutulması hipotalamusun nörosekresyon yapan nöronlarından salgılanan *tirotropin-serbestleyici hormonun* yapımını artırır. Bu hormon hipotalamusta portal venlerle ön hipofize taşınarak *tiroid uyarıcı hormonun* salgısını uyarır.

Bölüm 76'da açıklandığı gibi, bu hormon tiroid bezinde tiroksin salgısını artırır. Artan tiroksin de bütün vücutta farklı bir kimyasal termojenez mekanizması ile hücre metabolizmayı hızlandırır. Ancak metabolizmadaki bu hızlanma ani olamaz; çünkü tiroid bezinin tiroksin salgı düzeyinin yükselmesini sağlayacak kadar hipertrofiye uğraması için soğuğa maruziyetin birkaç hafta sürmesi gerekir.

Hayvanların birkaç hafta boyunca aşırı soğuğa maruz kalması sonucu tiroid bezlerinin yüzde 20-40 kadar büyüdüğü görülür. Ancak insanların kendilerini hayvanlar kadar ileri derecede soğuğa maruz bırakması nadirdir. Bu nedenle, insanların soğuğa adaptasyonunda tiroidin önemi nicel olarak bilme olanağına sahip değildir.

Kutuplarda birkaç ay kalan askeri personelde yapılan izole ölçümler metabolik hızın arttığını göstermiştir; bazı eskimolarda da bazal metabolizma hızı normal ölçüden daha yüksek bulunur. Ayrıca soğuk tiroid bezi üzerindeki sürekli uyarıcı etkisi, belki soğuk iklimlerde yaşayan insanlardaki toksik guatr insidansının sıcak iklimlere göre daha yüksek oluşunu açıklayabilir.

Sıcaklık Kontrolünde "Ayar-Noktası" Kavramı

Şekil 73-7'de verilen örnekte açıkça görüldüğü gibi, vücudun iç sıcaklığında kritik düzey olan 37,1 °C'de ısı kaybı ve ısı oluşumunda çarpıcı değişiklikler meydana gelir. Bu düzeyin üstündeki sıcaklıklarda ısı kaybının hızı, ısı oluşumundan daha fazladır. Böylece sıcaklık düşerek 37,1 °C düzeyine yaklaşır. Bu düzeyin altındaki sıcaklıklarda, ısı üretim hızı, ısı kaybı hızından daha fazla olduğundan, vücut sıcaklığı yükselerek 37,1 °C'ye yaklaşır. Bu nedenle bu kritik sıcaklığa kontrol mekanizmasının "ayar-noktası" adı verilir. Bütün sıcaklık kontrol mekanizmaları sürekli olarak vücut sıcaklığını bu "ayar-noktası"na getirmeye yönelik çalışırlar.

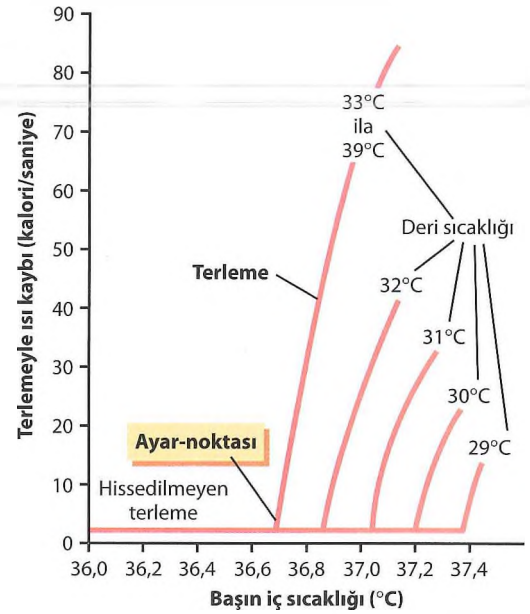
Vücut Sıcaklığının Kontrolünde Geribildirim Kazancı. Bir an için kontrol sistemlerinde Bölüm 1'de ele alınan geribildirim kazanç tartışmasını hatırlayalım. Geribildirim kazanç, kontrol sistemlerinin etkinlik ölçüsüdür. Vücut sıcaklığının kontrolünde, vücudun iç sıcaklığının, ortam sıcaklığı günden güne, hatta saatte saatte belirgin şekilde değişse bile mümkün olduğu kadar az değişmesi önemlidir. Isı kontrol sisteminin *geribildirim kazancı*, ortam sıcaklığındaki değişikliğin, vücut sıcaklığındaki değişikliğe oranından 1'in çıkarılması ile bulunur. (Bu formül için Bölüm 1'e bakınız). Deneyler, insanda vücut sıcaklığının, ortamdaki 25°C - 30°C'lik değişimlere karşın yaklaşık 1 °C değiştiğini göstermiştir. Bu nedenle, vücut sıcaklığındaki kontrol için toplam mekanizmanın geribildirim kazancı 27 (28/1,0-1,0=27)'dir. Bu biyolojik kontrol sistemleri için son derece yüksek bir kazançtır. (Örneğin, arteriyel basıncı kontrol eden baroreseptör sisteminde kazanç 2'den daha azdır.)

Deri Sıcaklığı İç Sıcaklığın Ayar-Noktasını Hafifçe Değiştirebilir

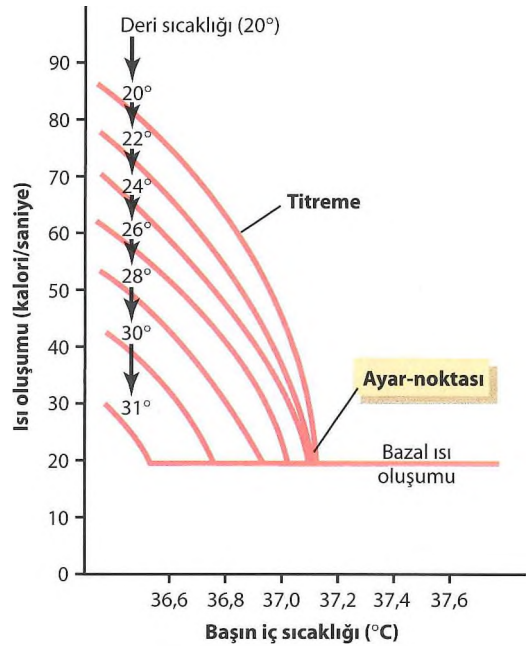
Hipotalamusta, üzerindeki değerlerin terlemeyi, altındaki değerlerin titremeyi başlattığı kritik sıcaklık ayar-noktası, anterior hipotalamusun preoptik alanındaki ısı reseptörlerinin aktivite derecesi ile belirlenir. Ancak, vücudun periferik alanlarından, özellikle deri ve bazı derin vücut dokularından (omurilik ve karın organlarından) gelen sıcaklık sinyallerinin de ısı düzenlenmesinde bir ölçüde katkıları vardır. Acaba bu katkı nasıl sağlanır? Yanıt bu sinyallerin hipotalamus termostatının ayar noktasını değiştirmeleridir. Bu etki Şekil 73-8 ve 73-9'da gösterilmiştir.

Derinin farklı sıcaklıklarının terleme-ayar noktasına etkisini gösteren Şekil 73-8'de deri sıcaklığı düştükçe ayar-noktasının yükseldiği görülmektedir. Şekildeki örnekte kişinin deri sıcaklığı 33 °C'nin üstünde iken 36,7 °C olan ayar-noktası, deri sıcaklığı 29 °C'ye düştüğünde 37,4 °C'ye yükselmektedir. Bu nedenle, deri sıcaklığı yüksek olduğu zaman, düşük olduğu değerine göre çok daha düşük hipotalamus sıcaklığında terleme başlar. Deri sıcaklığı düştüğü zaman terlemeyi baskılayan bu sistemin mantığı kolayca anlaşılabilir. Eğer deri sıcaklığı düştüğünde terleme olsaydı, deri sıcaklığının düşmesiyle birlikte terleme vücuttan büyük miktarda ısı kaybına yol açacaktı.

Benzer bir etki, Şekil 73-9'da görüldüğü gibi titremede meydana gelir. Yani deri soğuk olduğunda hipotalamusta sıcaklık hala yüksek bile olsa, hipotalamustaki merkezleri titreme eşiğine getirir. Bu durumda da kontrol sisteminin mantığı anlaşılabilir. Zira, deri soğukken, eğer ısı üretimi artmazsa, hızla vücut sıcaklığını da düşürecektir. Bu nedenle, deri sıcaklığının soğuk olmasının ısı yapımını artırma etkisi, aslında vücudun iç sıcaklığında meydana gelebilecek bir düşmeyi "önceden tahmin ederek" engellemesi şeklindedir.



Şekil 73-8 Başın iç sıcaklığındaki değişimlerin, vücuttan buharlaşma ile ısı kaybı hızı üzerine etkisi. Deri sıcaklığının, terlemenin başladığı "ayar-noktası"nın düzeyini belirlediğine dikkat ediniz. (Dr. T. H. Benzinger'in izniyle.)



Şekil 73-9 Başın iç sıcaklığındaki değişimlerin vücuttaki ısı üretim hızına etki. Deri sıcaklığının, titremenin başladığı "ayar-noktası"nın düzeyini belirlediğine dikkat ediniz. (Dr. T. H. Benzinger'in izniyle.)

Vücut Sıcaklığının Davranışsal Kontrolü

Vücut sıcaklığı kontrolü için bilinçaltı mekanizmaların dışında, bütün mekanizmalardan daha güçlü olan bir sıcaklık kontrol mekanizması vardır. Bu, *sıcaklığın davranışsal kontrolüdür*. Bu mekanizma şöyle açıklanabilir: Vücudun iç sıcaklığı ne zaman çok yükselirse, beyin sıcaklık kontrol alanlarından başlayan sinyaller kişide psikik olarak aşırı ısınmış duygusu yaratır. Buna karşılık, vücut çok soğuduğunda ise, deriden ve belki de derin vücut reseptörlerinden gelen sinyaller, kişide rahatsızlık yaratan üşüme duygusu uyandırır. Bu nedenle, kişi tekrar rahatlamak için soğuk havada ısıtılmış bir odaya girmek ya da dondurucu havada iyi yalıtılan giysiler giymek gibi uygun ortam ayarlamalarını yapmaya çalışır. Geçmişte fizyologların çoğunun görüşünün aksine, bu mekanizma vücut ısısının kontrolünde çok daha etkili bir sistemdir. Gerçekten de, şiddetli soğuk ortamlarda vücut ısısının kontrolü için tek gerçek etkin mekanizma budur.

Deride Bölgesel Sıcaklık Refleksleri

Eğer kişi ayağını sıcak bir lambanın altına uzatıp bir süre orada tutarsa, *bölgesel vazodilatasyon* ve hafif bir *bölgesel terleme* gelişir. Aksine ayağını soğuk suya soktuğunda ise, bölgesel vazokonstriksiyon olur ve terleme kesilir. Bu reaksiyonlarda sıcaklığın doğrudan kan damarlarına ve ter bezlerine etkilerinin yanı sıra, derideki reseptörlerden omuriliğe, oradan da derinin aynı bölgelerine ulaşan bölgesel spinal reflekslerin de etkisi vardır. Ancak bu bölgesel etkilerin *şiddeti* de hipotalamustaki termostatın kontrolü altındadır. Böylece etkilerin tümü yaklaşık olarak hipotalamusun kontrol sinyali ile bölgesel sinyalin *çarpımına* eşit olur. Bu refleksler vücudun bölgesel olarak ısıtılan ya da soğutulan bölgesinde ısıнын aşırı değiş tokuşunu önlemeye yardımcı olmaktadır.

Omurilik Kesildikten Sonra Vücudun İç Sıcaklığının Düzenlenmesi Bozulur. Omurilik, sempatik sinirlerin çıkışının üstünde boyun bölgesinde kesildiğinde, vücut sıcaklığının kontrolü son derece zayıflar. Çünkü artık hipotalamus vücudun hiç bir yerinden deri kan akımını ve terleme derecesini kontrol edemez. Deri, omurilik ve intraabdominal reseptörlerden kaynaklanan bölgesel sıcaklık refleksleri devam etse bile, bu durum değişmez. Bu refleksler hipotalamus tarafından yapılan kontrole kıyasla çok zayıftır.

Bu koşullarda insanlarda, vücut sıcaklığı hastanın baş bölgesindeki soğuk ve sıcak duyularının oluşturduğu psikik yanıtı göre, yani davranışlarıyla kontrol edilmelidir; yani giyimini davranışsal olarak değiştirir; uygun sıcaklık ya da serinlikteki ortamlara geçer.

Vücut Sıcaklık Düzenlenmesindeki Bozukluklar

Ateş

Vücut sıcaklığının normal sınırların üstüne çıkması anlamına gelen ateş, beyindeki anormalliklere ya da sıcaklığı düzenleyen merkezleri etkileyen toksik maddelere bağlı ortaya çıkar. Ateş yaratan bazı nedenler (ve normalin altındaki vücut sıcaklıkları) Şekil 73-10'da görülmektedir.



Şekil 73-10 Çeşitli koşullarda vücut sıcaklığı değişiklikleri (DuBois'dan yeniden çizilmiştir: Fever, Springfield, IL; Charles C. Thomas, 1948).

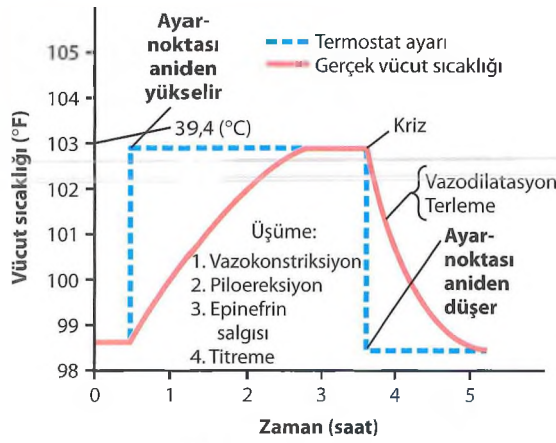
Bunlar arasında bakteriyel hastalıklar, beyin tümörleri ve sıcak çarpması yaratacak ortam koşulları yer alır.

Ateşli Hastalıklarda Hipotalamustaki Termostatın Yeni Bir Noktaya Ayarlanması - Pirojenlerin Etkisi

Birçok proteinler, proteinlerin yıkım ürünleri ve başka bazı maddeler, özellikle bakteri hücre zarlarından serbestlenen lipopolisakkarit toksinler, hipotalamustaki termostatın ayar noktasının yükselmesine yol açarlar. Bu etkiyi yaratan maddelere *pirojenler* denir. Hastalık koşullarında ateşi yaratan, toksik bakterilerden serbestlenen ya da dejenere dokulardan serbestlenen pirojenlerdir. Hipotalamustaki termostat normalden daha yüksek bir noktaya ayarlandığı zaman vücut sıcaklığını artıracak tüm mekanizmalar harekete geçer ve artmış ısı üretimi ve ısıнын korunması önem kazanır. Şekil 73-11'de gösterildiği gibi, termostat yüksek bir düzeye ayarlandıktan sonraki birkaç saat içinde vücut sıcaklığı da bu düzeye erişir.

Pirojenlerin Ateş Oluşturma Mekanizması-Sitokinlerin Rolü. Hayvan deneyleri, pirojenlerden bazılarının hipotalamusa enjeksiyonunun hipotalamustaki termostatın ayar noktasını yükselttiğini göstermiştir. Ancak başka pirojenler dolaylı olarak etki gösterir; bu etkiye yol açmaları için saatler süren bir sessiz dönem gerekir. Bu durum, bakteriyel pirojenlerin, özellikle gram negatif bakterilerdeki *endotoksinlerin* çoğu için geçerlidir.

Bakteriler ya da bakterilerin parçalanma ürünleri dokularda ya da kanda mevcut olduklarında *kan lökositleri*, *doku makrofajları* ve *büyük granüllü katil lenfositler tarafından fagosite edilirler*. Bu hücrelerin tümü bakteri ürünlerini sindirdikten sonra *interlökin-1* adı verilen *lökosit pirojeni* ya da *endojen pirojen* de denilen bir maddesi vücut sıvılarına verirler. İnterlökin-1, hipotalamusa ulaştığında, derhal ateş üreten mekanizmaların aktiflenmesine yol açar ve vücut sıcaklığını bazen 8-10 dakikada



Şekil 73-11 Hipotalamustaki termostatin ayarının değişiminin etkileri.

önemli ölçüde artırır. Kan lökositleri, doku makrofajları ve katil lenfositlerin etkileriyle birlikte, bakterilerden açığa çıkan *endotoksin lipopolisakkaridinin 1 gramının on milyonda biri* ateşe neden olabilir. Lipopolisakkaride cevap olarak oluşan ve ateş oluşturan interlökin-1 miktarı sadece birkaç nanogramdır.

Birçok deney, interlökin-1'in önce prostaglandinlerden birinin, prostaglandin E_2 ya da benzer bir maddenin oluşumuna neden olduğunu ve daha sonra bu maddelerin ateş oluşturmak üzere hipotalamusa etki ettiklerini ortaya koymuştur. İlaçlarla prostaglandin oluşumu engellenirse ateş tamamen kaybolur ya da en azından azalır. Bu da, aspirinin ateşin derecesini nasıl düşürdüğünü açıklamaktadır. Aspirin araşidonik asitten prostaglandinlerin oluşumunu engelleyerek bu etkiye neden olur. Aspirin gibi ateş düzeyini indiren ilaçlara *antipiretikler* adı verilir.

Beyin Lezyonlarına Bağlı Ateş. Bir beyin cerrahı hipotalamus bölgesinde operasyon yaptığında daima şiddetli bir ateş meydana gelir; bunun tersi, yani hipotermi nadiren görülür. Bu da vücut sıcaklık kontrolünde hipotalamustaki termostat mekanizmasının önemini ve hipotalamustaki anormalliklerin kolaylıkla bu termostatin ayar noktasını değiştirebileceğini kanıtlamaktadır. Sıklıkla uzun süre yüksek sıcaklığa neden olan başka bir koşul da, hipotalamusun beyin tümörlerinin baskısı altında kalmasıdır.

Ateşli Durumların Özellikleri

Titreme. Hipotalamustaki termostatin ayar noktası ani olarak (doku harabiyeti, pirojen maddeler ya da dehidratasyon sonucu) normal düzeyden daha yükseğe çıktığı zaman, vücut sıcaklığının bu yeni ayar-noktasına ulaşması saatler alır.

Şekil 73-11'de, ayar-noktasının ani olarak 39,4 °C'e çıkışının etkisi görülmektedir. Kanın sıcaklığı, hipotalamusun

termostatinin ayar noktasının altında bulunduğundan, vücut sıcaklığını yükseltmek için kullanılan cevaplar gelişir. Bu süre içinde, vücut sıcaklığı zaten normalin üstüne çıkmış olduğu halde, kişi aşırı soğuk hissederek titrer. Aynı zamanda vazokonstriksiyon nedeniyle deri soğuktur ve titreme sebebiyle bütün vücut sarsılır. Titremeler, vücut sıcaklığını, hipotalamusun ayar noktası olan 39,4 °C'e çıkarıncaya kadar devam eder. Daha sonra vücut sıcaklığı bu değere ulaştığı zaman kişi artık ne üşür ne de sıcaklık hissederek. Hipotalamusun termostatinin bu yüksek değere ayarlayan faktörün etkisi devam ettiği sürece, vücut sıcaklığı az çok normal düzen içinde, ancak bu yüksek ayar noktasına uygun şekilde kontrol edilir.

Kriz veya "Ateş Basması". Eğer yüksek sıcaklığı yaratan faktör birden uzaklaştırılırsa, hipotalamustaki termostatin ayar noktası daha düşük bir değere iner, Şekil 73-11'de görüldüğü gibi hatta belki normal düzeye döner. Bu örnekte vücut ısı hala 39,4 °C olduğu halde hipotalamus, sıcaklığı 37 °C'e ayarlamaya çalışmaktadır. Bu durum, antipiretikler hipotalamusta preoptik alanın aşırı ısıtılmasına benzer ve yoğun bir terleme ile yaygın vazodilatasyon sonucu derinin ısındığı gözlenir. Ateşli hastalıkta, olaylardaki bu ani değişikliğe "kriz" ya da daha uygun olarak "ateş basması" adı verilir. Eskiden, antibiyotiklerin keşfinden önce daima bu kriz kaygılı bir biçimde beklenirdi; çünkü hekim bundan sonra hastanın ateşinin düşeceğini bilirdi.

Isı Çarpması

Aşırı ısıca dayanma sınırı hemen tamamen sıcaklığın kuru veya nemli olmasına bağlıdır. Eğer hava tamamen kuru ve akımlarla vücuttan kolayca buharlaşmayı sağlıyorsa kişi birkaç saatlik 54 °C çevre sıcaklığına dayanabilir. Öte yandan, eğer hava %100 nemlendirilmiş ya da vücut su içinde ise, çevre sıcaklığı yaklaşık 34 °C'nin üstüne çıkar çıkmaz vücut sıcaklığı yükselmeye başlar. Eğer kişi çok ağır bir iş yapıyorsa, sıcak çarpmasına yol açabilecek bu *kritik çevre sıcaklık değeri* 29-32 °C'e kadar inebilir.

Vücut sıcaklığı kritik sıcaklığın üstüne, 41-42 °C'e çıktığında kişide *sıcaklık çarpması* görülebilir. Vücut sıcaklığı derhal düşürülmezse baş dönmesi, karın ağrısı, kusma, bazen deliryum ve nihayet bilinç kaybını içeren belirtiler ortaya çıkar. Bu semptomların birçoğu, terle fazla miktarda su ve elektrolit kaybına bağlı gelişen *dolaşım şoku* nedeniyle sık sık şiddetlenebilir.

Ancak hiperpireksinin kendisinin de vücut dokuları üzerine, özellikle de beyne büyük ölçüde hasar verici etkisi vardır ve birçok etkiden sorumludur. Gerçekten de, birkaç dakikalık yüksek ateş bile bazen öldürücü olabilmektedir. Bu nedenle, sıcak çarpmasında kişinin derhal soğuk su banyosuna konularak tedavisi birçok otorite tarafından önerilmektedirler. Ancak bu sırada kontrol edilmeyen titreme ile ısı yapımı önemli ölçüde arttıktan, deriyi süngerle, ya da püskürtürerek soğutmanın vücudun iç sıcaklığını daha çabuk düşürdüğüne dair öneriler de vardır.

Yüksek Sıcaklığın Zararlı Etkileri. Hiperpireksiden ölen bir kişideki başlıca patolojik bulgular arasında, bölgesel kanamalar ve bütün vücut hücrelerinin özellikle de beyin hücrelerinin parankim dejenerasyonu yer alır. Nöron hücreleri haraplandıklarında asla yenilenmezler. Karaciğer, böbrekler ve diğer vücut organlarından birinde ya da birkaçında

harabiyet bazen sıcak çarpmasından günler sonra ölüme yol açabilir.

Sıcağa Aklimatizasyon. Çoğu kez kişilerin aşırı sıcağa aklimatize olmaları büyük önem taşır. Tropikal bölgelerde görev yapan askerler ve Güney Afrika'da 2 mil derinde sıcaklığın vücut sıcaklığına ve nemin yüzde yüze ulaştığı altın madenlerinde çalışan işçiler buna örnek gösterilebilir. Her gün önemli ölçüde ağır bir işi yaparken saatlerce sıcağa maruz kalan bir kişide bir ile üç hafta sonra sıcak ve nemli koşullara karşı toleransın arttığı görülür.

Aklimatizasyon sürecinde gelişen en önemli fizyolojik değişimler belki de terleme hızının iki kata yakın artması, plazma hacminin artması, ter ve idrarla tuz kaybının hemen hemen hiç denecek kadar azalmasıdır. Son iki etki adrenal bezlerden aldosteron salgısının artmasına bağlıdır.

Vücudun Aşırı Soğukta Kalması

Buzlu suya maruz kalan bir kişide, derhal tedavi edilmezse genellikle yaklaşık 20-30 dakika içinde kalp durması ya da fibrilasyon ile ölüm görülür. Bu sırada, vücut iç sıcaklığı 25 °C'e düşer. Eğer hızla dışarıdan ısı uygulanırsa hasta kurtarılabilir.

Düşük Sıcaklıklarda Sıcaklık Düzenlenmesinin Kaybı. Şekil 73-10'da işaret edildiği gibi, bir kere vücut sıcaklığı 29 °C altına düştükten sonra hipotalamusun sıcaklık düzenleme yeteneği tamamen kaybolur. Hatta vücut sıcaklığı 34 °C'ın altına inmiş olsa bile büyük ölçüde bozulur. Sıcaklık düzenlenmesinin kaybı kısmen, vücut sıcaklığındaki her 1-2°C düşmeye karşılık hücrelerde ısı üretim hızının yaklaşık iki katı azalmasına bağlıdır. Aynı zamanda uyku (daha sonra koma hali gelişerek), merkezi sinir sisteminde ısı kontrol mekanizmasını depresyona uğratar ve titremeyi önler.

Donuklar. Vücut aşırı düşük sıcaklığa maruz kaldığı zaman yüzey bölgeleri donabilir; bu donmaya *donuk* adı verilir. Özellikle kulak memeleri ve el ve ayak parmaklarında oluşur. Donma, hücrelerde aşırı buz kristalleri oluşturacak kadar fazla ise, dolaşım bozukluğu ve bölgesel doku hasarı gibi kalıcı harabiyete neden olur. Buzun çözülmesini sıklıkla gangren izler; bu nedenle donuk alanların cerrahi olarak çıkarılması gerekir.

Donma Sıcaklıklarında Donuğa Karşı Son Koruma, Soğuğa Bağlı Gelişen Vazodilatasyondur. Dokuların sıcaklığı donma noktasına indiği zaman, vasküler yataktaki düz kaslar bizzat soğuğun etkisiyle paralyze olur ve gelişen ani vazodilatasyon, deride birdenbire bir kızarmayla kendini gösterir. Bu mekanizma, deriye sıcak kan akışını sağlayarak donuğun önlenmesine yardımcı olur. Bu mekanizma insanda, her zaman soğukta yaşayan aşağı sınıf hayvanlara göre çok daha az gelişmiştir.

Yapay Hipotermi. Bir insanda kuvvetli sedatifler yardımıyla hipotalamustaki termostatin etkinliği bastırıldıktan sonra buzla, soğutucu battaniyeler vb. ile vücut sıcaklığını düşürmek çok kolaydır. Vücuda sürekli olarak soğuk su veya alkol püskürtterek vücut ısısının birkaç gün ya da hafta 32 °C'ın altında kalması sağlanabilir. Bu çeşit yapay soğutma kalp cerrahisinde sık olarak kullanılarak kalp dakikalarca durdurulabilir. Bu sınırlardaki soğutma doku zararına yol açmaz; fakat kalbi yavaşlatır ve hücre metabolizması ileri derecede baskılanır. Böylece vücut hücreleri, cerrahi işlem sırasında kan akımı olmadan 30 dakikadan 1 saate kadar yaşamlarını sürdürebilirler.

Kaynaklar

- Aronoff DM, Neilson EG: Antipyretics: mechanisms of action and clinical use in fever suppression, *Am J Med* 111:304, 2001.
- Benarroch EE: Thermoregulation: recent concepts and remaining questions, *Neurology* 69:1293, 2007.
- Blatteis CM: Endotoxic fever: new concepts of its regulation suggest new approaches to its management, *Pharmacol Ther* 111:194, 2006.
- Blatteis CM: The onset of fever: new insights into its mechanism, *Prog Brain Res* 162:3, 2007.
- Conti B, Tabarean I, Andrei C, Bartfai T: Cytokines and fever, *Front Biosci* 9:1433, 2004.
- Florez-Duquet M, McDonald RB: Cold-induced thermoregulation and biological aging, *Physiol Rev* 78:339, 1998.
- González-Alonso J, Crandall CG, Johnson JM: The cardiovascular challenge of exercising in the heat, *J Physiol* 586:45, 2008.
- Horowitz M: Matching the heart to heat-induced circulatory load: heat-acclimatory responses, *News Physiol Sci* 18:215, 2003.
- Katschinski DM: On heat and cells and proteins, *News Physiol Sci* 19:11, 2004.
- Kenney WL, Munce TA: Aging and human temperature regulation, *J Appl Physiol* 95:2598, 2003.
- Kozak W, Kluger MJ, Tesfaigzi J, et al: Molecular mechanisms of fever and endogenous antipyresis, *Ann N Y Acad Sci* 917:121, 2000.
- Morrison SF: Central pathways controlling brown adipose tissue thermogenesis, *News Physiol Sci* 19:67, 2004.
- Morrison SF, Nakamura K, Madden CJ: Central control of thermogenesis in mammals, *Exp Physiol* 93:773, 2008.
- Olsen TS, Weber UJ, Kammersgaard LP: Therapeutic hypothermia for acute stroke, *Lancet Neurol* 2:410, 2003.
- Romanovsky AA: Thermoregulation: some concepts have changed. Functional architecture of the thermoregulatory system, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292:R37, 2007.
- Rowland T: Thermoregulation during exercise in the heat in children: old concepts revisited, *J Appl Physiol* 105:718, 2008.
- Saper CB: Neurobiological basis of fever, *Ann N Y Acad Sci* 856:90, 1998.
- Simon A, van der Meer JW: Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary autoinflammatory syndromes, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292:R86, 2007.
- Steinman L: Nuanced roles of cytokines in three major human brain disorders, *J Clin Invest* 118:3557, 2008.

Endokrinoloji ve Üreme

74. Endokrinolojiye Giriş
75. Hipofiz Hormonları ve Hipotalamus Tarafından Kontrolleri
76. Tiroidin Metabolik Hormonları
77. Adrenokortikal Hormonlar
78. İnsülin, Glukagon ve Diyabetes Mellitus
79. Paratiroid Hormonu, Kalsitonin, Kalsiyum ve Fosfat Metabolizması, D Vitamini, Kemik ve Dişler
80. Erkeklerde Üreme İşlevleri ve Hormonlara Bağlı İşlevler (ve Pineal Bezin İşlevleri)
81. Gebelik Öncesi Kadın Fizyolojisi ve Kadın Hormonları
82. Gebelik ve Emzirme
83. Fetusun ve Yenidoğanın Fizyolojisi

Endokrinojiye Giriş



Vücut İşlevlerinin Kimyasal Haberciler ile Düzenlenmesi

Vücuttaki hücre, doku ve organların etkinlikleri çeşitli kimyasal haberci sistemlerin karşılıklı etkileşimi ile düzenlenir:

1. **Nörotransmitterler** sinirlerin akson sonlanmalarından sinaptik aralığa serbestlenir ve sinir işlevlerini bölgesel olarak kontrol eder.
2. **Endokrin hormonlar** bezler veya özelleşmiş hücreler tarafından kana salgılanır ve vücudun başka bir bölgesindeki hücrelerin işlevlerini etkiler.
3. **Nöroendokrin hormonlar** nöronlar tarafından kana serbestlenerek, vücudun başka bir bölgesindeki hücrelerin işlevlerini etkiler.
4. **Parakrinler** hücreler tarafından hücre dışı sıvıya salgılanır ve farklı tipteki komşu hücreleri etkiler.
5. **Otokrinler** hücreler tarafından hücre dışı sıvıya salgılanır; yüzey reseptörlerine bağlanarak kendisini oluşturan hücrenin işlevlerini etkiler.
6. **Sitokinler** hücreler tarafından hücre dışı sıvıya salgılanan peptitlerdir. Otokrin, parakrin veya endokrin hormonlar gibi işlev görebilirler. Yardımcı hücreler tarafından salgılanan ve immün sistemin diğer hücrelerini etkileyen *lenfokinler* ve *interlökinler* sitokin örnekleridir (34. Bölüme Bkz.). Adipositlerde yapılan sitokin hormonlar (örn. *leptin*) *adipokinler* olarak da adlandırılır.

Bundan sonraki birkaç bölümde, vücudun birçok kimyasal haberci sisteminin homeostazı sağlamak için birarada çalıştıkları göz önüne alınarak, endokrin ve nöroendokrin hormon sistemleri tartışılacaktır. Örneğin, adrenal medulla ve hipofiz hormonları, esas olarak sinirsel uyarana yanıt olarak salgılanır. Hipotalamustaki nöroendokrin hücrelerin aksonları arka hipofiz ve medyan eminente sonlanır ve bu hücreler *antidiüretik hormon* (ADH), *oksitosin* ve ön hipofiz hormon salgısını kontrol eden *hipofizotropik hormonlar* gibi çeşitli nöro-hormonları salgılar.

Endokrin hormonlar dolaşım sistemi aracılığıyla, bazı durumlarda sinir sistemi de dahil olmak üzere tüm vücuttaki hücrelere taşınır; burada reseptörlerle bağlanarak çeşitli hücresel reaksiyonları başlatır. Bazı endokrin hormonlar vücutta çok farklı hücre tiplerini etkiler; örneğin, *büyüme hormonu* (ön hipofiz bezinden salgılanır) vücudun büyük bir bölümünde büyümeyi sağlar; *tiroksin* (tiroid bezinden salgılanır) hemen hemen tüm vücut hücrelerinde kimyasal reaksiyonların hızını artırır.

Diğer hormonlar sadece belirli *hedef dokuları* etkiler; çünkü sadece bu dokularda hormona özgül reseptörler bulunur. Örneğin, ön hipofizden salgılanan *adrenokortikotropik hormon* (ACTH) özgül olarak adrenal korteksi uyarıp adrenokortikal hormonların salgılanmasını sağlar. *over hormonları* esas etkilerini dişi cinsiyet organları ve ikincil cinsiyet özellikleri üzerinde gösterir.

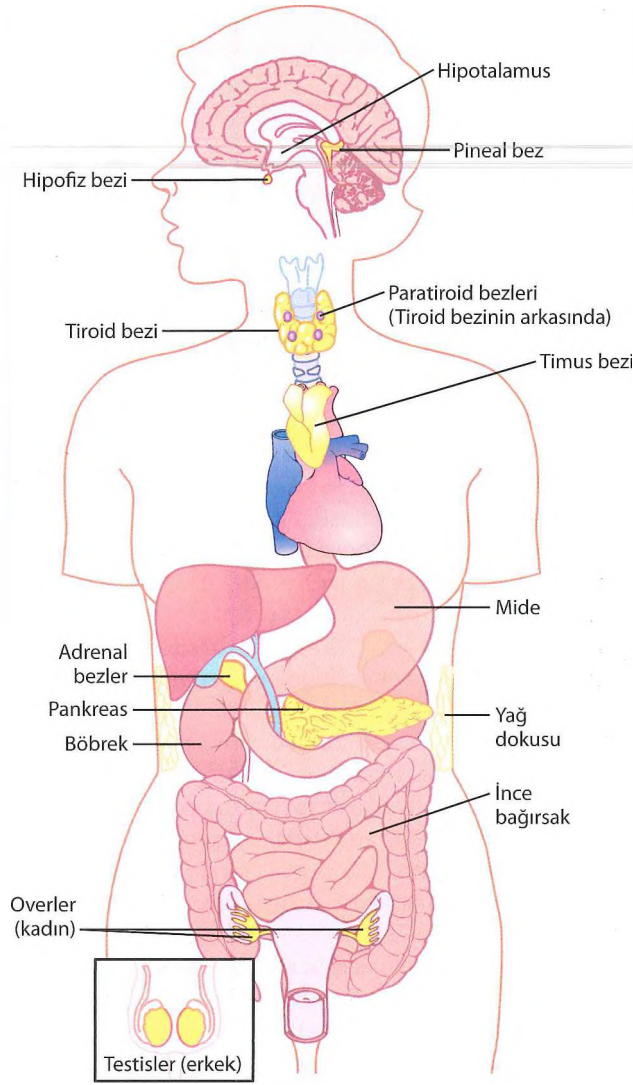
Şekil 74-1'de, seks hormonlarının diğer bir kaynağı olan, plasenta hariç olmak üzere, vücuttaki başlıca endokrin bezler ve dokuların anatomik yerleşimleri gösterilmiştir. Tablo 74-1'de ise, çeşitli hormon sistemleri ve en önemli etkileri görülmektedir.

Vücuttaki bu hormon sistemleri, metabolizma, büyüme ve gelişme, su ve elektrolit dengesi, üreme ve davranış gibi hemen tüm vücut işlevlerinin düzenlenmesinde anahtar rol oynar. Örneğin, büyüme hormonunun yokluğunda kişi cüce kalacaktır. Tiroid bezinde tiroksin ve triiyodotironin yapılmaması, vücuttaki hemen tüm kimyasal reaksiyonları yavaşlatacak, kişi de tembelleşecektir. İnsülinin yokluğunda, hücreler enerji için çok az karbonhidrat kullanabilecek, seks hormonları olmadan cinsiyet gelişimi ve cinsel işlevler gerçekleşmeyecektir.

Hormonların Kimyasal Yapısı ve Sentezi

Hormonlar genel olarak üç ana gruba ayrılır:

1. **Proteinler ve polipeptitler**, ön ve arka hipofiz bezinden, pankreastan (insülin ve glukagon), paratiroid bezinden (paratiroid hormon) salgılanan hormonlar ve diğerleri dir (Tablo 74-1).



Şekil 74-1 Vücuttaki başlıca endokrin bezlerin ve dokuların anatomik yerleşimi.

2. **Steroidler**, adrenal korteks (kortizol ve aldosteron), overler (östrojen ve progesteron), testisler (testosteron) ve plasentadan (östrojen ve progesteron) salgılanır.
3. **Tirozin amino asidi türevleri** tiroid bezinden (tiroksin ve triiyodotironin) ve adrenal medulladan (epinefrin ve norepinefrin) salgılanır. Bilinen polisakkarit veya nükleik asit yapısında hormon yoktur.

Polipeptit ve Protein Yapısındaki Hormonlar Gerek Duyuluncaya Kadar Salgı Veziküllerinde Depolanır. Vücuttaki hormonların çoğu polipeptit ve protein yapısındadır. Bu hormonların büyüklüğü 3 amino asit kadar küçük peptitlerden (tirotropin serbestleştirici hormon) yaklaşık 200 amino asitli proteinlere (büyüme hormonu ve prolaktin) kadar değişebilir. Genelde, 100 veya daha fazla sayıda amino asitten oluşan polipeptitler *proteinler* olarak adlandırılır; 100'den daha az sayıda amino asitten oluşan polipeptitler ise *peptitler* olarak adlandırılır.

Protein ve peptit hormonlar, diğer proteinler gibi endokrin hücrelerin granüllü endoplazmik retikulumda sentezlenir (Şekil 74-2). Genellikle, ilk önce biyolojik aktivitesi olmayan büyük proteinler şeklinde (*preprohormon*) yapılı; bu proteinler daha sonra endoplazmik retikulumda *prohormon* denilen daha küçük proteinleri oluşturacak şekilde parçalanır. Buradan da salgı vezikülleri içinde paketlenmek üzere Golgi aygıtına taşınırlar. Prohormonlar bu aşamada veziküllerdeki enzimler tarafından küçük, biyolojik olarak aktif hormonlara ve aktivitesi olmayan parçalara ayrılırlar. Bu veziküller sitoplazmada depolanırlar ve birçoğu salgılanmaları gerekene kadar hücre zarına bağlı durumda bulunurlar. Hormonların (aynı zamanda inaktif parçaların) salgılanması, salgı vezikülleri ile hücre zarının kaynaşması sonucu granül içereğinin *ekzositoz* yoluyla interstisyel sıvıya veya doğrudan kana verilmesiyle gerçekleşir.

Pek çok durumda, ekzositozu uyaran olay, plazma zarının depolarizasyonuna bağlı olarak sitozoldeki kalsiyum konsantrasyonunun artmasıdır. Diğer durumlarda, endokrin hücrenin yüzey reseptörünün uyarılması siklik adenozin monofosfatı (cAMP) artırır; daha sonra protein kinazların aktivasyonu hormon salgısının başlamasına neden olur. Peptit hormonların suda çözünür olması, hedef dokulara taşınmak üzere kolayca dolaşım sistemine geçmelerini sağlar.

Steroid Hormonlar Genellikle Kolesterolde Sentezlenir ve Depolanmaz. Steroid hormonların kimyasal yapısı kolesterole benzer ve çoğu durumda kolesterolde sentezlenirler. Lipitte çözünürler ve üç sikloheksil, bir siklopentil halkasından oluşurlar (Şekil 74-3).

Steroid sentezleyen endokrin hücrelerde genellikle çok az miktarda hormon depolanmakla birlikte, bir uyarı takiben, sitoplazma vakuollerinde depolanan büyük miktardaki kolesterol esteri, steroid sentezi için hızla mobilize olur. Bu hücrelerdeki kolesterolün çoğu plazmadan gelir; ancak hücrelerde de yeni (*de novo*) kolesterol sentezi gerçekleşir. Steroidler lipitte çözünürlüklerinin oldukça yüksek olması nedeniyle, yapılı yapılmaz kolayca hücre zarından difüzyonla interstisyel sıvıya, oradan da kana geçerler.

Amin Hormonlar Tirozinden Türetilirler. Tirozinden kaynaklanan iki grup hormonun, tiroid ve adrenal medulla hormonlarının her ikisi de, salgı hücrelerinin sitoplazmasındaki enzimlerin etkisiyle oluşur. Tiroid hormonları tiroid bezinde yapılı, depolanır ve aynı bezdeki büyük folliküllerde depolanan *tiroglobulin* proteininin makromoleküllerine katılır. Aminlerin tiroglobulinden ayrılması ve serbest hormonların kana geçmesiyle hormon salgısı gerçekleşmiş olur. Kana geçtikten sonra hormonların büyük kısmı plazma proteinleriyle, özellikle *tiroksin-bağlayan globulin* ile bağlanır. Bu proteinler hormonların hedef dokulara yavaş bir şekilde serbest bırakılmasını sağlar.

Tablo 74-1 Endokrin Bezler, Hormonlar, Hormonların İşlevi ve Yapısı

Bez/Doku	Hormonlar	Başlıca İşlevleri	Kimyasal Yapısı
Hipotalamus (Bölüm 75)	Tirotropin-serbestleştirici hormon (TRH)	TSH ve prolaktin salgılanmasını uyarır	Peptit
	Kortikotropin-serbestleştirici hormon (CRH)	ACTH'nın serbestleşmesine neden olur	Peptit
	Büyüme hormonu-serbestleştirici hormon (GHRH)	Büyüme hormonunun serbestleşmesine neden olur	Peptit
	Büyüme hormonu baskılayıcı hormon (GHIH) (somatostatin)	Büyüme hormonunun serbestleşmesini baskılar	Peptit
	Gonadotropin-serbestleştirici hormon (GnRH)	LH ve FSH'nın serbestleşmesine neden olur	
	Dopamin veya prolaktin inhibe edici faktör (PIF)	Prolaktinin serbestleşmesini baskılar	Amin
Ön Hipofiz (Bölüm 75)	Büyüme hormonu	Protein yapımını ve tüm hücre ve dokuların büyümesini uyarır	Peptit
	TSH	Tiroid hormonlarının yapımını ve salgılanmasını uyarır (tiroksin ve triiyodotironin)	Peptit
	ACTH	Adrenokortikal hormonların yapımını ve salgılanmasını uyarır (kortizol, androjenler ve aldosteron)	Peptit
	Prolaktin	Meme bezlerinin gelişmesini ve süt salgılamasını sağlar	Peptit
	FSH	Overlerde folliküllerin büyümesini, testislerde Sertoli hücrelerinde spermin olgunlaşmasını sağlar	Peptit
	LH	Testislerin Leydig hücrelerinde testosteron yapımını uyarır; overlerde ovulasyonu, korpus luteumun oluşumunu ve östrojen ve progesteron yapımını uyarır	Peptit
Arka hipofiz (Bölüm 75)	Antidiüretik hormon (ADH) (vazopresin olarak da adlandırılır)	Böbreklerde suyun geri emilimini artırır; vazokonstriksiyona neden olur; kan basıncını artırır	Peptit
	Oksitosin	Memelerden süt ejeksiyonunu ve uterusun kasılmasını uyarır	Peptit
Tiroid (Bölüm 76)	Tiroksin (T_4) ve triiyodotironin (T_3)	Hücrelerin çoğunda kimyasal reaksiyonları hızlandırarak vücutta metabolizma hızını artırır	Amin
	Kalsitonin	Kemiklerde kalsiyumun depolanmasını artırır ve hücre dışı sıvıda kalsiyum iyon düzeyini azaltır	Peptit
Adrenal Korteks (Bölüm 77)	Kortizol	Protein, karbonhidrat ve yağ metabolizmasının kontrolü ile ilgili birçok metabolik işlevi vardır; ayrıca antiinflamatuar etkilere sahiptir	Steroid
	Aldosteron	Böbreklerde sodyumun geri emilimini, potasyum ve hidrojen iyonu salgılanmasını artırır	Steroid
Adrenal Medulla (Bölüm 60)	Norepinefrin ve epinefrin	Sempatik uyarılma ile aynı etkileri gösterir.	Amin
Pankreas (Bölüm 78)	İnsülin (β hücreleri)	Çoğu vücut hücresine glikoz girişini sağlar ve bu yolla karbonhidrat metabolizmasını kontrol eder	Peptit

(Tablonun Devamı Arka Sayfadadır.)

Tablo 74-1 Endokrin Bezler, Hormonlar, Hormonların İşlevi ve Yapısı—Devamı.

Bez/Doku	Hormonlar	Başlıca İşlevleri	Kimyasal Yapısı
	Glukagon (α hücreleri)	Glikozun karaciğerde yapımını ve vücut sıvılarına serbestleşmesini artırır	Peptit
Paratiroid (Bölüm 79)	Paratiroid hormon (PTH)	Kalsiyumun bağırsaktan ve böbreklerden emilimini ve kemiklerden serbestlenmesini artırarak serum kalsiyum iyon düzeyini kontrol eder	Peptit
Testisler (Bölüm 80)	Testosteron	Erkek üreme sisteminin ve erkek ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişmesini sağlar	Steroid
Overler (Bölüm 81)	Östrojenler	Kadın üreme sisteminin, kadınlarda memelerin ve kadın ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişmesini sağlar	Steroid
	Progesteron	Uterus endometriyal bezlerinden "uterus sütü"nü salgılanmasını uyarır; memedeki salgı yapıcı oluşumların gelişmesini sağlar	Steroid
Plasenta (Bölüm 82)	İnsan koriyonik gonadotropini (HCG)	Korpus luteumun büyümesini ve korpus luteumdan östrojen ve progesteron salgılanmasını sağlar	Peptit
	İnsan somatomammotropini	Olasılıkla anne memesi ve bazı fetal dokuların gelişimine yardım eder	Peptit
	Östrojenler	Over kaynaklı östrojenlerin etkilerine bakınız	Steroid
	Progesteron	Over kaynaklı progesteronun etkilerine bakınız	Steroid
Böbrek (Bölüm 26)	Renin	Anjiyotensinojenin anjiyotensin I'e dönüşümünü katalizler (enzim gibi davranır)	Peptit
	1,25-Dihidroksikolekalsiferol	Kalsiyumun bağırsaklardan emilimini ve kemik mineralizasyonunu artırır	Steroid
	Eritropoietin	Eritrosit yapımını artırır	Peptit
Kalp (Bölüm 22)	Atrial natriüretik peptit (ANP)	Böbreklerden sodyumun atılmasını artırır; kan basıncını düşürür	Peptit
Mide (Bölüm 64)	Gastrin	Parietal hücrelerden HCl salgılanmasını uyarır	Peptit
İnce Bağırsak (Bölüm 64)	Sekretin	Pankreas asiner hücrelerinden bikarbonat ve suyun serbestleşmesini uyarır	Peptit
	Kolesistokinin (CCK)	Safra kesesinin kasılmasını ve pankreas enzimlerinin serbestleşmesini uyarır	Peptit
Adipositler (Bölüm 71)	Leptin	İştahı baskılar; termogenezi uyarır	Peptit

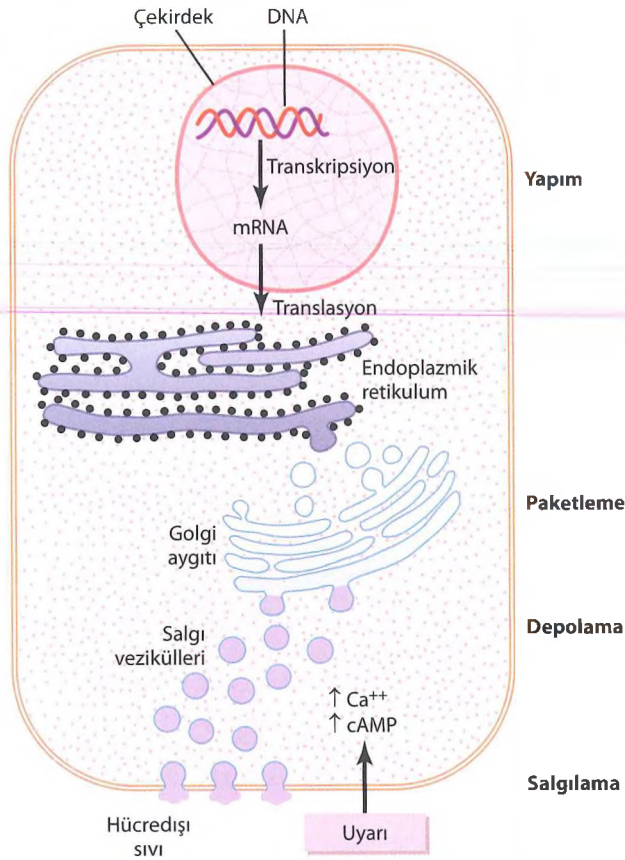
Epinefrin ve norepinefrin adrenal medullada yapılır; normalde adrenal medulladan epinefrin salgısı norepinefrinden dört kat daha fazladır. Katekolaminler önceden hazır veziküllere alınıp, salgılanıncaya kadar hücrede depolanır ve protein hormonlar gibi ekzositoz ile salgılanırlar. Dolaşıma girdikten sonra, plazmada serbest şekilde veya diğer maddelerle bağlı şekilde bulunurlar.

Hormonların Salgılanması, Taşınması ve Kandan Temizlenmesi

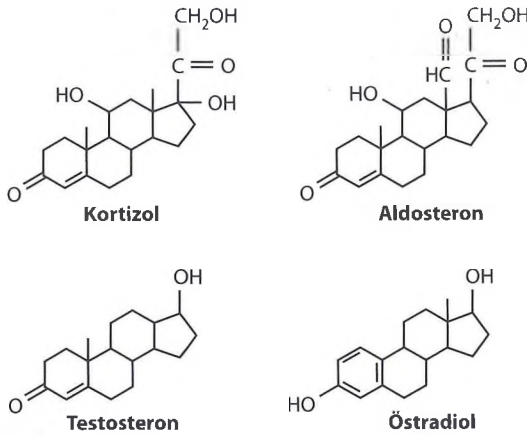
Uyarıyı Takiben Hormon Salgısının Başlaması ve Farklı Hormonların Etki Süreleri. Norepinefrin ve epinefrin gibi bazı hormonlar, bezin uyarılmasından sonra

birkaç saniye içerisinde salgılanır ve tüm etkilerini birkaç saniye ile dakikalar içerisinde gösterirler. Tiroksin veya büyüme hormonu gibi hormonların etkinliklerinin tam olarak görülmesi için aylar gerekebilir. Bu nedenle her hormonun etkisinin başlaması ve etki süresi kendine özgüdür; her biri özgül kontrol görevini yapmaya göre ayarlanmıştır.

Hormonların Kandaki Düzeyleri ve Salgılanma Hızları. Birçok metabolik ve endokrin işlevin kontrolü için gerekli hormonların miktarı inanılmaz derecede küçüktür. Kandaki düzeyleri her bir mililitre kanda 1 pikogram (bir gramın milyonda birinin milyonda biri) kadar küçük bir değerden en çok birkaç mikrograma (bir gramın milyonda birkaçı) kadar değişebilir. Aynı şekilde çeşitli hormonların salgılanma hızları da, genellikle günde



Şekil 74-2 Peptit hormonların sentezi ve salgılanması. Hormon salgısı için uyarı, daha çok hücre içi kalsiyum veya siklik adenozin monofosfat (cAMP) düzeyinin değişikliğidir.



Şekil 74-3 Çeşitli steroid hormonların kimyasal yapısı.

mikrogram ya da miligram olacak şekilde son derece düşüktür. Bu bölümde daha sonra, hedef dokuların bu kadar az miktardaki hormonun bile fizyolojik sistemler üzerinde kuvvetli bir kontrol oluşturmasını sağlayan çok özelleşmiş mekanizmalara sahip olduğunu göreceğiz.

Hormon Salgısının Kontrolünde Geribildirim

Negatif Geribildirim Hormon Sistemlerinin Aşırı Aktivitesini Önler. Pek çok hormonun plazma düzeyi

gün içinde çeşitli uyarılara bağlı olarak dalgalanmalar göstermekle birlikte, bugüne kadar çalışılan hormonların tümünün iyi bir şekilde kontrol edildiği görülmektedir. Çoğu koşulda bu kontrol, hormonun hedef doku üzerindeki aktivitesini uygun düzeyde tutacak *negatif geribildirim mekanizmaları* ile gerçekleşir. Uyarı, hormonun serbestleşmesine yol açtıktan sonra, hormonun etkisine bağlı olarak ortaya çıkan durum veya ürünler onun daha fazla salgılanmasını baskılama eğilimi gösterir. Diğer bir deyişle, hormon (veya ürünlerinden biri), hormonun aşırı salgılanmasını veya hedef dokudaki aşırı etkisini önleyen negatif geribildirim etkisine sahiptir.

Kontrol edilen değişken, genellikle hormonun kendi salgılanma hızı değil, hedef dokudaki aktivite derecesidir. Bu nedenle, ancak hedef dokunun aktivitesi uygun bir düzeye ulaştıktan sonra, endokrin beze hormonun salgılanmasını yavaşlatacak şiddette geribildirim gönderilir. Bu geribildirim her düzeyde, örneğin, hormon sentezindeki gen transkripsiyonu ve translasyon basamaklarında ve hormonun işlenmesi veya salgılanması ile ilgili basamaklarda gerçekleşebilir.

Hormon Artışı Pozitif Geribildirim ile Oluşabilir. Bazı ender koşullarda, hormonun biyolojik etkisinin daha fazla hormon salgısını uyardığı *pozitif geribildirim* de gerçekleşebilir. Ovulasyondan önce, östrojenin ön hipofizi uyarıcı etkisiyle *luteinleştirici hormon* (LH) salgısındaki artış buna bir örnektir. Salgılanan LH overlere etki ederek daha fazla östrojenin salgılanmasını uyarır. Bu da daha fazla LH salgılanmasına neden olur. Sonunda, LH belirli bir konsantrasyona ulaşır ve tipik negatif geribildirim kontrol sistemi harekete geçer.

Hormon Serbestlenmesinde Döngüsel Değişimler olur. Hormonların salgılanmasında, salgılanmayı kontrol eden negatif ve pozitif geribildirim mekanizmalarına eklenen ve belirli aralıklarla tekrarlanan değişimler görülür. Salgılanmadaki bu değişimler, mevsim değişiklikleri, gelişme ve yaşlanmanın farklı evreleri, diüurnal (günlük) döngü ve uyku gibi durumlardan etkilenir. Örneğin, büyüme hormonunun salgılanması uykunun erken evresinde belirgin şekilde artar; geç evrelerinde ise azalır. Pek çok durumda, bu döngüsel değişimler, hormonun salgılanmasını kontrol eden sinirsel yollardaki aktivitenin değişmesinden kaynaklanmaktadır.

Hormonların Kanda Taşınması

Suda çözünen hormonlar (peptitler ve katekolaminler) plazmada çözünür ve yapım yerinden hedef dokulara kadar taşınırlar. Dokuda, kapillerlerden difüzyonla interstisiyel sıvıya geçer; oradan da hedef hücrelere ulaşır.

Steroid ve tiroid hormonlar ise, kanda esas olarak plazma proteinlerine bağlanarak taşınır. Bu hormonların genellikle yüzde 10'undan daha az bir kısmı plazmada serbest olarak bulunur. Örneğin, kandaki tiroksinin yüzde 99'dan fazlası plazma proteinlerine bağlıdır. Ancak, pro-

teine bağlı hormonlar kapillerlerden kolaylıkla difüze olamaz ve hedef hücrelerine ulaşamaz. Bu nedenle, proteinlerden ayrılmadıkları sürece biyolojik olarak aktif değildirler.

Proteinlere bağlı bulunan nispeten büyük miktarlardaki hormonlar, dolaşımdan ayrılan veya hedef reseptörlerine bağlanan serbest hormonların plazma düzeylerini yenileyen depolar olarak görev yapar. Hormonların plazma proteinlerine bağlanması plazmadan temizlenmelerini de yavaşlatır.

Hormonların Kandan “Temizlenmesi”

Bir hormonun kandaki miktarını artıran veya azaltan iki faktör söz konusudur. Bunlardan ilki, hormonun kana salınma hızı, diğeri de hormonun kandan uzaklaştırılma hızıdır. Bu ikincisine *metabolik temizlenme (klirens) hızı* denir ve genellikle bir dakikada mililitre cinsinden hormondan arınan plazma miktarıyla ifade edilir. Hesaplamak için, (1) hormonun plazmadan kaybolma hızını (dakikadaki nanogram olarak) ve (2) plazmadaki hormon konsantrasyonunu (bir mililitre plazmada nanogram olarak) ölçmek gerekir. Daha sonra aşağıdaki formüle göre metabolik klirens hızı hesaplanır:

$$\text{Metabolik klirens hızı} = \frac{\text{Hormonun plazmadan kaybolma hızı}}{\text{Plazmadaki hormon konsantrasyonu}}$$

Bu ölçüm genellikle şu şekilde yapılır: Ölçülecek hormonun saflaştırılmış bir çözeltisi radyoaktif madde ile işaretlenir. Daha sonra radyoaktif hormon, plazmadaki radyoaktif konsantrasyon denge seviyesine ulaşınca kadar sabit bir hızla kana verilir. Bu durumda, radyoaktif hormonun plazmadan kaybolma hızı kana verilme hızına eşittir; böylece hormonun kandan kaybolma hızı belirlenmiş olur. Aynı zamanda, standart bir radyoaktif sayım yöntemi ile radyoaktif hormonun plazma düzeyi ölçülür ve yukarıdaki formül kullanılarak metabolik klirens hızı hesaplanır.

Hormonlar plazmadan birkaç yolla uzaklaştırılır. Bunların arasında (1) dokular tarafından metabolik olarak yıkılması, (2) dokulara bağlanması, (3) karaciğer tarafından safrayla uzaklaştırılması ve (4) böbrekler tarafından idrara atılması vardır. Bazı hormonların metabolik klirens hızının azalması, hormonun dolaşan vücut sıvılarında aşırı yüksek konsantrasyonda bulunmasına yol açar. Örneğin, karaciğer hastalığında birçok steroid hormon için bu durum geçerlidir; çünkü bu hormonlar esas olarak karaciğerde bağlı hale getirilip safrayla uzaklaştırılır.

Hormonların yıkımı bazen hedef hücrelerindeki enzimatik olaylarla gerçekleşir. Zardaki hormon-reseptör kompleksinin endositozunu takiben hormon hücrede metabolize edilirken reseptörleri genellikle tekrar hücre zarına döner.

Peptit hormonların çoğu ve katekolaminler suda çözünen hormonlardır ve kanda serbestçe dolaşırlar. Bunlar genellikle kandaki ve dokulardaki enzimlerle parçalanır ve böbrek ve karaciğer tarafından hızla vücuttan uzaklaştırılır. Bu nedenle, kanda çok az bir süre kalırlar. Örneğin, anjiyotensin II'nin kandaki yarı ömrü bir dakikadan daha kısadır.

Plazma proteinlerine bağlanan hormonlar kandan daha yavaş uzaklaştırılır ve birkaç saat, hatta günlerce dolaşımda kalırlar. Örneğin adrenal steroidlerin dolaşımdaki yarı ömürleri 20–100 dakika arasında değişirken, proteine bağlı tiroid hormonlarınıninki 1–6 gün kadar uzun olabilir.

Hormonların Etki Mekanizmaları

Hormon Reseptörleri ve Reseptörlerin Aktivasyonu

Bir hormonun etkisini gösterebilmesi için ilk basamak, hedef hücredeki özgül *reseptörlerine* bağlanmasıdır. Hormonlar için reseptörleri olmayan hücreler, hormonlara cevap vermezler. Bazı hormonların reseptörleri hedef hücrenin zarı üzerinde yer alırken, bazıları da sitoplazmada veya çekirdekte yer alır. Hormonun reseptörüne bağlanması, hücrede bir dizi zincirleme reaksiyonu başlatır ve zincirin her basamağındaki reaksiyon bir öncekinden daha kuvvetli olarak aktive edilir. Bu nedenle hormonun küçük bir miktarı bile güçlü bir etkiye yol açabilir.

Hormon reseptörleri büyük proteinlerdir ve uyarılacak her hücrenin genellikle 2.000 ila 100.000 adet reseptörü vardır. Ayrıca, her reseptör genellikle tek bir hormon için oldukça özgüdür ve bu da belli bir dokuyu etkileyecek hormon tipini belirler. Bir hormondan etkilenecek hedef doku, bu hormona özgül reseptörlere sahip olan dokudur.

Çeşitli tipte hormon reseptörleri için yerleşim yerleri genellikle şöyledir:

1. *Hücre zarında veya zarın yüzeyinde.* Zar reseptörleri daha çok protein, peptit hormonlar ve katekolaminlere özgüdür.
2. *Hücre sitoplazmasında.* Çeşitli steroid hormonlar için esas reseptörler çoğunlukla sitoplazmada bulunur.
3. *Hücre çekirdeğinde.* Tiroid hormonlarının reseptörleri çekirdekte bulunur. Bu reseptörlerin bir veya birden fazla kromozom ile doğrudan ilişkide olacak şekilde yerleştiği düşünülmektedir.

Hormon Reseptörlerinin Sayı ve Duyarlılığının Düzenlenmesi. Bir hedef hücredeki reseptörlerin sayısı sabit değildir; genellikle günden güne hatta dakikadan dakikaya bile değişir. İşlevleri sırasında reseptör proteinlerin kendisi sıklıkla etkisiz hale getirilir veya yok edilir; diğer zamanlarda ise ya tekrar etkinleştirilir veya hücrenin protein oluşturan mekanizmaları tarafından yenileri yapılır. Örneğin, hormon düzeyinin ve hedef hücredeki reseptörlerine bağlanmanın artması, bazen aktif reseptör sayısının azalmasına neden olur. Reseptörlerin bu *azalan-*

düzeyi (down-regulation); (1) bazı reseptör moleküllerinin inaktivasyonu, (2) hücre içindeki bazı protein sinyal moleküllerinin inaktivasyonu, (3) zardaki reseptörleriyle etkileşen hormonların reseptörlerinin, geçici olarak hücre içerisinde, hormonların hücre yüzeyindeki reseptörlerle etkileşme yerlerinden uzakta tutulması, (4) reseptörlerin hücre içine alındıktan sonra lizozomlar tarafından yıkılması veya (5) reseptör yapımının azalması sonucunda görülebilir. Her durumda aktif reseptör sayısının azalması, hedef dokunun hormona karşı duyarlılığını azaltır.

Bazı hormonlar, reseptörlerin ve hücre içi sinyal proteinlerinin *artan-düzeyine (up-regulation)* neden olur. Yani uyarıcı hormon, hedef hücrenin protein yapıcı mekanizması tarafından normalden fazla reseptör veya hücre içi sinyal molekülünün yapılmasını veya hormonla etkileşebilecek daha fazla reseptörün kullanıma hazır olmasını sağlar. Bu durumda hedef doku, hormonun uyarıcı etkilerine giderek daha duyarlı hale gelir.

Hormon Reseptörünün Uyarılmasını İzleyen Hücre içi Sinyal İletimi

Bir hormon neredeyse istisnasız olarak, öncelikle bir hormon-reseptör kompleksi oluşturarak hedef dokuyu etkiler. Bu olay, reseptörün işlevini değiştirir ve aktive olan reseptör, hormonun etkilerini başlatır. Bunu açıklamak için, bazı etkileşim örnekleri verelim:

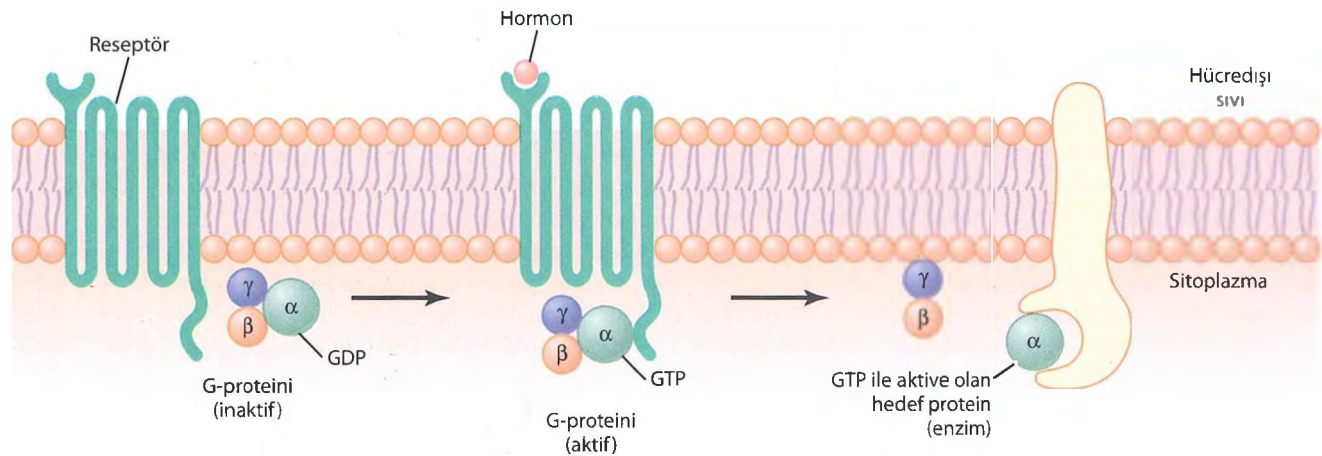
İyon Kanalı-Bağlantılı Reseptörler. Asetilkolin, norepinefrin gibi hemen hemen tüm nörotransmitter maddeler postsinaptik zardaki reseptörlere bağlanır. Bu da hemen daima reseptörün yapısında bir değişikliğe, genellikle bir veya birden çok iyon kanalının açılmasına veya kapanmasına neden olur. Bazı *iyon kanalı-bağlantılı reseptörler* sodyum iyonları, bazıları potasyum iyonları, diğerleri ise kalsiyum iyonları vb için kanalları açar veya kapatır. Bu iyonların kanallardan geçişindeki değişiklik sonuçta postsinaptik hücredeki etkileri oluşturur. Etkisini iyon kanal reseptörlerini aktive ederek gösteren birkaç hormona rağmen,

hormonların çoğu iyon kanallarını dolaylı olarak açar veya kapatır ve bunu aşağıda tartışıldığı gibi G proteini-bağlantılı veya enzim-bağlantılı reseptörlerle etkileşerek gerçekleştirir.

G Proteinine-Bağlı Hormon Reseptörleri. Hormonların birçoğu, *heterotrimerik GTP-bağlayan proteinler (G proteinleri)* olarak adlandırılan bir grup hücre zarı proteini ile kenetlenerek, hedef proteinlerin (enzimler veya iyon kanalları gibi) etkinliğini dolaylı şekilde düzenleyen reseptörleri aktive eder (Şekil 74-4). Bilinen 1000'den fazla G proteiniyle etkileşen reseptör vardır. Bu reseptörlerin hepsinin hücrenin zarını içe ve dışa doğru geçen yedi adet transmembran segment bulunur. Reseptörün sitoplazmaya doğru uzanan bazı parçaları (özellikle reseptörün sitoplazmik kuyruğu) G proteinleri ile etkileşir. G proteinleri trimeriktir (üç birimli); α , β ve γ alt birimlerinin oluşturduğu üç parçası vardır. Hormon, reseptörün hücre dışı parçasına bağlandığı zaman, reseptörde G proteinlerini aktive eden ve hücre içi sinyallerini başlatan yapısal bir değişiklik olur. Bu sinyaller; (1) zardaki iyon kanallarını açar veya kapatır veya (2) sitoplazmadaki enzimin aktivitesini değiştirir.

Trimerik G proteinleri, *guanozin nükleotidleri*'ne bağlanabilmeleri nedeniyle bu şekilde adlandırılır. İnaktif durumda α , β ve γ alt birimleri, α alt biriminde *guanozin difosfat (GDP)*'in bağlı olduğu bir kompleks oluşturur. Reseptör aktive edildiği zaman oluşan yapısal değişiklik, GDP-bağlı trimerik G proteininin reseptörün sitoplazmik ucuna bağlanmasına ve GDP'nin *guanozin trifosfat*'la (GTP) değişimine neden olur. Bu değişim de α alt biriminin trimerik kompleksten ayrılarak diğer hücre içi sinyal proteinlerine bağlanmasına neden olur. Daha sonra bu proteinler de, iyon kanallarının veya hücre işlevini etkileyen *adenil siklaz* veya *fosfolipaz C* gibi enzimlerin aktivitesini değiştirirler.

Hormon uzaklaştırıldığı ve α alt birimi GTP'ye değil GDP'ye bağlanıp inaktif olduğu zaman sinyal iletimi hızla sonlanır; α alt birimi tekrar β ve γ alt birimleriyle



Şekil 74-4 G proteini-ile eşleşen bir reseptörün aktivasyon mekanizması. Hormon, reseptörü etkinleştirince pasif durumdaki α , β ve γ G protein kompleksi reseptörle birleşir ve aktif hale gelir. Aktif G proteininde guanozin difosfatın (GDP) yerini guanozin trifosfat (GTP) almıştır. Bu değişim, G proteininde GTP'nin bağlı olduğu α alt biriminin, β ve γ alt birimlerinden ayrılmasına ve zara bağlı hedef proteinlerle (enzimler) etkileşmesine neden olur. Böylece hücre içi sinyal iletimi başlatılır.

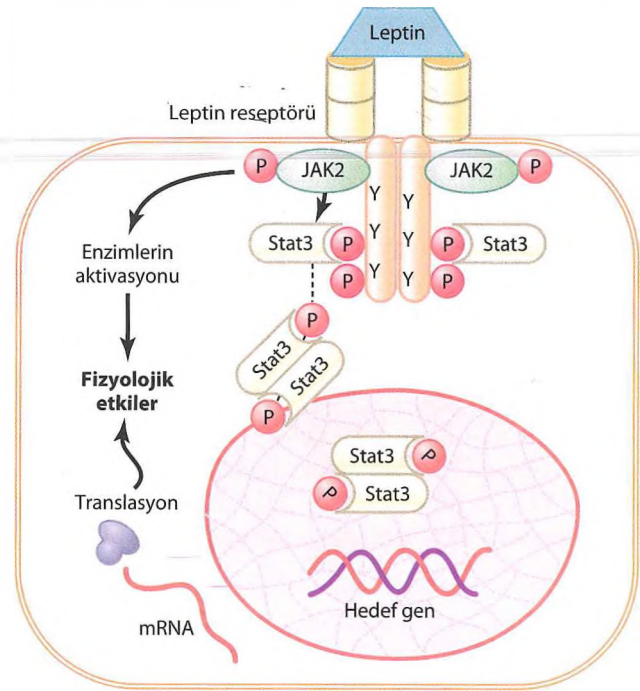
bağlanarak inaktif hale geçer ve zara bağlı trimerik G proteinini oluşturur.

Bazı hormonlar *inhibitör G proteinleri* (G_i proteinleri), diğerleri *stimülatör G proteinleri* (G_s proteinleri) ile etkileşir. Hormonun hücre içi enzim aktivitesini artırması veya azaltması, reseptörün inhibitör veya stimülatör G proteinleriyle etkileşmesine bağlıdır. Hücre zarındaki bu karmaşık G proteinleri sistemi, vücuttaki çeşitli hedef dokularda farklı hormonlara olası hücre cevaplarının çok geniş bir yelpazede gerçekleşmesini sağlar.

Enzime-Bağlı Hormon Reseptörleri. Bazı reseptörler aktive edildiği zaman doğrudan enzim gibi davranır veya aktive ettikleri enzimlerle yakından ilişkilidir. Bu *enzime-bağlı reseptörler*, G proteiniyle etkileşen ve zarı yedi kez geçen-transmembran reseptörlerden farklı olarak zarı yalnızca bir kez geçen proteinlerdir. Hormon bağlayan bölgeleri zarın dış yüzünde, katalitik veya enzim bağlayan bölgeleri zarın iç yüzündedir. Hormon, reseptörün hücre dışındaki parçası ile bağlanınca zarın iç kısmındaki bir enzim hemen aktive (veya nadiren inaktive) edilir. Enzime-bağlı reseptörlerin çoğunun kendisi enzim aktivitesine sahip olmasına rağmen, diğerleri hücredeki etkileşimi reseptörle yakın bağlantıdaki enzimlerle gerçekleştirir.

Enzime-bağlı reseptörlere örnek olarak *leptin reseptörü* gösterilebilir (Şekil 74-5). Leptin yağ hücrelerinden salgılanan ve birçok fizyolojik etkisi olan bir hormondur. Bölüm 71'de tartışıldığı gibi özellikle iştahın ve enerji dengesinin düzenlenmesindeki rolü önemlidir. Leptin reseptörü büyük *sitokin reseptörleri* ailesinin bir üyesidir. Bu reseptörlerin kendileri enzimatik aktivite göstermez ama ilgili enzimler aracılığıyla sinyal iletir. Sinyal ileti yollarından birinde *janus kinaz (JAK)* ailesinden bir *tirozin kinaz JAK2* aracılır. Leptin reseptörü bir dimer (iki parçalı) şeklindedir. Hücre-dışı parçasına leptinin bağlanması reseptörün yapısal değişikliğine, bu da hücre içinde bulunan ve reseptörle bağlantılı olan JAK2 moleküllerinin fosforilasyonu ve aktivasyonuna neden olur. Daha sonra aktif JAK2 molekülleri, leptin reseptörü-JAK2 kompleksindeki diğer tirozin amino asitlerini fosforile ederek hücre içi sinyal iletimine aracılık ederler. Hücre içi sinyaller, *sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü* (STAT) proteinlerin fosforilasyonu da kapsar. Bu da, leptinin hedef genlerinin transkripsiyonunu aktive ederek protein sentezini başlatır. JAK2'nin fosforilasyonu, *mitojenle aktive olan protein kinazlar* (MAPK) ve *fosfatidilinozitol 3-kinaz* (PI3K) gibi diğer hücre içi enzim yollarının aktivasyonuna da yol açar. Leptinin bazı etkileri bu hücre içi enzimlerin aktivasyonu sonucunda hızlı bir şekilde gerçekleşirken, diğer etkileri yeni protein sentezini gerektirir ve daha yavaş olarak gerçekleşir.

Hücre işlevinin hormonlar tarafından kontrolünde çok kullanılan diğer bir örnek, hormonun özgül bir transmembran reseptöre bağlanmasıdır. Bağlanma, reseptörün hücrenin içine uzanan ucunda aktif *adenil siklaz* enzimini oluşturur. Bu siklaz da siklik adenosin monofosfat (cAMP)'in oluşumunu katalizler. cAMP, daha sonra

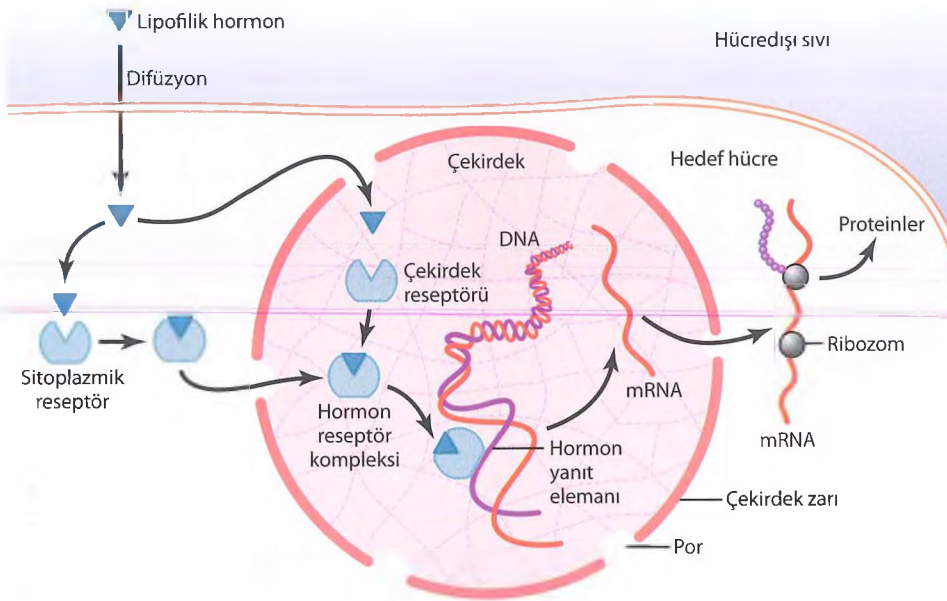


Şekil 74-5 Enzime-bağlı bir reseptör, leptin reseptörü. Bu reseptör bir homodimer (iki özdeş parça) yapısındadır. Leptin, reseptörün hücre dışındaki parçasına bağlanır ve hücre içinde reseptörle bağlantıda olan janus kinaz 2 (JAK2)'nin fosforilasyonu ve aktivasyonunu sağlar. Bu da sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü proteinlerinin (STAT) fosforilasyonuna neden olur. Daha sonra bu proteinler hedef genleri etkinleştirir ve protein yapımı gerçekleşir. JAK2'nin fosforilasyonu, leptinin daha hızlı bazı etkilerini düzenleyen diğer birçok enzim sistemini de aktive eder.

ayrıntılı olarak tartışılacağı gibi, hücre işlevlerini kontrol etmek üzere hücrenin içinde çok sayıda etki gösterir. cAMP *ikinci haberci* olarak adlandırılır; çünkü hormonun kendisi doğrudan hücre içi değişiklikleri başlatmaz; onun yerine cAMP ikinci haberci olarak görev yaparak bu etkileri gerçekleştirir.

Atriyal natriüretik peptid (ANP) gibi bazı peptid hormonlar için, cAMP'den biraz farklı olan *siklik guanozin monofosfat* (cGMP), ikinci haberci olarak benzer şekilde görev yapar.

Hücre içi Hormon Reseptörleri ve Genlerin Aktivasyonu. Özellikle adrenal ve gonad steroid hormonları, tiroid hormonları, retinoid hormonlar ve D vitamini olmak üzere, birçok hormon, hücre zarındaki reseptörlere değil, hücre içindeki protein reseptörlere bağlanır. Bu hormonlar yağda çözünbildiklerinden kolayca zarı geçerek sitoplazma veya çekirdekteki reseptörlerle etkileşir. Aktif hale gelen hormon-reseptör kompleksi de hücre çekirdeğinde *hormon yanıt elemanı* olarak adlandırılan özgül bir düzenleyici (promoter) DNA dizisiyle bağlanarak özgül genlerin transkripsiyonunu ve haberci RNA (mRNA) oluşumunu ya aktive eder ya da baskılar (Şekil 74-6). Bu nedenle, hormonun hücreye girmesinden dakikalar, saatler veya hatta günler sonra hücrede yeni proteinler yapılır



Şekil 74-6 Steroidler gibi lipofilik hormonların, hedef hücredeki hücre içi reseptörlerle etkileşme mekanizması. Hormon ile sitoplazma veya çekirdekteki reseptörlerin bağlanmasından sonra oluşan hormon-reseptör kompleksi, DNA'daki hormon yanıt elemanı (promoter) ile bağlanır. Bu da gen transkripsiyonunu, haberci RNA (mRNA) oluşumunu ve protein yapımını uyarır veya baskılar.

ve bunlar yeni ya da değişmiş hücresel işlevlerin düzenleyicileri olur.

Birçok farklı dokuda benzer hücre içi hormon reseptörleri bulunur; ancak reseptörlerin etkilediği genler dokular arasında farklılık gösterir. Hücre içindeki reseptör, bir genin cevabını ancak uygun gen düzenleyici proteinlerin kombinasyonu varsa kontrol edebilir ve bu düzenleyici proteinlerin birçoğu doku için özgüdür. Bu yüzden farklı dokuların bir hormona cevabı sadece reseptörlerin özgüllüğü ile belirlenmez; reseptörün kontrol ettiği genlerin ekspresyonu da etkilidir.

Hücre içi Hormon İşlevlerine Aracılık Eden İkinci Haberci Mekanizmalar

Daha önce hormonların hücredeki etkilerini gerçekleştiren yollarından birisinin, hücre zarında ikinci haberci olan cAMP'nin oluşumunu uyarmak olduğu belirtildi. Daha sonra cAMP de hormonun hücre içi etkilerine sebep olur. Bu durumda hormonun hücre üzerindeki tek doğrudan etkisi bir zar reseptörünü aktive etmesidir. Geri kalan etkileri, ikinci haberci gerçekleştirir.

cAMP, çeşitli hormonlar tarafından kullanılan tek ikinci haberci değildir. Özellikle önemli olan diğer ikisi, (1) kalsiyum iyonları ve bununla ilgili olan *kalmodulin* ve (2) zar fosfolipitlerinin yıkım ürünleridir.

Adenil Siklaz-cAMP İkinci Haberci Sistemi

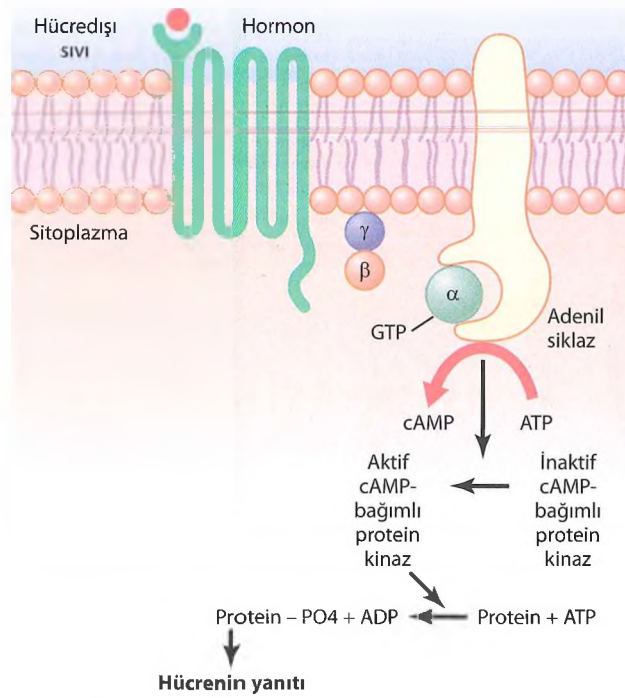
Tablo 74-2'de adenil siklaz-cAMP mekanizması ile hedef dokuları uyaran hormonlardan bazıları ve Şekil 74-4'de adenil siklaz-cAMP ikinci haberci sistemi görülmektedir. Bu hormonlar reseptörlerine bağlandıklarında reseptör bir *G proteini* ile etkileşir. Eğer *G proteini* adenil siklaz-

Table 74-2 Adenil siklaz-cAMP İkinci Haberci Sistemini Kullanan Bazı Hormonlar

Adrenokortikotropik hormon (ACTH)
Anjiyotensin II (epitel hücreleri)
Kalsitonin
Katekolaminler (β reseptörleri)
Kortikotropin-serbestleştirici hormon (CRH)
Folikül-uyarıcı hormon (FSH)
Glukagon
İnsan koryonik gonadotropini (HCG)
Luteinleştirici hormon (LH)
Paratiroid hormon (PTH)
Sekretin
Somatostatin
Tiroid-uyarıcı hormon (TSH)
Vazopresin (V_2 reseptörü, epitel hücreleri)

cAMP sistemini uyarırsa, stimülatör *G proteini* olduğunu belirtmek üzere *G_s proteini* adı verilir. *G_s proteini* ile zara bağlı bir enzim olan adenil siklaz uyarıldığında, küçük bir miktar sitoplazmik *adenozin trifosfat* (ATP)'in cAMP'ye dönüşümü katalizlenir. cAMP de, hücredeki özel proteinleri fosforile eden *cAMP-bağımlı protein kinaz*'ı aktive eder; böylece hücrenin hormona yanıtına neden olan biyokimyasal reaksiyonlar başlar.

Hücre içinde cAMP'nin oluşması, genellikle *bir dizi enzim*'i aktive eder. Yani, birinci enzim aktifleştğinde ikinci bir enzimi, o da üçüncüsünü aktive eder ve böylece devam eder. Bu mekanizmanın önemi, aktifleşmiş az sayıdaki adenil siklaz molekülünün zarda hemen bir sonraki enzimin çok sayıdaki molekülünü, onun da daha çok sayıda üçüncü enzim molekülünü aktifleştirmesi ve bu olayın devam etmesidir. Bu yolla, hücre yüzeyine etki



Şekil 74-7 Birçok hormonun hücre işlevleri üzerindeki kontrolünü gerçekleştirdiği siklik adenosin monofosfat (cAMP) mekanizması. ADP, adenosin difosfat; ATP, adenosin trifosfat.

eden çok az miktarda hormon bile tüm hücrede güçlü bir aktivasyon dizisini başlatabilir.

Eğer bir hormonun reseptörlerine bağlanması, inhibitör bir G proteiniyle (G proteini) etkileşmeye neden olursa adenil siklaz baskılanır; cAMP oluşumu azalır ve sonuçta hücrede baskılayıcı bir etkiye yol açar. Böylece bir hormon, reseptörünün stimülatör veya inhibitör G proteiniyle etkileşmesine göre cAMP miktarını ve hücredeki anahtar proteinlerin fosforilasyonunu azaltabilir veya artırabilir.

Her bir hedef hücrede cAMP'deki azalma veya artmaya bağlı olarak ortaya çıkan özgül etki, hücre içindeki olaylara bağlıdır. Örneğin, bazı hücrelerde bir tip enzim bulunurken, diğer hücrelerde başka enzimler bulunur. Bu nedenle, farklı hedef hücrelerde farklı işlevler ortaya çıkar. Bunlar, kas kasılmasına veya gevşemesine yol açan özgül hücre içi kimyasalların yapımının başlatılması, hücrede salgılanmanın başlatılması ve hücre geçirgenliğinin değiştirilmesi olabilir.

Sonuç olarak, bir tiroid hücresi cAMP ile uyarıldığında, metabolik hormonlar olan tiroksin ve triiyodotironin oluşurken, aynı cAMP adrenokortikal hücrede steroid hormonların salgılanmasını uyarır. cAMP'nin böbrek tübül epitel hücrelerindeki etkisi ise, bu hücrelerin suya geçirgenliğini artırmasıdır.

İkinci Haberci Sistemi Olarak Hücre Zarı Fosfolipitleri

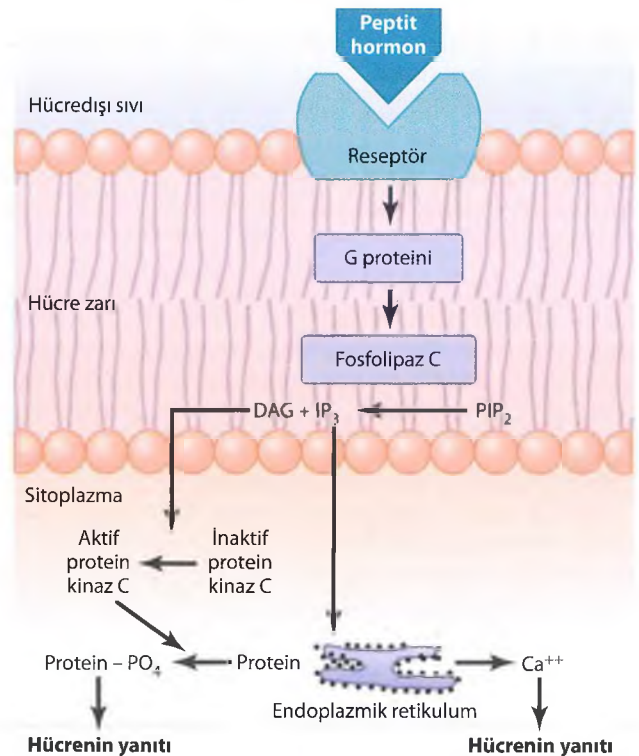
Bazı hormonlar, reseptörlerin iç uzantılarına bağlı olan *fosfolipaz C* enzimini harekete geçiren transmembran

Tablo 74-3 Fosfolipaz C İkinci Haberci Sistemini Kullanan Bazı Hormonlar

Anjiyotensin II (damar düz kası)
Katekolaminler (α reseptörleri)
Gonadotropin-serbestleştirici hormon (GnRH)
Büyüme hormonu-serbestleştirici hormon (GHRH)
Oksitosin
Tirotropin serbestleştirici hormon (TRH)
Vazopresin (V1 reseptörü, damar düz kası)

reseptörleri aktive ederler (Tablo 74-3). Bu enzim de hücre zarındaki bazı fosfolipitlerin özellikle *fosfatidilinozitol bifosfat* (PIP₂)'in iki ayrı ikinci haberci ürüne, *inozitol trifosfat* (IP₃) ve *diacylglycerol* (DAG)'e parçalanmasını katalizler. IP₃ mitokondri ve endoplazmik retikulumdan kalsiyum iyonlarını serbestletir ve kalsiyum iyonları da düz kas kasılması, hücrelerin salgı işlevinde değişiklikler gibi kendi ikinci haberci etkilerini başlatır.

Diğer lipit ikinci haberci DAG, *protein kinaz C* (PKC) enzimini aktive eder. PKC de hücre yanıtına yol açan çok sayıda proteinin fosforilasyonunu sağlar (Şekil 74-8). Bu etkilerin yanı sıra DAG'ın lipit bölümünü oluşturan ve *prostaglandinlerin* ve diğer bölgesel hormonların ön maddesi olan *araşidonik asit* de tüm vücuttaki dokularda çok sayıda etkiye yol açar.



Şekil 74-8 Bazı hormonların hücre işlevlerini kontrol etmek için kullandığı hücre zarındaki fosfolipit ikinci haberci sistemi. DAG, diacylglycerol; IP₃, inozitol trifosfat; PIP₂, fosfatidilinozitol bifosfat.

Kalsiyum-Kalmodulin İkinci Haberci Sistemi

Kalsiyum iyonlarının hücrelere girmesine cevap olarak diğer bir ikinci haberci sistem çalışmaya başlar. Kalsiyumun girişi, (1) zar potansiyelindeki kalsiyum kanallarını açan değişiklikler ile veya (2) zar reseptörleriyle etkileşerek kalsiyum kanallarını açan hormonlar tarafından başlatılabilir.

Kalsiyum iyonları hücreye girince *kalmodulin* adı verilen bir proteine bağlanır. Bu proteinin dört kalsiyum bağlayan bölgesi vardır. Bu bölgelerin üç veya dört kadarı kalsiyum ile bağlandığında, kalmodulin yapısını değiştirir ve hücrenin içinde protein kinazların aktivasyonu veya baskılanması dahil birçok etkiye neden olur. Kalmoduline-bağımlı protein kinazların aktivasyonu, fosforilasyon ile hücrenin hormona yanıtını belirleyen proteinleri aktive veya inhibe eder. Örneğin, kalmodulinin özgül işlevlerinden biri *miyozin hafif zincir kinazı* aktive etmesidir; bu enzim de miyozine doğrudan etki ederek düz kasın kasılmasına neden olur.

Çoğu vücut hücrelerinde normal kalsiyum iyon konsantrasyonu yaklaşık 10^{-7} - 10^{-8} mol/litredir. Bu konsantrasyon kalmodulin sistemini aktive etmeye yeterli değildir. Fakat kalsiyum iyon konsantrasyonu 10^{-5} ila 10^{-6} mol/litre kadar artınca, kalmodulinin hücre içi etkilerinin hepsini oluşturmaya yetecek kadar bağlanma oluşur. Kalsiyum iyonu düzeyindeki bu değişim, iskelet kasında troponin C'nin aktivasyonu için gerekli olan ve dolayısıyla Bölüm 7'de açıklandığı gibi iskelet kasının kasılmasına yol açan değişimle neredeyse aynıdır. Troponin C'nin hem işlevi hem de protein yapısı bakımından kalmodulinle benzerlik göstermesi ilginçtir.

Temel Olarak Hücrenin Genetik Mekanizmasına Etki Eden Hormonlar

Steroid Hormonlar Protein Yapımını Artırır

Hormonların, özellikle adrenal korteks, overler ve testisten salgılanan steroid hormonların bir diğer etki mekanizması hedef hücrelerde protein sentezine neden olmaktır. Bu proteinler de, hücrelerin diğer işlevlerini sağlayan enzim, taşıyıcı veya yapısal protein olarak görev yaparlar.

Steroid işlevinde yer alan olaylar dizisi aşağıdaki gibidir:

1. Steroid hormon, hücre zarını difüzyonla geçerek sitoplazmaya girer ve orada *özgül bir reseptör protein* ile bağlanır.
2. Reseptör protein-hormon kompleksi çekirdeğe difüzyonla girer veya taşınır.
3. Daha sonra bu kompleks kromozomlardaki DNA iplikçiklerinin özgül noktalarına bağlanır ve haberci RNA'nın yapımı için gerekli özgül genlerin transkripsiyonu aktive edilir.
4. Haberci RNA difüzyonla sitoplazmaya geçer ve ribozomlarda yeni proteinlerin oluşumu için translasyon işlemini başlatır.

Örnek olarak, adrenal korteksten salgılanan hormonlardan biri olan *aldosteron*, *mineralokortikoid reseptör*

olarak adlandırılan özgül reseptör proteininin bulunduğu böbrek tübül hücrelerinin sitoplazmasına girer. Böylece bu hücrelerde yukarıda tanımlanan olaylar dizisi gerçekleşir. Hormonun girişinden yaklaşık 45 dakika sonra böbrek tübül hücrelerinde, sodyumun geri emilimini ve potasyumun salgılanmasını sağlayan proteinler görülmeye başlar. Böylece steroid hormonların tam etkisinin başlaması için en az 45 dakika olmak üzere, birkaç saat hatta günlerce sürebilen bir gecikme süresi gerekir. Bu etki şekli, vazopressin ve norepinefrin gibi peptit ve amino asit kökenli hormonların hemen anında gelişen etkilerinden çok farklıdır.

Tiroid Hormonları Hücre Çekirdeğinde Gen Transkripsiyonunu Artırır

Tiroid hormonları *tiroksin* ve *triiodotironin*, çekirdekteki belirli genlerin transkripsiyonunu artırır. Bunun için hormonlar önce doğrudan çekirdekteki reseptör proteinlere bağlanır. Bu reseptörler kromozom kompleksinde yerleşik *aktif transkripsiyon faktörleri*dir ve Bölüm 3'de açıklandığı gibi gen düzenleyicilerin (promoter) işlevini kontrol ederler.

Tiroid hormonunun çekirdekteki işlevinin iki önemli özelliği aşağıdaki gibidir:

1. Olasılıkla 100 veya daha fazla değişik tipte hücre içi proteinin yapımı için genetik mekanizmayı aktive ederler. Bu proteinlerin birçoğu hemen hemen tüm vücut hücrelerinde hücre içi metabolik aktivitenin artışı sağlayan enzimlerdir.
2. Tiroid hormonları, bir kez çekirdekteki reseptörlerine bağlanınca, günlerce veya haftalarca bile kontrol işlevlerini sürdürebilir.

Kandaki Hormon Düzeylerinin Ölçülmesi

Hormonların çoğu, kanda son derece az miktarlarda bulunur; hatta bazıları mililitrede miligramın milyarda biri (1 pikogram) kadar düşük konsantrasyondadır. Bu nedenle sık kullanılan kimyasal yöntemlerle ölçmek olanaksızdır. Fakat yaklaşık 45 sene önce, hormonların, öncüllerinin ve metabolik son ürünlerinin ölçümünde devrim yaratan çok duyarlı bir yöntem geliştirilmiştir. Bu da *radioimmün ölçüm* yöntemidir.

Radyoimmün Ölçüm

Radyoimmün ölçüm yöntemi aşağıdaki gibi gerçekleştirilir. İlk olarak, ölçülecek hormona karşı çok özgül olan bir antikor geliştirilir.

İkinci olarak, bu antikoru ufak bir miktar; (1) ölçülecek hormonu içeren hayvanın vücut sıvısından bir miktar ile ve (2) aynı anda uygun miktarlarda radyoaktif izotop ile işaretlenmiş saflaştırılmış standart hormonla karıştırılır. Yalnız burada özel bir koşul yerine getirilmelidir: hem radyoaktif maddeyle işaretli hormonun hem de sıvının içinde, ölçülecek hormonun her ikisinin de tamamen

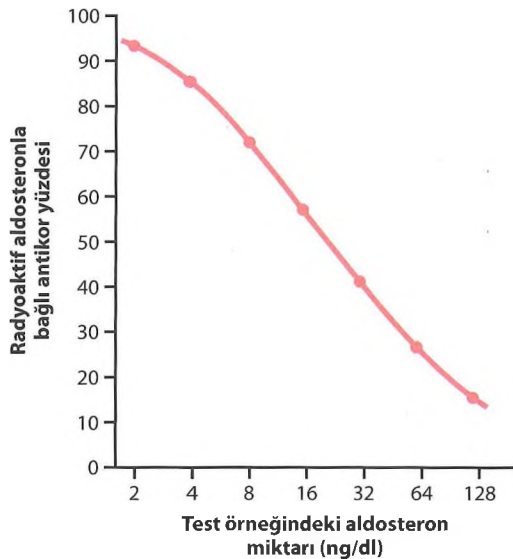
bağlanabileceğinden daha az miktarda antikor olmalıdır. Böylece, ölçüm sıvısındaki doğal hormonla, radyoaktif standart hormon antikorun *bağlanma bölgeleri için yarışır*. Bu yarışmada, doğal ve radyoaktif hormonun bağlanan miktarı, hormonun analiz sıvısındaki konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

Üçüncü olarak, bağlanma denge durumuna geldikten sonra, antikor-hormon kompleksi sıvının geri kalan kısmından ayrılır ve bu komplekste bağlı olan radyoaktif hormonun miktarı radyoaktif sayım yöntemleri ile ölçülür. Antikorla bağlanan radyoaktif hormon miktarı fazla ise, radyoaktif hormonla yarışacak ancak çok az miktarda doğal hormonun olduğu ve dolayısıyla doğal hormonun ölçüm sıvısında da az miktarda bulunduğu anlaşılır. Bunun tersine, eğer çok az miktarda radyoaktif hormon bağlanmışsa, bağlanma bölgeleri için yarışabilecek çok büyük miktarda doğal hormonun olduğu anlaşılır.

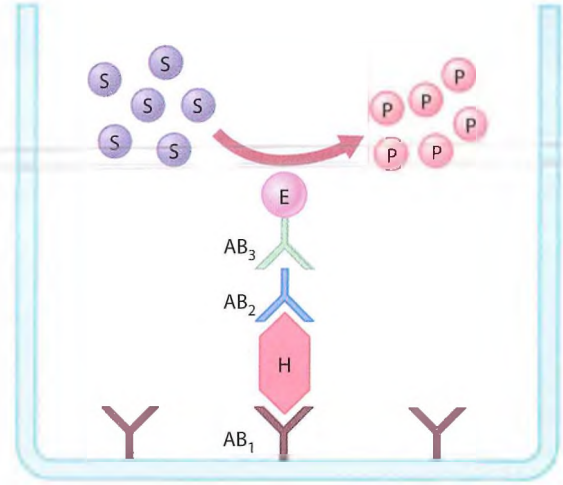
Dördüncü olarak, ölçümü daha nicel duruma getirmek için, radyoimmün ölçüm işlemi, çeşitli konsantrasyonlarda işaretli olmayan “standart” hormon çözeltileriyle tekrarlanır. Bundan sonra Şekil 74-9’da görüldüğü gibi, bir “standart eğri” çizilir. “Bilinmeyen”in ölçüm işleminden kaydedilen radyoaktif sayım, standart eğri ile karşılaştırılarak, ölçüm sıvısındaki hormonun “bilinmeyen” konsantrasyonu yüzde 10-15 lik bir hata ile bulunabilir. Bu yöntemle hormonun, bir gramın milyarda ve hatta trilyonda biri kadar ufak bir miktarı bile saptanabilir.

Enzime-Bağlı İmmünosorbent Ölçüm (ELISA)

Hormonlar da dahil olmak üzere herhangi bir proteinin ölçümünde enzim-bağlı immünosorbent ölçümü (ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay) kullanılır. Bu test, basit enzim ölçümlerinin duyarlılığıyla antikorların özgüllüğünü birleştirir. Şekil 74-10, bu yöntemin temel eleman-



Şekil 74-9 Aldosteronun radyoimmün ölçümü için “standart eğri”. (Dr. Manis Smith’in izniyle)



Şekil 74-10 Bir hormonun (H) miktarını ölçmek için kullanılan enzime-bağlı immünosorbent ölçümünün temel prensipleri. AB₁ ve AB₂, hormonu farklı bağlanma bölgelerinden tanıyan antikorlardır; AB₃ ise AB₂'yi tanıır. E, AB₃'e bağlı bir enzimdir; substrat (S)'dan renkli floresan ürünün (P) oluşumunu katalizler. Ürünün miktarı optik yöntemler kullanılarak ölçülür ve eğer kuvvette fazla antikor varsa ürünün miktarı kuvvetteki hormonun miktarıyla orantılıdır.

larını göstermektedir. Yöntemde çoğunlukla 96 küçük kuvvet içeren plastik plakalar kullanılır. Her kuvvet ölçülecek hormona özgül bir antikorla (AB₁) kaplıdır. Kuvetlere örnek veya standart konduktan sonra hormona özgül fakat hormonun farklı bir bölgesine bağlanan ikinci bir antikor (AB₂) eklenir. Eklenen üçüncü antikor (AB₃) ise AB₂'yi tanıyan bir antikordur ve uygun substratı kalometrik veya floresan optik yöntemlerle kolayca belirlenebilecek bir ürüne çevirebilen bir enzimle kenetlenmiştir.

Her enzim molekülü, binlerce ürün molekülünün oluşumunu katalizlediğinden çok küçük miktardaki hormon molekülleri bile belirlenebilir. Yarışmalı radyoimmün ölçüm yöntemlerine göre ELISA yöntemleri çok fazla antikor kullandığından antikor-hormon komplekslerinde tüm hormon molekülleri tutulmaktadır. Böylece örnekte veya standartta bulunan hormon miktarı oluşan ürün miktarıyla orantılıdır.

ELISA yöntemi klinik laboratuvarlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Çünkü; (1) bu yöntemde radyoaktif izotoplar kullanılmaz, (2) ölçümün çoğu 96 kuvvetli plakalar kullanılarak otomatikleştirilebilir ve (3) hormon düzeyini belirlemede düşük maliyetli ve hassas bir yöntem olduğu kanıtlanmıştır.

Kaynaklar

- Alberts B, Johnson A; Lewis J, et al: *Molecular Biology of the Cell*, ed 5, New York, 2008, Garland Science.
- Antunes-Rodrigues J, de Castro M, Elias LL, et al: Neuroendocrine control of body fluid metabolism, *Physiol Rev* 84:169, 2004.
- Aranda A, Pascual A: Nuclear hormone receptors and gene expression, *Physiol Rev* 81:1269, 2001.
- Bezradica JS, Medzhitov R: Integration of cytokine and heterologous receptor signaling pathways, *Nat Immunol* 10:333, 2009.
- Dayan CM, Panicker V: Novel insights into thyroid hormones from the study of common genetic variation, *Nat Rev Endocrinol* 5:211, 2009.

- Funder JW: Reconsidering the roles of the mineralocorticoid receptor, *Hypertension* 53:286, 2009.
- Gao Q, Horvath TL: Cross-talk between estrogen and leptin signaling in the hypothalamus, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 294:E817, 2008.
- Heldring N, Pike A, Andersson S, et al: Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets? *Physiol Rev* 87:905, 2007.
- Kuhn M: Structure, regulation, and function of mammalian membrane guanylyl cyclase receptors, with a focus on guanylyl cyclase-A, *Circ Res* 93:700, 2003.
- Mogi M, Iwai M, Horiuchi M: Emerging concepts of regulation of angiotensin II receptors: new players and targets for traditional receptors, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:2532, 2007.
- Morris AJ, Malbon CC: Physiological regulation of G protein-linked signaling, *Physiol Rev* 79:1373, 1999.
- Pires-daSilva A, Sommer RJ: The evolution of signaling pathways in animal development, *Nat Rev Genet* 4:39, 2003.
- Psarra AM, Sekeris CE: Glucocorticoid receptors and other nuclear transcription factors in mitochondria and possible functions, *Biochim Biophys Acta* 1787:431, 2009.
- Spat A, Hunyady L: Control of aldosterone secretion: a model for convergence in cellular signaling pathways, *Physiol Rev* 84:489, 2004.
- Tasken K, Aandahl EM: Localized effects of cAMP mediated by distinct routes of protein kinase A, *Physiol Rev* 84:137, 2004.
- Wettschureck N, Offermanns S: Mammalian G proteins and their cell type specific functions, *Physiol Rev* 85:1159, 2005.
- Yang J, Young MJ: The mineralocorticoid receptor and its coregulators, *J Mol Endocrinol* 43:53, 2009.
- Yen PM: Physiological and molecular basis of thyroid hormone action, *Physiol Rev* 81:1097, 2001.

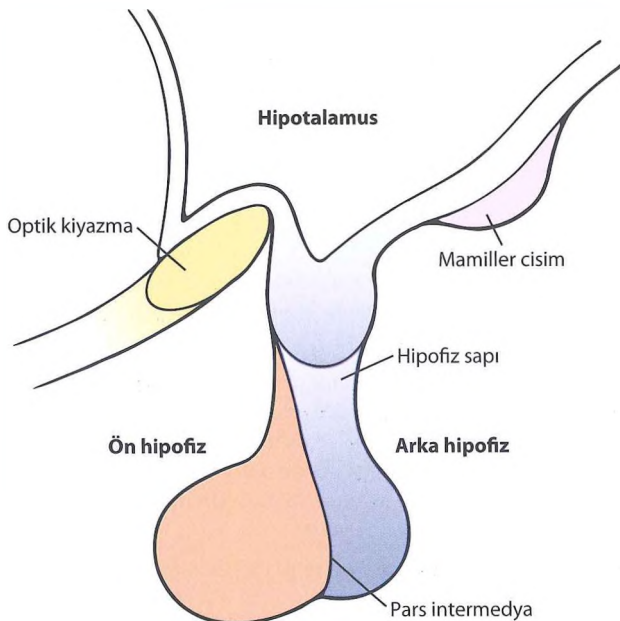
Hipofiz Hormonları ve Hipotalamus Tarafından Kontrolleri



Hipofiz Bezi ve Hipotalamus İlişkisi

Hipofiz Bezinin İki Farklı Bölümü Vardır- Ön ve

Arka Lob. *Hipofiz bezi* olarak da isimlendirilen *pitüiter bez* beyin tabanında bulunan kemik yapının içindeki *sella turcica* olarak isimlendirilen bir kovuğa yerleşmiş ve *hipofiz sapı* ile hipotalamusa bağlanmış (Şekil 75-1) yaklaşık 1 cm çapında ve 0,5-1 gram ağırlığında küçük bir bezdir. Fizyolojik olarak hipofiz bezi iki farklı bölüme ayrılabilir: *adenohipofiz* olarak da isimlendirilen *ön hipofiz* ve *nörohipofiz* olarak da bilinen *arka hipofiz*. Bu iki bölümün arasında nispeten damarsız bir bölge olan *pars intermedya* vardır. Bu kısım insanlarda az gelişmiştir; ancak daha aşağı gruplarda bulunan bazı hayvanlarda çok daha geniş ve işlevseldir.

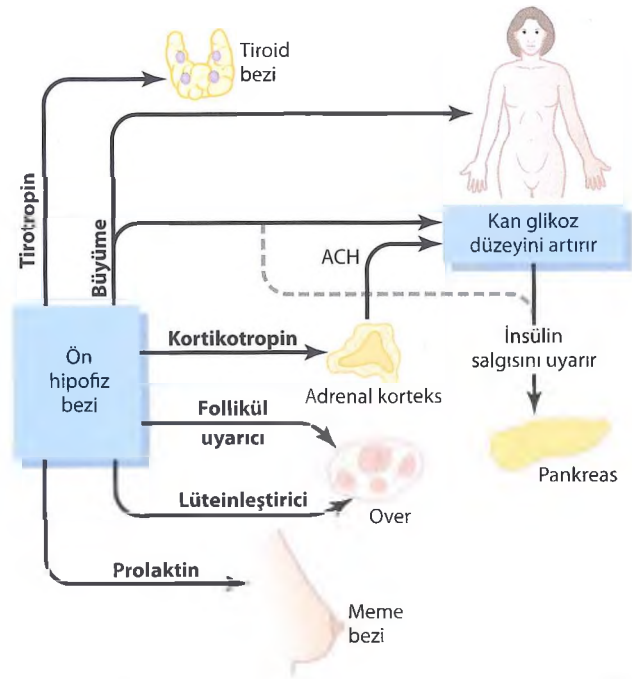


Şekil 75-1 Hipofiz bezi.

Embriyolojik olarak hipofizin iki bölümü farklı kaynaklardan gelişir. Ön hipofiz farinks epitelinin embriyolojik bir çöküntüsü olan *Rathke kesesinden* ve arka hipofiz hipotalamusun bir çıkıntısı olarak nöral dokudan köken alır. Ön hipofizin farinks epitelinden köken alması hücrelerinin epitele benzeyen yapısını açıklarken, arka hipofizin sinir dokusundan kaynaklanması bu bezde çok sayıda bulunan glia türündeki hücreleri açıklar.

Ön hipofizden altı adet önemli peptit yapıda hormon ve daha az öneme sahip birkaç hormon, *arka hipofizden* ise iki adet önemli peptit yapıda hormon salgılanır. Ön hipofiz hormonları Şekil 75-2'de gösterildiği gibi tüm vücutta metabolik işlevlerin kontrolünde önemli rol oynarlar.

- *Büyüme hormonu* protein yapımını, hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını etkileyerek tüm vücutta büyümeyi artırır.



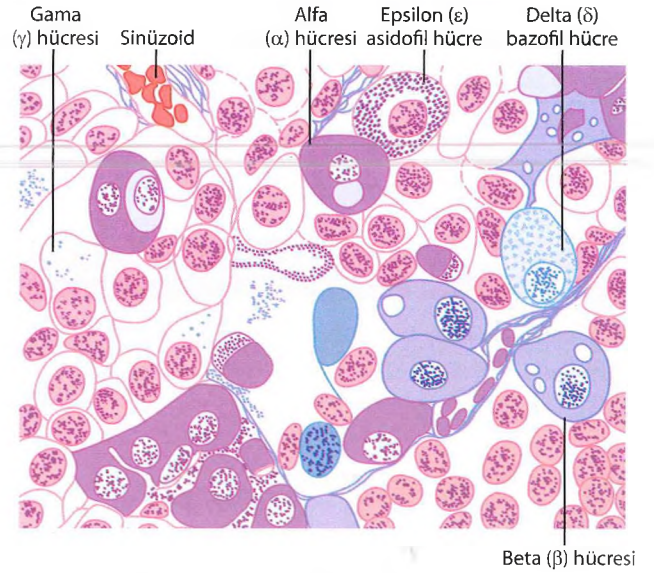
Şekil 75-2 Ön hipofiz hormonlarının metabolik işlevleri. ACH, adrenal kortikosteroid hormonları.

- *Adrenokortikotropin (kortikotropin)* glikoz, protein ve yağ metabolizmasını etkileyen bazı adrenal korteks hormonlarının salgılanmasını kontrol eder.
- *Tiroid uyarıcı hormon (tirotropin)* tiroid bezinin triiyodotironin ve tiroksin salgılama hızını kontrol eder. Bu hormonlar vücuttaki hücreyi kimyasal tepkimelerin çoğunun hızını düzenler.
- *Prolaktin* meme bezlerinin gelişimini ve süt üretimini sağlar.
- İki farklı gonadotropik hormon, *follikül uyarıcı hormon* ve *luteinleştirici hormon*, over ve testislerin büyümelerinin yanı sıra, bu dokuların hormon ve üreme işlevlerini de kontrol eder.

Arka hipofizden salgılanan iki hormonun farklı görevleri vardır.

- *Antidiüretik hormon (vazopresin* olarak da isimlendirilir) idrarla su atılma hızını kontrol ederek vücut sıvılarındaki su konsantrasyonunun düzenlenmesine yardım eder.
- *Oksitosin* bebeğin emmesi sırasında sütün meme bezlerinden meme başına hızla iletilmesine ve gebeliğin sonunda bebeğin doğumuna yardım eder.

Ön Hipofiz Bezi Hormon Sentezleyen ve Salgılayan Çok Sayıda Farklı Hücre Tipleri İçerir. Ön hipofizde yapılan başlıca her hormon için genellikle bir hücre tipi vardır. Farklı hormonlara bağlanan yüksek afiniteli antikörlara tutturulmuş özel boyalarla en az beş hücre tipi ayırt edilebilir (Şekil 75-3). Tablo 75-1'de bu hücre tip-



Şekil 75-3 Ön hipofiz bezinin hücresel yapısı. (Guyton; Physiology of the Human Body. 6th Ed. Philadelphia, Saunders College Publishing, 1984'ten yeniden çizilmiştir.)

leri, ürettikleri hormonlar ve fizyolojik etkileri özet olarak verilmektedir. Bu beş hücre tipi;

1. *Somatotropolar*—insan büyüme hormonu (hGH)
2. *Kortikotropolar*—adrenokortikotropik hormon (ACTH)
3. *Tirotropolar*—tiroid-uyarıcı hormon (TSH)
4. *Gonadotropolar*—Gonadotropik hormonlar; luteinleştirici hormon (LH) ve follikül-uyarıcı hormon (FSH)
5. *Laktotropolar*—prolaktin (PRL)

Tablo 75-1 Ön Hipofiz Bezinin Hücreleri ve Hormonları ile Bu Hormonların Fizyolojik İşlevleri

Hücre	Hormon	Kimyasal Yapı	Fizyolojik Etki
Somatotropolar	Büyüme hormonu (GH; somatotropin)	191 amino asit uzunluğunda tek zincir	Vücut büyümesini uyarır; IGF-1 salgılanmasını ve lipolizi uyarır; insülinin karbonhidrat ve yağ metabolizması üzerine etkisini baskılar
Kortikotropolar	Adrenokortikotropik hormon (ACTH; kortikotropin)	39 amino asit uzunluğunda tek zincir	Adrenal kortekste glikokortikoid ve androjen hormonların yapımını uyarır; korteksin zona fasikülata ve zona retikülaris bölümlerinin boyutlarını korur
Tirotropolar	Tiroid-uyarıcı hormon (TSH; tirotropin)	İki alt birimden oluşan glikoprotein: α (89 amino asit) ve β (112 amino asit)	Tiroid folliküler hücrelerinde tiroid hormonunun yapımını uyarır; folliküler hücrelerin boyutlarını korur
Gonadotropolar	Follikül-uyarıcı hormon (FSH)	İki alt birimden oluşan glikoprotein α (89 amino asit) ve β (112 amino asit)	Over folliküllerinin gelişimini uyarır; testislerde spermatogenezi düzenler.
	Luteinleştirici Hormon (LH)	İki alt birimli glikoprotein: α (89 amino asit) ve β (115 amino asit)	Ovulasyona ve overlerde korpus luteum oluşmasına neden olur; overin östrojen ve progesteron, testislerin testosteron üretimini uyarır
Laktotropolar Mamotropolar	Prolaktin (PRL)	198 amino asit uzunluğunda tek zincir	Süt yapımı ve salgılanmasını uyarır

IGF, insülin benzeri büyüme faktörü.

Ön hipofizde bulunan hücrelerin yaklaşık yüzde 30 ila 40'ı büyüme hormonu salgılayan somatotroplar, yüzde 20 kadarı ACTH salgılayan kortikotroplardır. Diğer hücre tiplerinin her biri toplam hücrelerin sadece yüzde 3 ila 5'ini oluşturmalarına karşın tiroid işlevini, cinsel işlevleri ve memelerden süt salgılanmasını kontrol eden güçlü hormonlar salgırlarlar.

Somatotroplar, asit boyalarla güçlü şekilde boyandıkları için *asidofil* olarak isimlendirilir. Bu nedenle çok miktarda büyüme hormonu salgılayan hipofiz tümörleri *asidofilik tümörler* olarak adlandırılır.

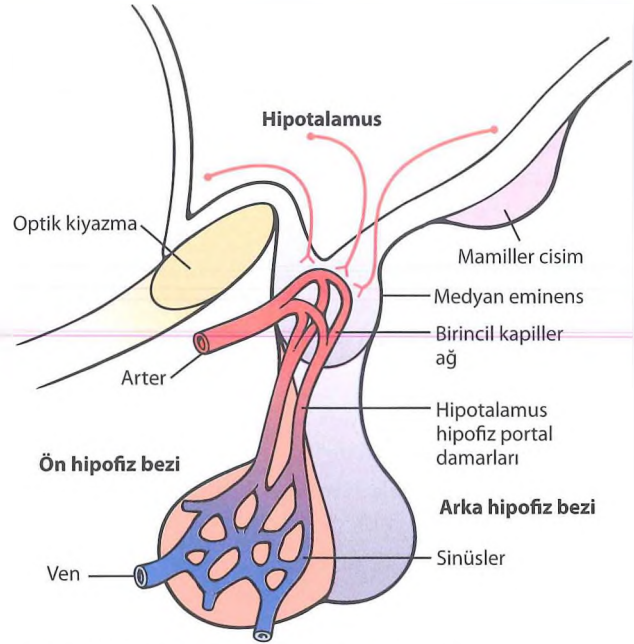
Arka Hipofiz Hormonları Hipotalamustaki Hücre Gövdelerinde Sentezlenir. Arka hipofiz hormonlarını salgılayan hücrelerin gövdeleri hipofiz bezinde yerleşim göstermezler. *Magnoselüler nöronlar* olarak isimlendirilen bu büyük nöronlar hipotalamusun *supraoptik* ve *paraventriküler çekirdeklerinde* yerleşmiştir. Hormonlar, hipotalamustan arka hipofize uzanan nöronların sinir liflerinin aksoplazmasında taşınır. Bu konu, bu bölümün ilerleyen kısımlarında ayrıntılarıyla tartışılacaktır.

Hipotalamus Hipofiz Salgısını Kontrol Eder

Hipofiz salgılarının hemen hemen tamamı hipotalamustan kaynaklanan hormon aracılı veya sinirsel iletimler ile kontrol edilir. Gerçekten de, hipofiz hipotalamusun altındaki normal yerleşiminden alınıp, vücudun başka bir bölgesine nakledilirse, çeşitli hipofiz hormonlarının (prolaktin dışında) salgılanma hızları çok düşer.

Arka hipofiz salgısı, hipotalamustan kaynaklanan ve arka hipofizde sonlanan sinirsel uyarılar ile kontrol edilir. Buna karşın, ön hipofiz salgısı hipotalamustan salgılanan ve Şekil 75-4'de gösterildiği gibi *hipotalamus-hipofiz portal damarları* denilen ince kan damarları ile hipofize iletilen *hipotalamusun serbestletici* ve *hipotalamusun baskılayıcı hormonları* (ya da *faktörleri*) ile kontrol edilir. Bu serbestleştirici ve baskılayıcı hormonlar ön hipofizdeki bez hücreleri üzerinde etki göstererek, salgılarını kontrol eder. Bu kontrol sistemi, bu bölümün sonraki kısmında tartışılmıştır.

Hipotalamus, sinir sisteminde pek çok kaynaktan sinyal alır. Böylece, bir kişi ağrıyla karşılaştığında, ağrı sinyalinin bir kısmı hipotalamusa iletilir. Benzer şekilde, güçlü baskılayıcı veya heyecan verici düşünceleri olan bir kişide sinyalin bir kısmı hipotalamusa iletilir. Hoşa giden ya da gitmeyen koku uyarıları, doğrudan ya da amigdala çekirdekleri üzerinden hipotalamusa çok güçlü sinyal bileşenleri iletir. Hatta kandaki besinlerin, elektrolitlerin, su ve çeşitli hormonların konsantrasyonları hipotalamusun farklı bölümlerini uyarır ya da baskılar. Bu nedenle, hipotalamus vücudun iç denge ve iyilik durumunu sağlamaya yönelik bilginin toplanma merkezidir ve bu bilginin büyük bölümü pek çok önemli hipofiz hormonunun salgısını kontrol etmek için kullanılır.



Şekil 75-4 Hipotalamus-hipofiz portal sistemi.

Ön Hipofiz Bezinin Hipotalamus-Hipofiz Portal Kan Damarları

Ön hipofiz, bez hücrelerinin arasındaki yaygın sinüzoidal kılcal damarları ile damar yapısı yönünden çok zengin bir bezdir. Bu sinüslere gelen kanın hemen hemen tamamı önce hipotalamusun alt kısmında bulunan başka bir kılcal damar yatağından geçer. Kan daha sonra küçük *hipotalamus-hipofiz portal damarlarından* ön hipofiz sinüslerine akar. Şekil 75-4 hipotalamusun aşağıda hipofiz sapıyla bağlanan ve *medyan eminens* olarak isimlendirilen en alt bölümünü göstermektedir. Küçük arterler medyan eminens dokusuna girer; yüzeye doğru dönen küçük damarlar birleşerek hipotalamus-hipofiz portal sisteminin kan damarlarını oluşturur. Bunlar hipofiz sapı boyunca aşağıya uzanır ve ön hipofiz sinüslerine kan sağlar.

Hipotalamusun Serbestletici ve Baskılayıcı Hormonları Medyan Eminense Salgılanır. Hipotalamustaki özel nöronlar ön hipofiz hormonlarının salgısını kontrol eden *hipotalamusun serbestletici* ve *baskılayıcı hormonlarını* sentezler ve salgılar. Bu nöronlar hipotalamusun çeşitli bölgelerinden kaynaklanır ve sinir liflerini medyan eminens ve hipotalamus dokusunun hipofiz sapına inen bir uzantısı olan *tuber sineryuma* gönderir.

Bu liflerin sonlanmaları, merkezi sinir sistemindeki pek çok diğer sonlanmadan farklıdır; çünkü işlevleri bir nörondan diğerine sinyal iletmek değil, hipotalamusun serbestleştirici ve baskılayıcı hormonlarını doku sıvılarına salgılamaktır. Bu hormonlar hipotalamus-hipofiz portal

sistemi tarafından hemen emilir ve doğrudan ön hipofiz bezinin sinüslerine taşınır.

Hipotalamusun Serbestletici ve Baskılayıcı Hormonları Ön Hipofiz Salgısını Kontrol Eder. Serbestletici ve baskılayıcı hormonların işlevi ön hipofiz hormonlarının salgısını kontrol etmektir. Ön hipofiz hormonlarının çoğu için serbestletici hormonlar önemliyken, prolaktin için olasılıkla kontrolün büyük kısmını hipotalamusun baskılayıcı bir hormonu yapar. Hipotalamusun serbestletici ve baskılayıcı temel hormonları Tablo 75-2'de özetlenmiştir, bunlar:

1. Tiroid uyarıcı hormonun salgılanmasına neden olan *tirotropin-serbestletici hormon (TRH)*
2. Adrenokortikotropik hormon salgılanmasına neden olan *kortikotropin-serbestletici hormon (CRH)*
3. Büyüme hormonu salgılanmasına neden olan *büyüme hormonu serbestletici hormon (GHRH)*; ve büyüme hormonu salgılanmasını baskılayan, *somatostatin* olarak da isimlendirilen *büyüme hormonu baskılayıcı hormon (GHIH)*
4. Gonadotropik hormonlar, *luteinleştirici hormon* ve *follikül uyarıcı hormon* salgılanmasına neden olan, *gonadotropin-serbestletici hormon (GnRH)*
5. Prolaktin salgılanmasını baskılayan *prolaktin baskılayıcı hormon (PIH)*

Diğer hipotalamus hormonları arasında prolaktin salgısını artıran ve ön hipofiz hormonlarının salgısını azaltması olası hormonlar sayılabilir. Önemli hipotalamus hormonlarının her biri, kontrol ettikleri özgül hormon sistemleri tanıtılırken bu ve daha sonraki bölümlerde daha ayrıntılı tartışılacaktır.

Hipotalamusun Belirli Bölgeleri Özgül Hipotalamus Serbestletici ve Baskılayıcı Hormonlarının Salgılanmasını Kontrol Eder. Hipotalamus hormonlarının tümü ya da çoğu ön hipofiz bezine taşınmadan önce medyan emineste bulunan sinir uçlarından salgılanır. Bu bölgenin

elektiriksel uyarılması buradaki sinir uçlarının uyarılmasına ve bunun sonucunda bütün hipotalamus hormonlarının serbestlenmesine neden olur. Ancak, medyan emineste bulunan sinir sonlanmalarının kaynaklandığı nöron gövdeleri hipotalamusun farklı bölgelerinde veya beyin tabanının yakın ilişkili alanlarında yerleşmiştir. Hipotalamusun serbestletici ya da baskılayıcı hormonlarını salgılayan nöronların özgül yerleşimlerinin hala çok iyi bilinmemesi nedeniyle, burada bir tanımlama yapmaya çalışmak yanıltıcı olacaktır.

Büyüme Hormonunun Fizyolojik İşlevleri

Büyüme hormonu dışındaki diğer tüm ön hipofiz hormonları, başlıca etkilerini tiroid bezi, adrenal korteks, overler, testisler ve meme bezlerini kapsayan hedef dokuları uyararak gösterirler. Büyüme hormonu dışındaki diğer hipofiz hormonlarının her birinin işlevi, ilgili hedef bezin işlevi ile çok yakından ilgili olduğu için, bu hormonların işlevleri hedef bezler ile birlikte sonraki bölümlerde tartışılacaktır. Diğer hormonların aksine, büyüme hormonu tek bir hedef bez üzerinden işlev görmez; tüm ya da nerdeyse tüm vücut dokularına doğrudan etki eder.

Büyüme Hormonu Vücuttaki Birçok Dokunun Büyümesini Artırır

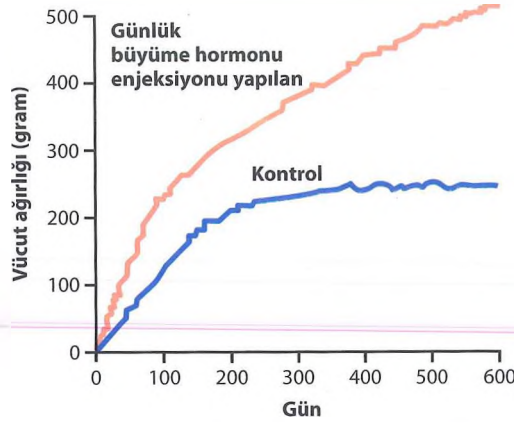
Somatotropik hormon ya da somatotropin olarak da isimlendirilen büyüme hormonu, 191 amino asit uzunluğunda, 22.005 molekül ağırlığında tek zincirli küçük bir protein molekülüdür. Vücutta büyüme yeteneğine sahip hemen tüm dokularda büyümeye neden olur. Hücre boyutlarını artırır ve mitozu artırır; bu şekilde daha fazla sayıda hücrenin gelişmesini ve kemik büyüme hücreleri veya öncü kas hücreleri gibi belli hücre tiplerinin özgül farklılaşmasını sağlar.

Şekil 75-5 birine her gün büyüme hormonu enjekte edilen ve diğerine edilmeyen iki kardeş sıçan yavrusunun tipik ağırlık çizelgelerini göstermektedir. Bu şekil yaşa-

Tablo 75-2 Ön Hipofiz Bezinin Salgısını Kontrol Eden Serbestletici ve Baskılayıcı Hipotalamus Hormonları

Hormon	Yapı	Ön Hipofiz Bezine Birincil Etkisi
Tirotropin-Serbestletici Hormon (TRH)	3 amino asit uzunluğunda peptit	Tirotroplardan TSH salgılanmasını uyarır
Gonadotropin-Serbestletici Hormon (GnRH)	10 amino asit uzunluğunda tek zincir	Gonadotroplardan FSH ve LH salgılanmasını uyarır
Kortikotropin-Serbestletici Hormon (CRH)	41 amino asit uzunluğunda tek zincir	Kortikotroplardan ACTH salgılanmasını uyarır
Büyüme Hormonu-Serbestletici Hormon (GHRH)	44 amino asit uzunluğunda tek zincir	Somatotroplardan büyüme hormonu salgılanmasını uyarır
Büyüme Hormonu Baskılayıcı Hormon (somatostatin)	14 amino asit uzunluğunda tek zincir	Somatotroplardan büyüme hormonu salgılanmasını baskılar
Prolaktin Baskılayıcı Hormon (PIH)	Dopamin (katekolamin)	Laktotroplardan prolaktin salgılanmasını baskılar

ACTH, adrenokortikotropik hormon; FSH, follikül-uyarıcı hormon; LH, luteinleştirici hormon; TSH, tiroid-uyarıcı hormon.



Şekil 75-5 Doğumdan itibaren günlük büyüme hormonu enjekte edilen ve edilmeyen iki sıçanın ağırlık artışlarının karşılaştırılması.

mın ilk günlerinde ve hatta erişkin yaşa eriştikten sonra da büyüme hormonu verilen yavru da gözlenen belirgin büyüme artışını göstermektedir. Gelişimin erken evrelerinde tedavi alan sıçanın tüm organlarında orantılı büyüme görülür; erişkin döneme ulaşıldığında kemiklerin çoğunda uzama durur; ancak yumuşak dokuların birçoğunda büyüme devam eder. Bunun nedeni, uzun kemiklerin epifizlerinin gövdeyle birleşmesinden sonra, kemikte daha fazla uzama olamaması, buna karşın vücudun diğer organlarında büyümenin yaşam boyu devam edebilmesidir.

Büyüme Hormonu Birçok Metabolik Etkiye Sahiptir

Büyüme hormonunun, büyümeye neden olan genel etkilerinin yanı sıra, çok sayıda özgül metabolik etkisi vardır. Bunlar; (1) vücut hücrelerinin çoğunda protein yapım hızında artış, (2) yağ dokusundan artmış yağ asidi serbestleşmesi, kanda serbest yağ asitlerinin artması ve yağ asitlerinin enerji için kullanılmasında artış ve (3) bütün vücutta glikoz kullanım hızında azalmadır. Sonuç olarak, büyüme hormonu vücut proteinini artırır; yağ depolarının kullanılmasını ve karbonhidratların korunmasını sağlar.

Büyüme Hormonu Dokularda Protein Depolanmasını Artırır

Büyüme hormonunun protein depolanmasını artırmasını sağlayan asıl mekanizma bilinmemekle birlikte, artmış protein depolanması ile sonuçlanabilecek bir seri farklı etkisi bilinmektedir.

Amino Asitlerin Hücre Zarından Taşınmasında Artış.

Büyüme hormonu, amino asitlerin çoğunun doğrudan hücre zarından hücre içine taşınmasını artırır. Böylece hücre içinde amino asitlerin konsantrasyonu artar; bu etkinin, protein yapımındaki artıştan, en azından kısmen sorumlu olduğu varsayılmaktadır. Amino asit taşınmasının bu şekilde kontrol edilmesi, Bölüm 67 ve 78'de tartışıldığı gibi insülinin hücre zarından glikoz taşınmasını kontrol edici etkisine benzerdir.

RNA Translasyonunu Artırarak Ribozomlarda Protein Yapımını Sağlamak. Hücre içi amino asit konsantrasyonu

nunun artmadığı durumlarda bile, büyüme hormonunu RNA translasyonunu artırarak, sitoplazmadaki ribozomlarda artan miktarlarda protein yapımına neden olur.

Çekirdekte DNA Transkripsiyonunu Artırarak RNA Oluşturmak. Büyüme hormonu, daha uzun bir sürede (24 ila 48 saat) çekirdekte DNA transkripsiyonunu uyatarak, artmış miktarlarda RNA yapılmasını sağlar. Bu protein yapımını daha fazla artırır ve böylece eğer yeterli enerji, amino asitler, vitaminler ve büyüme için gereken diğer bileşenler var ise büyüme sağlanır. Bu etki, uzun dönemde belki de büyüme hormonu işlevlerinin en önemlisidir.

Azalmış Protein ve Amino Asit Katabolizması.

Protein yapımındaki artışa ek olarak hücresel protein yıkımında azalma vardır. Bunun olası bir nedeni büyüme hormonunun yağ dokusundan önemli miktarda serbest yağ asidini serbestleştirilmesi ve bunların vücut hücrelerinin enerji gereksinimini karşılamada kullanılmasıdır. Yani, büyüme hormonu güçlü bir "protein koruyucu" gibi davranmaktadır.

Özet. Büyüme hormonu hücrelere amino asit alınması ve protein yapımının hemen hemen tüm aşamalarını artırırken, aynı zamanda protein yıkımını da azaltır.

Büyüme Hormonu Enerji Kaynağı Olarak Yağ Kullanımını Artırır

Büyüme hormonunun, yağ dokusundan yağ asitlerinin serbestleşmesini ve bunun sonucunda vücut sıvılarında yağ asidi miktarının artmasını sağlayan özgül bir etkisi vardır. Ek olarak, büyüme hormonu tüm vücut dokularında yağ asitlerinin asetil koenzim A (asetil-KoA)'ya dönüşümünü ve bunun da enerji olarak kullanılmasını artırır. Bu nedenle, büyüme hormonunun etkisiyle enerji kaynağı olarak yağlar, karbonhidrat ve proteinlere göre öncelikli olarak kullanılır.

Büyüme hormonunun yağ kullanımını artırıcı etkisi, proteinler üzerindeki anabolik etkisi ile birlikte yağsız vücut kütlelerinde bir artışa neden olur. Ancak, büyüme hormonunun etkisiyle protein yapımındaki artış dakikalar içinde başlarken, yağ serbestleştirici etkisinin oluşması için saatler gerekir.

Artmış Büyüme Hormonunun "Ketojenik" Etkisi.

İleri derecede artmış miktarda büyüme hormonunun etkisiyle yağ dokusundan yağ serbestleşmesi bazen çok büyük miktarlarda olur; bu durumda karaciğerde çok miktarda asetoasetik asit yapılır ve vücut sıvılarına geçerek *ketozise* neden olur. Bu şekilde yağ dokusundan aşırı miktarda yağ serbestleşmesi, sıklıkla karaciğer yağlanması da neden olur.

Büyüme Hormonu Karbonhidrat Kullanımını Azaltır

Büyüme hormonunun karbonhidrat metabolizmasını etkileyen çeşitli işlevleri vardır; bunlar; (1) iskelet kası ve yağ gibi dokuların glikoz alımının azalması, (2) karaciğerde glikoz yapımının artması ve (3) insülin salgısının artmasıdır.

Bu etkilerin her birisi, iskelet kası ve yağ dokusuna glikoz alınmasını ve kullanılmasını uyaran insülinin etkisinin azalmasına ve karaciğerde glikoneojenezin (glikoz yapımı) baskılanmasına neden olan büyüme hormonuna bağımlı "insülin direnci"nden kaynaklanır. Bu, kan glikoz konsantrasyonunda ve insülin salgısında kompanse edici artışa neden olur. Bu nedenle, büyüme hormonu etkileri *diyabetojenik* olarak isimlendirilir ve büyüme hormonunun aşırı salgılanması insülinin metabolik etkilerine dirençli olan tip II (insüline bağımlı olmayan) diyabet hastalarında da gözlenen metabolik bozukluklara yol açar.

Büyüme hormonunun hangi mekanizma ile insülin direncine ve hücrelerde azalmış glikoz kullanımına neden olduğu bilinmemektedir. Ancak, büyüme hormonuna bağlı kan yağ asidi konsantrasyonunun artmasının, insülinin, dokularda glikozun kullanılmasına yaptığı etkinin bozulmasında payı olabilir. Deneysel çalışmalar, kan yağ asidi düzeylerinin normalin üstünde yükselmesinin, karaciğer ve iskelet kaslarının insülinin karbonhidrat metabolizması üzerindeki etkilerine olan duyarlıklarını hızla azalttığını göstermiştir.

Büyüme Hormonunun Büyüme Artırıcı Etkisi İçin İnsülin ve Karbonhidrat Gerekisini. Büyüme hormonu, pankreası olmayan hayvanlarda büyüme etkisini gerçekleştiremez; aynı şekilde diyetinden karbonhidratlar çıkarılmış hayvanlarda da büyüme etkisi gözlenmez. Bu da, büyüme hormonunun etkili olabilmesi için yeterli insülin aktivitesi ve yeterli miktarda karbonhidrat sağlanmasının da gerekli olduğunu göstermektedir. Karbonhidratlara ve insüline gereksinim kısmen büyüme metabolizmasına gereken enerjiyi sağlamak içindir, ancak başka etkiler de olduğu düşünülmektedir. Özellikle, insülinin glikoz taşınmasını artırmasına benzer şekilde, bazı amino asitlerin hücreye taşınmasını uyarma yeteneği önemlidir.

Büyüme Hormonu Kıkırdak ve Kemik Büyümesini Uyarır

Büyüme hormonunu hemen hemen tüm vücut dokularında protein depolanmasına ve büyümede artışa neden olmasına karşın, en belirgin etkisi iskelet yapısının büyümesini artırmasıdır. Bu, büyüme hormonunun kemik üzerindeki çok yönlü etkilerine bağlıdır, bunlar; (1) kemik büyümesine neden olan kondrositler ve osteojenik hücrelerde artmış miktarda protein depolanması, (2) bu hücrelerin çoğalma hızının artması ve (3) kondrositlerin osteojenik hücrelere dönüşmesini sağlayan özgül bir etki aracılığı ile yeni kemik yapımının artmasıdır.

Kemik büyümesinin iki temel mekanizması vardır. Bunlardan ilki; büyüme hormonuna yanıt olarak uzun kemiklerin epifiz kıkırdaklarının, kemiklerin uçlarındaki epifizlerin gövdeden ayrıldığı bölgelerde boyca uzamasıdır. Bu şekilde büyümede önce yeni kıkırdak dokusu oluşur; bunu kemik dokuya dönüşme izler. Böylece gövde de uzar ve epifizler birbirinden gittikçe uzaklaşır. Aynı zamanda epifiz kıkırdakları kullanıldığı için, adolesan dönemin sonuna doğru, uzun kemik büyümesini sağlaya-

cak ilave epifiz kıkırdak dokusu kalmaz. Bu dönemde, her iki uçtaki epifiz ve gövde arasında kemik kaynaşması gerçekleşir ve kemik boyunda daha fazla uzama olamaz.

Kemik büyümesindeki ikinci mekanizma; bazı kemik boşluklarında ve kemiğin periostunda bulunan osteoblastların, eski kemiğin yüzeylerinde yeni kemik depolamasıdır. Aynı zamanda, kemikteki osteoklastlar (Bölüm 79'da ayrıntılı şekilde tartışılmıştır) eski kemik dokusunu ortadan kaldırırlar. Yapım hızı, rezorpsiyon hızından fazla olduğunda kemik kalınlığı artar. *Büyüme hormonu osteoblastları güçlü bir şekilde uyarır.* Bu nedenle, büyüme hormonu etkisi altında kemikler yaşam boyunca kalınlaşabilir; bu etki özellikle membranöz kemiklerde belirgindir. Örneğin, çene kemiklerinin büyümesi adolesan dönemden sonra da uyarılarak, çene ve alt dişlerin öne doğru çıkıntı yapmasına neden olabilir. Benzer şekilde kafatası kemikleri de kalınlaşabilir ve gözlerin üzerinde kemik çıkıntıların oluşması ile sonuçlanabilir.

Büyüme Hormonu, Etkilerinin Çoğunu "Somatomedinler" (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri Olarak da İsimlendirilir) Adı Verilen Maddeler Aracılığıyla Gerçekleştirir

Büyüme hormonu, doğrudan vücut dışında kıkırdak kondrosit kültürlerine uygulanırsa, genellikle kondrositlerde çoğalma ya da genişleme görülmez. Ancak, canlı hayvanlara enjekte edilen büyüme hormonu aynı hücrelerde büyüme ve çoğalmaya neden olur.

Kısaca, büyüme hormonu, karaciğerde (daha az olmak üzere diğer dokularda da) kemik büyümesinin tüm yönlerini artırmada güçlü etkisi olan somatomedinler olarak isimlendirilen çok sayıda küçük proteinin yapılmasına neden olur. Somatomedinlerin büyüme üzerindeki etkilerinin çoğu insülinin büyüme üzerindeki etkilerine benzer. Bu nedenle somatomedinler, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) olarak da isimlendirilir.

İzole edilen en az dört somatomedinin içinde en önemlisi somatomedin C (IGF-1)'dir. Somatomedin C'nin molekül ağırlığı 7500'dür ve plazma konsantrasyonu büyüme hormonu salgılanma hızını yakından takip eder.

Afrika pigmeleri kalıtsal bir yetersizlik nedeniyle önemli miktarda somatomedin C sentezleyemez. Bu nedenle, plazma büyüme hormonu miktarı normal veya yüksek olduğu halde, plazma somatomedin C düzeyinin düşük olması bu insanların kısa boylu olmasını açıklar. Diğer bazı cücelerde de (ör; Lëvi-Lorain cüceliği) aynı sorun vardır.

Büyüme hormonunun tümü olmasa bile, kemik ve diğer dokulardaki büyüme etkilerinin çoğunun, büyüme hormonun doğrudan etkisinden çok somatomedin C ve diğer somatomedinler aracılığı ile olduğu ileri sürülmektedir. Buna karşın, canlı hayvanlarda yapılan deneyler ile, epifiz kıkırdaklarına doğrudan büyüme hormonu enjekte edildiğinde çok düşük miktarda büyüme hormonu ile dahi kıkırdak alanlarında büyüme gözlenebildiği gösterilmiştir. Somatomedin hipotezinin bazı noktaları hala tartışılmaktadır. İlk olasılık, büyüme hormonunun dokuda yeterince

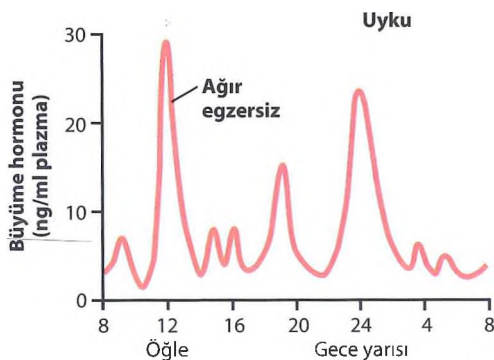
somatomedin C yapımına neden olup, o dokuda bölgesel büyümeyi sağlamasıdır. Büyüme hormonunun bazı dokularda büyümeyi artırdığından doğrudan sorumlu olabileceği ve somatomedin mekanizmasının ise, büyümeyi artıran alternatif bir yol olması, ama her zaman gerekmediği de, diğer bir olasılıktır.

Büyüme Hormonunun Etki Süresi Kısa, ancak Somatomedin C'nin Etki Süresi Uzun. Büyüme hormonu kanda plazma proteinlerine zayıf bağlar ile bağlanır. Bu nedenle kandan dokulara hızla geçer; kandaki yarılanma süresi 20 dakikadan daha kısadır. Buna karşın somatomedin C kanda, kendisi gibi büyüme hormonuna yanıt olarak artan taşıyıcı bir proteine sıkı bağlanır. Sonuç olarak, somatomedin C kandan dokulara çok yavaş geçer; yarı ömrü yaklaşık 20 saattir. Bu nedenle Şekil 75-6'da gösterilen, büyüme hormonu salgısında patlama şeklindeki artışların büyümeyi artırıcı etkilerinin süresini somatomedin C önemli derecede uzatır.

Büyüme Hormonu Salgısının Düzenlenmesi

Uzun yıllar boyunca, büyüme hormonunun asıl olarak büyüme dönemlerinde salgılandığına ve adolesan dönemde kandan kaybolduğuna inanılmıştı. Bu inanın doğru olmadığı kanıtlanmıştır. Salgı, ergenlik döneminden sonra, yaşlanma ile birlikte azalır ve ileri yaşlılık döneminde adolesan dönemdekine yaklaşık %25'ine düşer.

Büyüme hormonu, artan ve azalan dalgalar şeklinde salgılanır. Büyüme hormonu salgılanmasını kontrol eden kesin mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır; ancak kişinin beslenme durumu ve stres gibi çok sayıda etkenin salgıyı uyardığı bilinmektedir; bunlar; (1) özellikle *ciddi protein eksikliğinin eşlik ettiği açlık*, (2) *hipoglisemi veya düşük kan yağ asidi konsantrasyonu*, (3) *egzersiz*, (4) *heyecan*, (5) *travma*, (6) *yemeklerden önce mideden salgılanan bir hormon olan ghrelin*dir. Şekil 75-6'da gösterildiği gibi büyüme hormonu derin uykunun ilk iki saatinde de karakteristik olarak artar. Tablo 75-3 büyüme hormonunun salgısını etkilediği bilinen faktörleri özetlemektedir.



Şekil 75-6 Büyüme hormonu salgısında gün boyu görülen değişimler. Özellikle ağır egzersizin büyüme hormonu salgısındaki güçlü etkisi ve derin uykunun ilk birkaç saatinde oluşan yüksek salgı hızı görülmektedir.

Tablo 75-3 Büyüme Hormonu Salgısını Uyarıcı veya Baskılayıcı Etkenler

Büyüme Hormonu Salgısını Uyarıcılar	Büyüme Hormonu Salgısını Baskılayıcılar
Azalmış kan glikoz düzeyi	Artmış kan glikoz düzeyi
Azalmış kan serbest yağ asidi düzeyi	Artmış kan serbest yağ asidi düzeyi
Artmış kan amino asit düzeyi (arjinin)	Yaşlanma
Açlık veya oruç, protein eksikliği	Şişmanlık
Travma, stres, heyecan	Büyüme hormonu baskılayıcı hormon (somatostatin)
Egzersiz	Büyüme hormonu (eksojen)
Testosteron, östrojen	Büyüme hormonu (eksojen)
Derin uyku (evre II ve IV)	Somatomedinler (insülin-benzeri büyüme faktörleri)
Büyüme hormonu-serbestleştirici hormon	
Ghrelin	

Erişkinlerde büyüme hormonunun normal plazma düzeyi 1,6 ila 3 ng/ml, çocuk veya ergende ise yaklaşık 6 ng/ml'dir. Bu değerler uzamış açlık sırasında protein ve karbonhidrat depoları kullanıldıktan sonra 50 ng/ml'ye kadar yükselir.

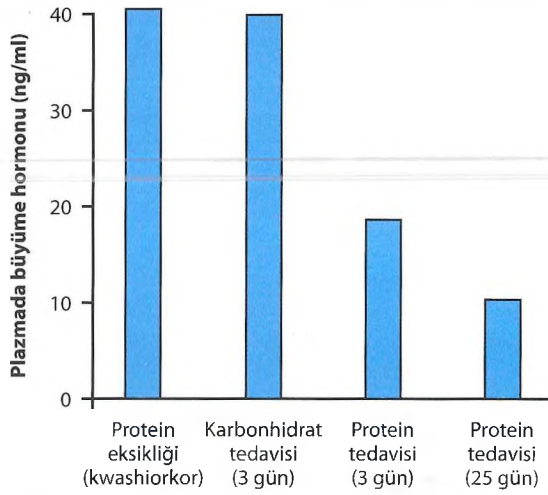
Akut koşullarda, hipogliseminin büyüme hormonu salgılanmasını uyarıcı etkisi protein alımındaki akut azalmanın etkisinden daha güçlüdür. Buna karşın, kronik durumlarda büyüme hormonu salgısının hücresel protein eksikliği ile korelasyonu, glikoz eksikliğinin derecesi ile ilişkisinden daha fazladır. Örneğin; uzamış açlık sırasında gözlenen ileri derecede yüksek büyüme hormonu düzeyleri, protein eksikliğinin miktarı ile yakından ilgilidir.

Şekil 75-7 protein eksikliğinin ve daha sonra diyetle protein eklenmesinin büyüme hormonu üzerine etkisini göstermektedir. İlk sütun, *kwashiorkor* olarak isimlendirilen protein malnütrisyona çocuklarda gözlenen ileri derecede protein eksikliğinde çok yükselen büyüme hormonu düzeylerini, ikinci sütun, aynı çocukların gerekenden fazla karbonhidrat içeren diyetle tedavilerinden 3 gün sonraki düzeyleri ve yüksek karbonhidratın artmış büyüme hormonu miktarını düşüremediğini göstermektedir. Üçüncü ve dördüncü sütunlar, sırasıyla tedaviye protein eklendikten sonraki 3. ve 25. günlerde büyüme hormonu düzeylerindeki belirgin düşüşü göstermektedir.

Bu sonuçlar, ağır protein malnütriyonu durumunda sadece yeterli kalori verilmesinin, artmış büyüme hormonu yapımını düzeltmeye yetmediğini göstermektedir. Büyüme hormonunun normal seviyeye dönmesi için protein eksikliği de düzeltilmelidir.

Büyüme Hormonu Salgısının Kontrolünde Hipotalamus, Büyüme Hormonu Serbestleştirici Hormon ve Somatostatinin Rolü

Daha önceki bölümlerde tanımlanan büyüme hormonu salgısını kontrol eden çok sayıda etken göz önüne alınırsa, fizyologların büyüme hormonu salgılanmasının düzen-



Şekil 75-7 Kwashiorkor hastalığında görülen ileri derecede protein eksikliğinin plazma büyüme hormonunun konsantrasyonuna etkisi. Bu şekil, ayrıca, büyüme hormonunun konsantrasyonunun düşürülmesinde karbonhidrat tedavisinin yetersiz, protein tedavisinin ise etkili olduğunu göstermektedir. (Pimstone BL, Barbezat G, Hansen JD, Murray P: Am J Clin Nutr, 21:482,1968'deki veriler kullanılarak çizilmiştir.)

lenmesindeki bilinmeyenleri açığa kavuşturma konusunda içinde bulundukları çıkmaz anlaşılabilir. Büyüme hormonu salgısının hipotalamustan salgılanan ve hipotalamus-hipofiz portal damarlarıyla ön hipofize taşınan iki faktörle kontrol edildiği bilinmektedir. Bunlar; *büyüme hormonu-serbestleştirici hormon (GHRH)* ve *büyüme hormonu baskılayıcı hormondur (GHIH; somatostatin* olarak da isimlendirilir). Her ikisi de polipeptit olan hormonlardan GHRH 44 amino asit ve somatostatin ise 14 amino asitten oluşmaktadır.

Hipotalamusun GHRH salgılayan bölümü, aynı zamanda kan glikoz miktarına hassas olan ve hiperglisemik durumlarda tokluk, hipoglisemik durumlarda ise açlık hissine neden olan ventromedyal çekirdektir. Somatostatin salgısı hipotalamusun diğer yakın bölgeleri tarafından kontrol edilir. Bu nedenle, bireyin davranışsal beslenme içgüdülerini etkileyen sinyallerin bazılarının, büyüme hormonunun salgı hızını da değiştirdiklerine inanmak mantıklıdır.

Benzer şekilde duyguları, stresi ve travmayı belirten hipotalamus sinyalleri de büyüme hormonu salgılanmasının hipotalamus ile kontrolünü etkileyebilir. Gerçekten de yapılan deneyler, her biri hipotalamusun farklı bir nöron grubu tarafından salgılanan katekolaminler, dopamin ve serotoninin büyüme hormonu salgılanma hızını artırdığını göstermiştir.

Büyüme hormonu salgısının kontrolünün büyük bölümü olasılıkla, baskılayıcı hormon somatostatin-den çok GHRH tarafından yürütülür. GHRH, ön hipofiz bezindeki büyüme hormonu hücrelerinin dış yüzeyindeki özgül hücre zarı reseptörlerine bağlanarak büyüme hormonu salgısını uyarır. Reseptörler, hücre zarının içindeki adenil siklaz sistemini etkinleştirerek, hücre içi siklik adenozin monofosfat (cAMP) düzeyini artırır. Bu artışın kısa

ve uzun süreli etkileri vardır. Kısa süreli etkisi, hücre içine kalsiyum taşınmasının artması ve buna bağlı olarak dakikalar içinde büyüme hormonu içeren salgı veziküllerinin hücre zarı ile kaynaşması ve kana hormon salıverilmesidir. Uzun süreli etkisi, çekirdekte yeni hormon sentezini uyaran genlerin ifadesinin artmasıdır.

Saatler boyunca, doğrudan kana büyüme hormonu uygulanan hayvanlarda, endojen büyüme hormonu salgılanma hızı azalır. Bu, büyüme hormonu salgısının da pek çok hormonda olduğu gibi negatif geribildirimle kontrol edildiğini göstermektedir. Bu geribildirim mekanizmasının özellikleri ve büyüme hormonu salgılanmasını GHRH'yi baskılayarak mı, yoksa büyüme hormonu salgısını azaltan somatostatini artırarak mı kontrol ettiği kesin değildir.

Özet olarak; büyüme hormonu salgılanması ile ilgili bilgilerimiz bütünsel bir resim çizmek için yetersizdir. Ancak, büyüme hormonunun açlık sırasında çok miktarda salgılanması ve protein yapımını ve doku büyümesini artıran uzun süreli etkilerine dayanarak; büyüme hormonu salgısının uzun dönemde kontrolünün asıl olarak dokuların uzun süreli beslenme durumu ve özellikle de protein beslenme düzeyi ile yapıldığını söyleyebiliriz. Yani, beslenme yetersizliği veya dokuda hücre protein gereksiniminin artması –örneğin, kasların besin depolarının zorlandığı ağır bir egzersizden sonra- büyüme hormonunun salgılanma hızını artırmaktadır. Büyüme hormonu, yeni protein yapımını artırırken, hücrelerde bulunan proteinleri de korur.

Büyüme Hormonu Salgısındaki Bozukluklar

Panhipopitüitarizm. Bu terim bütün ön hipofiz hormonlarının azalmış salgılanması anlamına gelmektedir. Bu salgı azalması konjenital (doğumsal) olabileceği gibi yaşamın herhangi bir döneminde genellikle hipofiz bezini harap eden bir hipofiz tümörü nedeniyle aniden veya yavaş yavaş gelişebilir.

Cücelik. Cücelik olgularının çoğu çocukluk döneminde gelişen yaygın ön hipofiz salgısının yetersizliği (panhipopitüitarizm) sonucu oluşur. Genel olarak vücudun tüm fiziksel bölümleri birbirleriyle orantılı bir gelişme gösterir; ancak büyüme hızı çok azalmıştır. On yaşına gelmiş bir çocuk 4–5 yaşlarındaki bir çocuğun vücut gelişimine sahip olabilir; aynı kişi 20 yaşına geldiğinde 7–10 yaşında bir çocuğun vücut gelişimini gösterebilir.

Panhipopitüitarizme bağlı cüceliği olan bir kişi, gelişiminin puberte aşamasına geçmez ve erişkin cinsel işlevlerinin gelişmesi için yeterli miktarda gonadotropik hormonları hiçbir zaman salgılamaz. Öte yandan, bu tür cücelerin üçte birinde sadece büyüme hormonu eksiktir ve bu kişiler cinsel olarak olgunlaşır ve bazen de üreyebilir. Cüceliğin bir tipinde (Afrika pigmeleri ve Lévi-Lorain cüceleri) büyüme hormonunun salgılanma hızı normal veya yüksektir; ama büyüme hormonu büyüme artırıcı etkisinde anahtar basamağı oluşturan somatomedin C yapımı kalıtsal olarak bozuktur.

İnsan Büyüme Hormonu ile Tedavi. Farklı hayvan türlerinden elde edilen büyüme hormonları birbirinden oldukça

farklı oldukları için ya sadece bir türde ya da en fazla çok yakın türlerde büyümeye neden olurlar. Bu nedenle, daha düşük türlerden (bir dereceye kadar primatlar hariç) hazırlanan büyüme hormonları insanda etkili değildir. Diğerlerinden ayırt etmek için, insandaki büyüme hormonuna *insan büyüme hormonu* ismi verilmektedir.

Geçmişte, büyüme hormonu insan hipofiz bezinden hazırlanmak zorunda olduğu için deneysel amaçların dışında büyüme hormonu yetmezliği olan hastaları tedavi edecek miktarlarda hormon elde etmek zordu. Ancak, rekombinan DNA teknolojisinin başarılı şekilde uygulanması sonucunda insan büyüme hormonu *Escherichia coli* bakterisi tarafından üretilmektedir. Bu nedenle, bu hormon tedavi amaçlı kullanım için yeterli miktarlarda elde edilmektedir. Saf büyüme hormonu eksikliği bulunan çocuklar, erken yaşta tedavi edilirse tamamen iyileşebilirler. Ayrıca, geniş metabolik etkileri nedeniyle, insan büyüme hormonunun diğer metabolik hastalıklarda da yararlı olabileceği gösterilebilir.

Erişkinde Panhipopitüitarizm. İlk kez erişkin yaşta oluşan panhipopitüitarizm sık karşılaşılan üç durumdan birinin sonucu olarak ortaya çıkar. İki tümöral durum, kraniyofarinyoma veya kraniyofob tümörler, hipofiz bezine baskı yaparak işlevsel ön hipofiz hücrelerinin tümüyle ya da neredeyse tümüyle harap olmasına neden olabilir. Üçüncü neden hipofiz kan damarlarının tromboze olmasıdır. Bu bazen doğum sonrası annede gelişen dolaşım şoku durumlarında ortaya çıkar.

Erişkin panhipopitüitarizminin genel etkileri (1) hipotiroidizm (2) adrenal bezlerde baskılanmış glikokortikoid yapımı (3) gonadotropik hormon yapımının baskılanması ve cinsel işlevlerde kayıptır. Sonuçta, oluşan tabloda letarjik (tiroid hormon eksikliğine bağlı), kilo alan (büyüme, adrenokortikotropik, adrenokortikal ve tiroid hormonlarının yağ mobilize edici etkisinin eksikliği sonucu) ve tüm cinsel işlevlerini kaybetmiş bir hasta vardır. Hastalar, adrenokortikal ve tiroid hormonları verilerek, cinsel işlev bozukluğu dışında, tatmin edici düzeyde tedavi edilebilir.

Devlik (Jigantizm). Zaman zaman ön hipofizin büyüme hormonu salgılayan asidofilik hücreleri ileri derecede aktifleşir ve bezde asidofilik tümörler bile oluşabilir. Sonuç olarak çok miktarda büyüme hormonu üretilir. Kemikler dâhil olmak üzere tüm vücut dokuları hızla büyür. Bu durum adolesan dönemden önce, uzun kemiklerin epifizlerinin gövde ile kaynaşmasından önce oluşursa, kişide devlik görülür ve boy 2,4 metreye kadar uzayabilir.

Devlerde genellikle hiperglisemi vardır, pankreasın Langerhans adacıklarındaki beta hücreleri hiperglisemiye önleyebilmek için fazla çalışır ve dejenere olma eğilimindedir. Sonuç olarak devlerin yaklaşık %10'unda tam gelişmiş *diyabetes mellitus* tablosu görülür.

Tedavi edilmezse devlerin çoğunda panhipopitüitarizm gelişir; çünkü devlik genellikle hipofiz bezindeki bir tümör nedeniyle oluşur ve tümörün büyümesi sonucu bez harap olur. Hipofiz hormonlarının genel eksikliği, erken erişkin döneminde ölüme neden olur. Ancak devlik tanısı konduktan sonra tümörün mikrocerrahi ile çıkarılması veya hipofiz bezine radyasyon uygulanması ile ilerleme önenebilir.

Akromegali. Eğer asidofilik bir tümör adolesan dönemden –yani uzun kemiklerin epifizlerinin gövdeleri ile kaynaşmasından– sonra gelişirse, kişinin boyu daha fazla uzayamaz; ama kemikler kalınlaşabilir ve yumuşak dokular büyümeye devam edebilir. Şekil 75-8'de gösterilen bu durum akromegali olarak bilinir. Genişleme, özellikle el ve ayak kemikleri ile kafa, burun, alın çıkıntıları, supraorbital çıkıntılar, alt çene ve omurga bölümlerindeki kemikleri de içeren membranöz kemiklerde belirgindir; çünkü bu kemiklerin büyümeleri adolesan dönemde durmaz. Sonuç olarak, alt çene bazen 1,25 cm kadar öne çıkar, supraorbital çıkıntılardaki aşırı gelişme nedeniyle alın öne eğilir, burun normal boyutunun iki katına kadar büyür, ayaklara 50 numara ve daha büyük ayakkabılar gerekir, parmaklar ileri derecede kalınlaşır; öyle ki, eller normalin iki katı büyüklüğe ulaşır. Bunlara ek olarak, omurgadaki değişiklikler klinik olarak kifoz denilen sırtta kamburluğa neden olur. Son olarak, dil,



Şekil 75-8 Akromegalisi olan bir hasta.

karaciğer, özellikle böbrekler gibi pek çok yumuşak doku organları ileri derecede genişler.

Azalmış Büyüme Hormonu Salgısının Yaşlanma ile İlgili Değişikliklerde Olası Rolü

Büyüme hormonu salgılama yeteneğini kaybeden kişilerde yaşlanma sürecinin bazı yönleri ivmelenir. Örneğin; uzun yıllar boyunca büyüme hormonu olmayan 50 yaşında bir kişi 65 yaşında birinin görünümüne sahip olabilir. Yaşlanmış görünüm asıl olarak vücudun pek çok dokusunda proteinin azalması ve onun yerini artmış yağın almasının sonucu gibi görünmektedir. Fiziksel ve fizyolojik etkileri, deride kırışıkların artması, bazı organların işlevlerinin yavaşlaması ve kas kütlelerinin ve gücünün azalmasıdır.

Yaşlanma sırasında diğer yönlerden normal olan bir kişinin ortalama plazma büyüme hormonu miktarları, yaklaşık olarak aşağıdaki şekilde değişim gösterir:

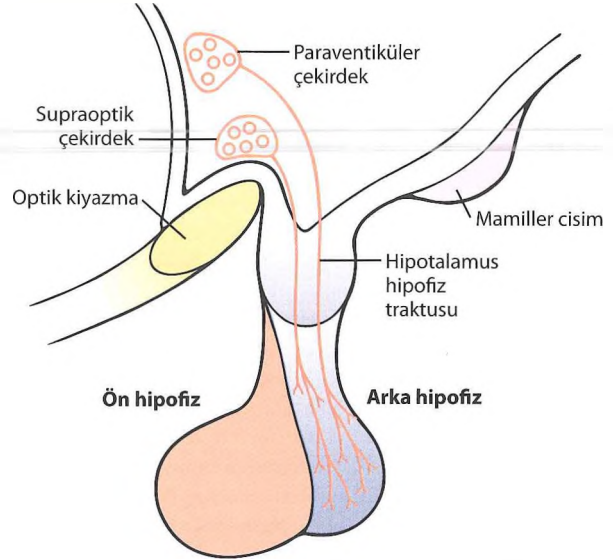
	ng/ml
5-20 yaş	6
20-40 yaş	3
40-70 yaş	1,6

Buna göre, normal yaşlanma etkilerinin bazılarının azalmış büyüme hormonu salgısına bağlı olması olasıdır. Gerçekten de, yaşlı kişilere uygulanan büyüme hormonu tedavisi üç önemli yararlı etkiyi ortaya çıkartmıştır: (1) Özellikle kaslarda olmak üzere vücutta artmış protein depolanması; (2) azalmış yağ depolanması ve (3) artmış enerji duygusu. Öte yandan, başka çalışmalar yaşlı kişilerin rekombinan büyüme hormonu ile tedavisinin insülin direnci, ödem, karpal tünel sendromu ve artralji (eklem ağrısı) gibi istenmeyen yan etkileri olabileceğini göstermiştir. Bu nedenle endokrin işlevleri normal olan sağlıklı yaşlı hastalara rekombinan büyüme hormonu tedavisi genellikle önerilmemektedir.

Arka Hipofiz Bezi ve Hipotalamus ile İlişkisi

Nörohipofiz olarak da isimlendirilen *arka hipofiz bezi*, asıl olarak glial hücrelere benzeyen *pituisit* denen hücrelerden oluşmuştur. Pituisitler hormon salgılamaz; Şekil 75-9'da gösterildiği gibi hipotalamusun *paraventriküler* ve *supraoptik* çekirdeklerinden köken alan sinir traktuslarının çok sayıdaki *terminal sinir lifleri* ve *sinir sonlanmaları* için destek doku olarak görev yaparlar. Bu traktuslar *hipofiz sapı* üzerinden nörohipofize geçerler. Sinir sonlanmaları çok sayıda salgı granülü içeren yuvarlak ayakçıklardır. Bu sonlanmalar kılcal damar yüzeyinde yerleşmiştir ve iki arka hipofiz hormonunu; (1) *vazopresin* olarak da isimlendirilen *antidiüretik hormon* (ADH) ve (2) *oksitosin* salgırlar.

Eğer hipotalamus sağlam bırakılarak, hipofiz sapı hipofiz bezi üzerinden kesilirse, birkaç günlük geçici bir düşüşten sonra arka hipofiz hormonları normal olarak salgılanmaya devam eder. Bu durumda hormonlar arka hipofizdaki sinir sonlanmalarından değil, sinir lifle-



Şekil 75-9 Arka hipofizin hipotalamus tarafından kontrolü.

rinin hipotalamustaki kesik uçlarından salgılanır. Bunun nedeni, hormonların supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerdeki hücre gövdelerinde yapılmaları ve *nörofizin* denilen "taşıyıcı" proteinler ile birlikte arka hipofizdeki sinir sonlanmalarına taşınmalarıdır. Bu durumda hormonların hipofize ulaşmaları birkaç gün gerektirir.

ADH asıl olarak supraoptik çekirdeklerde, oksitosin ise paraventriküler çekirdeklerde yapılır. Bu çekirdeklerin her biri ürettiği asıl hormonun yaklaşık olarak altıda biri kadar da diğer hormonu sentezleyebilir.

Sinir uyarıları supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerden kaynaklanan lifler boyunca aşağıya doğru iletilindiğinde, hormon zaman geçirmeden sinir sonlanmalarındaki salgı granüllerinden olağan salgı mekanizması olan *ekzositozla* serbestlenir ve emilerek komşu kılcal damarların içine geçer. Nörofizin ve hormon birlikte salgılanır; ama birbirlerine çok gevşek bağlanmış oldukları için hormon neredeyse hemen taşıyıcıdan ayrılır. Nörofizinin sinir sonlanmalarını terk ettikten sonra bilinen bir işlevi yoktur.

Antidiüretik Hormonun ve Oksitosinin Kimyasal Yapısı

Oksitosin ve ADH (vazopresin) her biri dokuzar amino asit içeren polipeptitlerdir. Amino asit dizilimleri aşağıdaki şekildedir:

Vazopresin: Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-GlyNH₂

Oksitosin: Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-GlyNH₂

Vazopresinin yapısında fenilalanin ve arjininin, oksitosinin yapısındaki izolösin ve lösinin yerini alması dışında bu iki hormonun neredeyse aynı olduğuna dikkat ediniz. Moleküllerin bu benzerliği işlevlerindeki kısmi benzerliği de açıklamaktadır.

Antidiüretik Hormonun Fizyolojik İşlevleri

Çok küçük miktarlarda (2 nanogram kadar) ADH enjeksiyonu, böbreklerden su atılmasının azalmasına (antidiürez) neden olabilir. Bu antidiüretik etki Bölüm 28'de ayrıntılı olarak tartışılmıştır. Kısaca ADH yokluğunda, toplayıcı tübüller ve kanallar suya neredeyse tamamen geçirimsiz olurlar; bu da, su geri emilimini önemli derecede engeller ve idrarla çok miktarda su kaybedilmesine ve ayrıca

idrarın ileri derecede seyrelmesine neden olur. Bunun tersine ADH varlığında, toplayıcı kanallar ve tübüllerin suya geçirgenlikleri çok artar. Bu artış, tübül sıvısı bu kanallardan geçerken suyun çoğunun geri emilmesine, buna bağlı olarak da suyun vücutta tutulmasına ve çok yoğun bir idrar oluşmasına neden olur.

ADH'nın toplayıcı kanalları etkileyerek su geçirgenliğini artırma mekanizması tam olarak bilinmemektedir. ADH yokluğunda, toplayıcı kanalların tübül epitel hücrelerinin lümen tarafındaki zarları suya neredeyse tamamen geçirimsizdir. Ancak hücre zarının hemen içinde *akuaporin* denilen su geçirgenliği yüksek gözenekleri içeren çok sayıda özgül vezikül vardır. ADH hücreye etki ettiğinde önce adenil siklazı etkinleştiren zar reseptörleri ile bağlanır ve tübül epitel hücrelerinin sitoplazmasında cAMP oluşmasına neden olur. Bu, özgül veziküllerdeki elemanların fosforilasyonunu ve bunun sonucunda veziküllerin hücre zarının apikal kısmına yerleşmesini ve böylece suya geçirgenliği yüksek olan alanların artmasını sağlar. Bu olayların tümü 5–10 dakika içinde gerçekleşir. ADH yokluğunda ise tüm işlemler diğer bir 5–10 dakika içinde tersine döner. Yani, bu işlem, suyun serbestçe tübül epitel hücreleri aracılığı ile tübül sıvısından böbrek interstisyel sıvısına geçmesine izin veren yeni gözeneklerin geçici olarak oluşmasını sağlar. Su daha sonra, toplayıcı tübüller ve kanallardan Bölüm 28'de böbrekte idrarın yoğunlaştırılması mekanizmalarında açıklandığı gibi ozmoz ile emilir.

Antidiüretik Hormon Yapımının Düzenlenmesi

Hücre dışı sıvının ozmolaritesinin Artması Antidiüretik Hormon Salgılanmasını Uyarır. Hipotalamusu besleyen atardamara konsantre bir elektrolit çözeltisi enjekte edilirse, supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerdeki ADH nöronları, dolaşıma yüksek miktarda ADH salverilmesi için, hemen arka hipofize uyarı iletirler. ADH salgısı bu uyarılarla normalin 20 katına kadar artabilir. Tam tersi durumda, bu atardamara seyreltik bir çözelti enjekte edilirse, uyarılar ve buna bağlı olarak ADH salgısı neredeyse tamamen kesilir. Yani, vücut sıvılarındaki ADH konsantrasyonu dakikalar içinde çok düşükten çok yüksek miktara veya tam tersine değişebilir.

Hipotalamusun içinde veya yakınında yerleşmiş, *ozmoreseptör* denilen değişikliğe uğramış nöronlar vardır. Hücre dışı sıvı çok yoğun hale geldiğinde ozmoreseptör hücrelerdeki sıvı ozmozla dışarı çekilerek, hücre boyutlarının küçülmesine ve ek ADH salgılanması için uygun hipotalamus sinyallerinin başlamasına neden olur. Tam tersi durumda, hücre dışı sıvı çok seyreltik hale geldiğinde, su ozmozla ters yönde hücreye doğru hareket eder ve ADH salgısı için gereken sinyali azaltır. Bazı araştırmacılar bu ozmoreseptörlerin hipotalamusta (hatta olasılıkla supraventriküler çekirdekte) olduğunu kabul ederken, diğerleri üçüncü ventrikülün anteroventral duvarında yerleşen zengin damarlanması olan *organum vasculosum* olduğuna inanmaktadır.

Mekanizma ne olursa olsun, yoğun vücut sıvıları supraoptik çekirdeği uyarırken, seyreltik vücut sıvıları basırlar. Vücut sıvılarının toplam ozmotik basıncını kontrol eden bir geribildirim kontrol mekanizması vardır.

ADH salgısının kontrolü ve ADH'nın böbrek işlevlerinin ve vücut sıvı ozmolalitesinin kontrolündeki görevi ile ilgili diğer ayrıntılar Bölüm 28'de verilmiştir.

Azalmış Kan Hacmi ve Düşük Kan Basıncı ADH Salgısını Uyarır-ADH'nın Vazokonstriktör Etkileri

Çok düşük konsantrasyonlardaki ADH, böbreklerde su tutulmasına neden olurken, daha yüksek miktardaki ADH'nın tüm vücutta arteriyollerini daraltıcı, dolayısı ile arter basıncını artırıcı etkisi vardır. Bu etki nedeniyle ADH'nın diğer ismi *vazopresindir*.

Azalmış kan hacmi, ADH salgılanmasını şiddetle artıran uyarılardan birisidir. Bu etki özellikle kan hacmi %15–25 veya daha fazla düştüğünde güçlü bir şekilde gözlenir; salgılanma hızı bazen normalin 50 katı ya da daha fazla artabilir. Bunun nedeni aşağıda açıklanmaktadır.

Atriyumlarda aşırı doluşla uyarılan gerim reseptörleri vardır. Uyarıldıklarında beyne ADH salgısını baskılayan sinyaller gönderirler. Karşıt durumda, dolumun yetersiz olmasına bağlı olarak reseptörler uyarılmadığında tam tersi olur ve ADH salgısı çok artar. Karotis, aort ve pulmoner bölgelerdeki baroreseptörlerin geriminin azalması da ADH salgılanmasını artırır. Kan hacmi-basınç geribildirim mekanizmalarının ayrıntıları için Bölüm 28'e başvurunuz.

Oksitosin Hormonu

Oksitosin Gebe Uterusun Kasılmasına Neden Olur. *Oksitosin*, adına uygun şekilde, gebe uterusu özellikle gebeliğin sonlarına doğru kasılmaları kuvvetle uyarır. Bu nedenle doğum uzmanlarının çoğu bu hormonun en azından bebeğin doğumundan kısmen sorumlu olduğuna inanmaktadır. Bu, aşağıdaki verilerle de desteklenmektedir: (1) Hipofizektomi yapılan hayvanlarda, oksitosinin doğum sırasındaki olası etkisini işaret edecek şekilde doğum eyleminin süresi uzamıştır. (2) Plazma oksitosin düzeyi doğum sırasında özellikle son aşamada artar. (3) Gebe hayvanlarda serviksin uyarılması hipotalamusa giden ve oksitosin salgısını artıran sinirsel sinyaller oluşturur. Bu etkiler ve doğum işlemine yardım eden olası mekanizmalar Bölüm 82'de daha ayrıntılı tartışılmıştır.

Oksitosin Memelerden Sütün Fışkırtılmasına Yardım Eder. Oksitosinin, emzirme sırasında da özellikle önemli bir görevi vardır ve bu, doğumdaki görevinden daha iyi anlaşılmıştır. Oksitosin emzirme sırasında sütün alveollerden meme kanallarına geçmesini, böylece bebeğin emerek sütü alabilmesini sağlar.

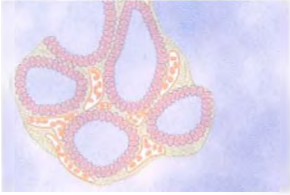
Bu mekanizma şu şekilde işler: Emmenin meme başında oluşturduğu uyarı, duysal sinirlerle hipotalamus-taki paraventriküler ve supraoptik çekirdeklerde bulunan oksitosin nöronlarına sinyal iletilmesine ve arka hipofizden oksitosin serbestlenmesine neden olur. Oksitosin kanla memelere taşınır ve meme bezlerinin alveollerinin etrafında bulunan ve onları kafes gibi çevreleyen miyoepitelial hücrelerin kasılmasına neden olur. Emmenin başlamasından sonra, bir dakikadan kısa bir zaman içerisinde süt akmaya başlar. Bu mekanizmaya *sütün inmesi* veya *sütün fişkırtilması* denir. Bu konu, Bölüm 82'de emzirmenin fizyolojisi ile ilgili olarak daha ayrıntılı tartışılmaktadır.

Kaynaklar

- Antunes-Rodrigues J, de Castro M, Elias LL, et al: Neuroendocrine control of body fluid metabolism, *Physiol Rev* 84:169, 2004.
- Boone M, Deen PM: Physiology and pathophysiology of the vasopressin-regulated renal water reabsorption, *Pflugers Arch* 456:1005, 2008.
- Burbach JP, Luckman SM, Murphy D, et al: Gene regulation in the magnocellular hypothalamo-neurohypophysial system, *Physiol Rev* 81:1197, 2001.
- Chiamolera MI, Wondisford FE: Thyrotropin-releasing hormone and the thyroid hormone feedback mechanism, *Endocrinology* 150:1091, 2009.
- Dattani M, Preece M: Growth hormone deficiency and related disorders: insights into causation, diagnosis, and treatment, *Lancet* 363:1977, 2004.
- Donaldson ZR, Young LJ: Oxytocin, vasopressin, and the neurogenetics of sociality, *Science* 322:900, 2008.

- Dunger DB: Determinants of short stature and the response to growth hormone therapy, *Horm Res* 71(Suppl 2):2, 2009.
- Eugster EA, Pescovitz OH: Gigantism, *J Clin Endocrinol Metab* 84:4379, 1999.
- Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, et al: Prolactin: structure, function, and regulation of secretion, *Physiol Rev* 80:1523, 2000.
- Gimpl G, Fahrenholz F: The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation, *Physiol Rev* 81:629, 2001.
- Lohmeier TE: Neurohypophysial hormones, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 285:R715, 2003.
- McEwen BS: Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain, *Physiol Rev* 87:873, 2007.
- Melmed S: Acromegaly pathogenesis and treatment, *J Clin Invest* 119:3189, 2009.
- Møller N, Jørgensen JO: Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects, *Endocr Rev* 30:152, 2009.
- Nielsen S, Frokiaer J, Marples D, et al: Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine, *Physiol Rev* 82:205, 2002.
- Ohlsson C, Mohan S, Sjögren K, et al: The role of liver-derived insulin-like growth factor-I, *Endocr Rev* 30:494, 2009.
- Rosenfeld RG: The future of research into growth hormone responsiveness, *Horm Res* 71(Suppl 2):71, 2009.
- Rosenfeld RG, Hwa V: The growth hormone cascade and its role in mammalian growth, *Horm Res* 71(Suppl 2):36, 2009.
- Schrier RW: Vasopressin and aquaporin 2 in clinical disorders of water homeostasis, *Semin Nephrol* 28:289, 2008.
- Stricker EM, Sved AF: Controls of vasopressin secretion and thirst: similarities and dissimilarities in signals, *Physiol Behav* 77:731, 2002.
- Zhu X, Gleiberman AS, Rosenfeld MG: Molecular physiology of pituitary development: signaling and transcriptional networks, *Physiol Rev* 87:933, 2007.

Tiroidin Metabolik Hormonları



Larinksin hemen altında, trakeanın önünde iki taraflı yer alan tiroid bezi, erişkindeki 15-20 gram ağırlığıyla, vücuttaki en büyük endokrin bezlerden biridir. Tiroid bezi, genellikle T4 ve T3

olarak adlandırılan *tiroksin* ve *triiodotironin* hormonlarını salgılar. Bu hormonlar vücutta metabolizma hızını artırmada önemli rol oynar. Tiroid salgısının tam yokluğu, genellikle bazal metabolizma hızının normalin yüzde 40-50'si kadar düşmesine ve tiroid salgısının aşırı fazlalığı bazal metabolizma hızının normalin yüzde 60-100'ü kadar artmasına yol açar. Tiroid salgısı temel olarak ön hipofiz bezi tarafından salgılanan *tiroid-uyarıcı hormon* (TSH) tarafından kontrol edilir.

Tiroid bezi aynı zamanda, kalsiyum metabolizmasında önemli bir hormon olan ve Bölüm 79'da ayrıntılı olarak ele alınan *kalsitonin*'i de salgılar.

Bu bölümün amacı tiroid hormonlarının yapımını ve salgılanmalarını, metabolik işlevlerini ve salgılanmalarının düzenlenmesini tartışmaktır.

Tiroidin Metabolik Hormonlarının Yapımı ve Salgılanması

Tiroid bezi tarafından salgılanan metabolik olarak aktif hormonların yaklaşık yüzde 93'ü *tiroksin* ve yüzde 7'si *triiodotironindir*. Bununla birlikte, tiroksinin hemen hemen tamamı dokularda triiodotironine dönüştürülür. Bu nedenle her ikisi de işlevsel olarak önemlidir. Bu iki hormonun işlevleri nitelik olarak aynıdır. Ancak etkinin hızı ve şiddeti yönünden farklılık gösterirler. Triiodotironin, tiroksinin yaklaşık dört katı güçtedir; fakat kanda tiroksinden çok daha az miktarda bulunur ve kanda kalış süresi çok daha kısadır.

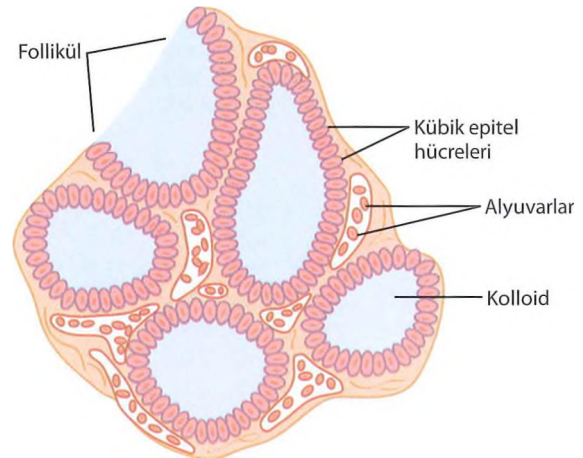
Tiroid Bezinin Fizyolojik Anatomisi. Tiroid bezi Şekil 76-1'de gösterildiği gibi, kolloid denilen bir salgı maddesi ile dolu olan, çok sayıdaki kapalı *follikül*den (100-300 mikron çapında) oluşur. Bu kapalı folliküller,

follikül içine salgı yapan kübik epitel hücreleriyle döşelidir. Kolloidin ana bileşeni, tiroid hormonlarını içeren, büyük bir glikoprotein olan tiroglobulindir. Salgı, depolanmak üzere follikül içine girdikten sonra, vücutta işlevini yapması için önce, follikül epiteli yoluyla kana gerialınmalıdır. Tiroid bezinin dakikadaki kan akımı, bez ağırlığının yaklaşık beş katı kadardır. Bu da, olasılıkla adrenal korteks hariç olmak üzere, vücudun diğer bölgelerindeki kan akımı kadar fazladır.

Tiroksin Yapımı İçin İyot Gereklidir

Tiroksinin normal oluşumu için, iyodür biçiminde, yaklaşık olarak her yıl 50 miligram veya haftada 1 mg iyot alınması gerekir. İyot yetersizliğini önlemek için basit sofraya tuzu, sodyum klorüre yaklaşık olarak 100,000'de bir oranında, sodyum iyodür katılarak iyotlanır.

Alınan İyodürlerin Akıbeti. Ağız yoluyla alınan iyodürler sindirim kanalından klorürle aynı şekilde kana emilir. Normalde, iyodürlerin çoğu böbreklerden hızla atılır, ancak yaklaşık beşte biri seçici olarak tiroid bezi hücreleri tarafından dolaşım kanından alınıp, tiroid hormonlarının yapımında kullanılır.



Şekil 76-1 Tiroid bezinin mikroskopik görünüşü, tiroglobulinin folliküllere salgılandığını gösteriyor.

İyodür Pompası-Sodyum-İyodür Birlikte Taşıyıcısı (İyodür Tutulması)

Şekil 76-2'de gösterildiği gibi, tiroid hormonlarının yapımındaki ilk aşama, iyodürlerin kandan tiroidin bez hücrelerine ve folliküllere taşınmasıdır. Tiroid hücrelerinin bazal zarının, iyodürü hücreiçine aktif olarak pompalayabilme özellikleri vardır. Bu, bir iyodür iyonu ile iki sodyum iyonunu bazolateral (plazma) zardan hücre içine taşıyan *sodyum-iyodür birlikte taşıyıcısı* (NIS) aktivitesi ile gerçekleştirilir. İyodürün konsantrasyon farkına zıt yönde taşınması için gereken enerji, sodyumu hücre dışına pompalayan, bu sayede düşük hücreiçi sodyum konsantrasyonu oluşturan ve sodyumun hücreiçine kolayca difüzyonu için bir fark oluşturan, sodyum-potasyum ATPaz pompasından gelir.

İyodürün hücrenin içinde yoğunlaşmasını sağlayan bu olay *iyodür tutulması* olarak adlandırılır. Normal bezde iyodür pompası, iyodürü kandaki düzeyinin yaklaşık 30 katına kadar yoğunlaştırır. Tiroid bezi en aktif olduğu zaman, bu oran 250 kata kadar yükselebilir. İyodür tutulmasının hızı, çeşitli faktörlerin etkisi ile değişebilir. Bunlardan en önemlisi TSH düzeyidir. TSH, tiroid hücrelerindeki iyodür pompasının aktivitesini uyarırken, hipofizektomi önemli ölçüde azaltır.

İyodür, *pendrin* adı verilen klorür-iyodür iyonu zıt taşıyıcı molekülü tarafından, tiroid hücrelerinin apikal zarından follikül içine doğru taşınır. Tiroidin epitel hücreleri ayrıca, iyodür iyonunun bağlanacağı tirozin amino asidini içeren tiroglobulini de follikül içine salgılar.

Tiroglobulin ve Tiroksin ile Triiyodotironin Oluşumunun Kimyası

Tiroid Hücrelerinde Tiroglobulin Oluşumu ve Salgılanması. Şekil 76-2'de gösterildiği gibi, tiroid hücreleri protein salgılayan tipik bez hücreleridir. Endoplazmik

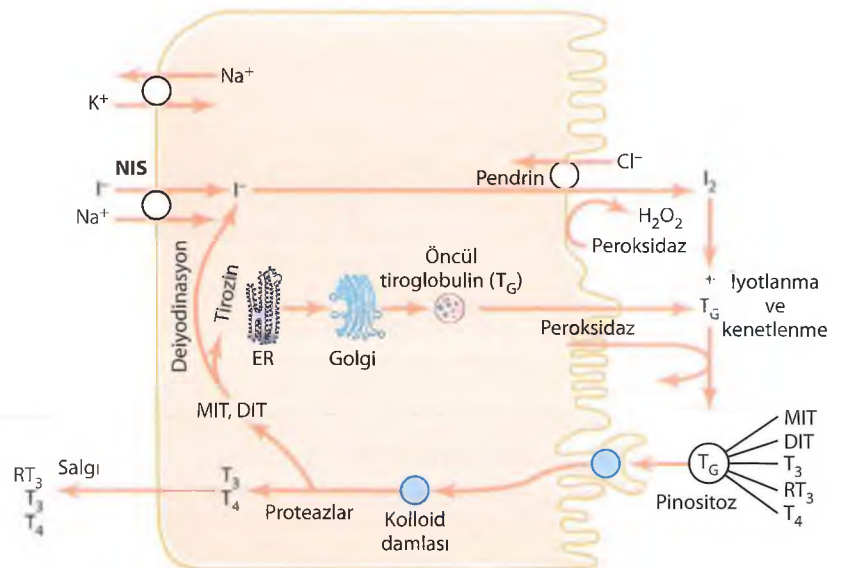
retikulum ve Golgi aygıtı, *tiroglobulin* denilen, 335,000 molekül ağırlığında, büyük bir glikoprotein molekülünü sentezleyip follikül içine salgılar.

Her tiroglobulin molekülü yaklaşık 70 tirozin aminoasidi içerir. Bunlar tiroid hormonlarını oluşturmak üzere iyotla birleşen ana maddelerdir. Bu yüzden tiroid hormonları tiroglobulin molekülünün içinde oluşur. Yani tirozin amino asitlerinden oluşan tiroksin ve triiyodotironin hormonları, yapımları sırasında ve hatta sonra folliküler koloidde depolanmış haldeyken, tiroglobulin molekülünün parçası olarak kalırlar.

İyodür İyonunun Oksidasyonu. Tiroid hormonlarının oluşumu için gerekli ilk adım, iyodür iyonlarının, doğrudan tirozin amino asidiyle birleşebilme yeteneğine sahip olan okside iyoda (ya ham iyot (I^0) ya da I_3^- yapısında) dönüşümüdür. İyodun bu oksidasyonu, iyodürleri okside etme kapasitesine sahip güçlü bir sistem olan, *peroksidaz* enzimi ve ona eşlik eden *hidrojen peroksitle* sağlanır. Peroksidaz ya hücrenin apikal zarına yerleşmiştir ya da ona bağlı olarak bulunur. Böylece, oksitlenmiş iyodun hücrede tam olarak tiroglobulin molekülünün Golgi aygıtından çıkıp zardan geçerek depolanmış tiroid bezi kolloidine girdiği noktada bulunması sağlanır. Peroksidaz sistemi bloke edilirse veya hücrede kalıtsal yokluğu söz konusu ise, tiroid hormonlarının oluşum hızı sıfıra düşer.

Tirozinin İyotlanması ve Tiroid Hormonlarının Yapımı-Tiroglobulinin "Organikleşmesi". İyodun tiroglobulin molekülüyle bağlanması, tiroglobulinin *organikleşmesi* olarak isimlendirilir. Okside iyot, molekül biçimindeki haliyle bile, doğrudan fakat yavaş olarak, tirozin amino asidine bağlanacaktır. Bununla birlikte, tiroid hücrelerinde okside iyot, işlemin saniyeler ya da dakikalar içinde gerçekleşmesini sağlayan tiroid perok-

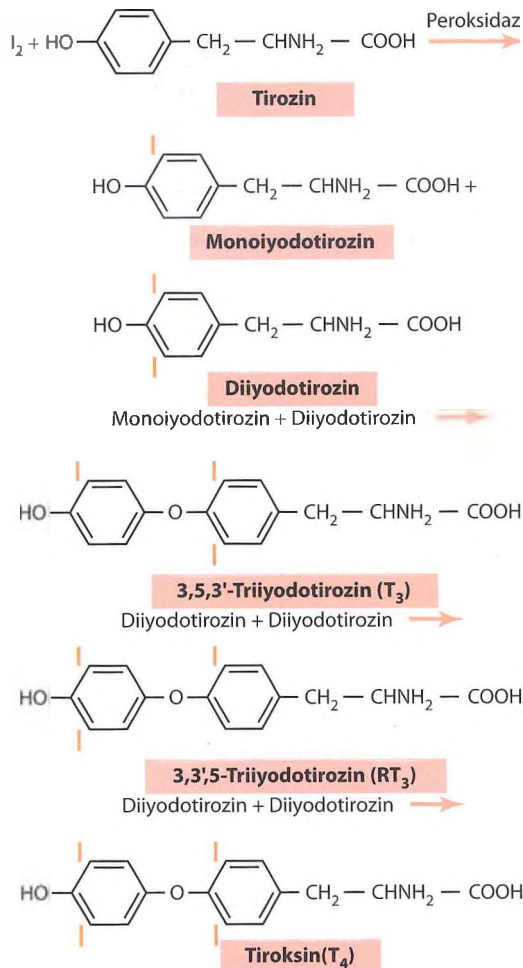
Şekil 76-2 Tiroid bezinde iyodun taşınmasını, tiroksin ve triiyodotironinin oluşumunu ve kana serbestlenmesini sağlayan hücresel mekanizmalar. DIT, diiyodotirozin; MIT, monoiyodotirozin; NIS, sodyum-iyodür birlikte taşıyıcı; RT₃, ters triiyodotironin; T₃, triiyodotironin; T₄, tiroksin; TG, tiroglobulin.



sidaz enzimi (Şekil 76-2) ile bağlantılıdır. Bu yüzden tiroglobulin molekülü neredeyse Golgi aygıtından serbestleşir serbestleşmez ya da apikal hücre zarından foliküle salgılanır salgılanmaz, iyot tiroglobulin molekülü içindeki tirozin amino asitlerinin yaklaşık altıda birine bağlanmış olur.

Şekil 76-3, tirozin iyodinasyonunun ardışık aşamalarını ve sonunda iki önemli tiroid hormonu olan tiroksin ve triiyodotironinin oluşumunu göstermektedir. Tirozin önce *monoiyodotirozine*, daha sonra *diiyodotirozine* iyotlanır. Bundan sonraki birkaç dakika, saat ve hatta günler içinde giderek artan miktarda iyodotirozin molekülleri birbiriyle eşleşir.

Eşleşme reaksiyonunun ana hormonal ürünü, iki diiyodotirozin molekülünün birleşmesiyle oluşan *tiroksin* (T_4) molekülüdür; tiroksin daha sonra tiroglobulin molekülünün bir parçası olarak kalır. Bunun dışında bir molekül monoiyodotirozin, bir molekül diiyodotirozinle eşleşip depolanmış hormonun yaklaşık on beşte biri kadar olan *triyyodotironini* (T_3) oluşturabilir. Diiyodotirozin, monoiyodotirozinle eşleşirse, az miktarda, *ters* ("reverse") T_3 (RT_3) oluşur. Ancak bu RT_3 'ün insanlarda işlevsel anlamlılığı yok gibi görünmektedir.



Şekil 76-3 Tiroksin ve triiyodotironin yapımının kimyası.

Tiroglobulinin Depolanması. Tiroid bezi endokrin bezler içinde büyük miktarlarda hormon depolama yeteneği açısından eşsizdir. Tiroid hormonlarının sentezi tamamlandıktan sonra, her bir tiroglobulin molekülü 30 kadar tiroksin molekülü ve az sayıda da triiyodotironin molekülü bulundurur. Bu şekilde tiroid hormonları, folikülde, vücudun normal tiroid hormonu ihtiyacını 2-3 ay boyunca karşılamaya yetecek düzeyde depo edilir. Bu yüzden tiroid hormon sentezi durduğu zaman, yetersizlik belirtileri birkaç ay gözlenmez.

Tiroksin ve Triiyodotironinin Tiroid Bezinden Serbestlenmesi

Tiroglobulinin kendisi kana ölçülebilir miktarlarda serbestlenmez. Onun yerine, önce tiroksin ve triiyodotironin tiroglobulin molekülünden ayrılarak serbest hale gelir; daha sonra kana serbestlenir. Bu olay şu şekilde gerçekleşir: Tiroid hücrelerinin apikal yüzeyi kolloidin ufak bir bölümünü içine alan yalancı ayaklar uzatır. Bunlar tiroid hücrelerinin apeksinden içeri giren *pinositik vezikülleri* oluşturur. Daha sonra hücre sitoplazmasındaki *lizozomlar* bu veziküllerle birleşerek, kolloidle karışmış lizozomal sindirim enzimlerini içeren, sindirim veziküllerini oluşturur. Bu enzimlerden *proteazlar* tiroglobulin molekülünü sindirir ve tiroksinle triiyodotironini serbestleştirir. Bunlar daha sonra difüzyonla tiroid hücresinin tabanından onu çevreleyen kapillarlara geçer. Böylece tiroid hormonları kana serbestlenmiş olur.

Tiroglobulindeki iyotlanmış tirozinin yaklaşık dörtte üçü hiçbir zaman tiroid hormonu haline gelmez; monoiyodotirozin ve diiyodotirozin şeklinde kalır. Tiroglobulin molekülünün, tiroksin ve triiyodotironini serbestleştirmek üzere sindirimi sırasında, bu iyotlanmış tirozinler de tiroglobulin molekülünden ayrılır. Ancak, bunlar kana salgılanmazlar. Onun yerine bir *deiyodinaz enzimi*yle iyotları ayrılır ve bu iyotların hemen hemen hepsinin, ilave tiroid hormonu oluşturmak üzere bezin içinde yeniden kullanılması sağlanır. Deiyodinaz enziminin doğuştan yokluğunda yeniden kullanım işleminin gerçekleşmemesi nedeniyle birçok kişide iyot yetersizliği gelişir.

Tiroksin ve Triiyodotironinin Günlük Salgılanma Hızı. Tiroid bezinden serbestlenen tiroid hormonlarının normalde yaklaşık yüzde 93'ü tiroksin, yüzde 7'si triiyodotironindir. Fakat sonraki birkaç günde, tiroksinin yarısı ilave triiyodotironin oluşturmak üzere yavaşça deiyodine olur. Bu yüzden sonuçta dokuya ulaşan ve dokular tarafından kullanılan temel hormon, günde toplam olarak 35 mikrogram dolaylarında olmak üzere triiyodotironindir.

Tiroksin ve Triiyodotironinin Dokulara Taşınması

Tiroksin ve Triiyodotironin Plazma Proteinlerine Bağlanır. Kana girince tiroksin ve triiyodotironinin yüzde 99'undan fazlası, karaciğerde yapılan çeşitli plazma

proteinleriyle hemen birleşir. Temel olarak *tiroksin-bağlayıcı globulin'e*, çok daha az olarak da *tiroksin-bağlayıcı prealbümin ve albümin'e* bağlanırlar.

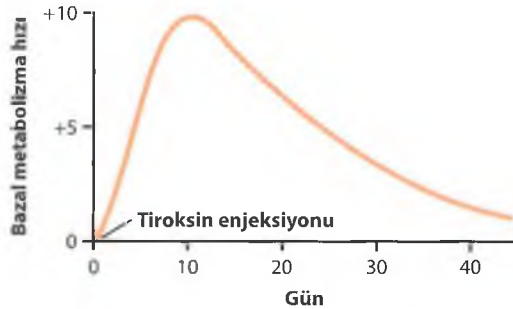
Tiroksin ve Triiyodotironin Doku Hücrelerine Yavaş Şekilde Serbestlenirler. Plazmadaki bağlayıcı proteinlerin tiroid hormonlarına ilgisi fazla olduğundan bu hormonlar, özellikle tiroksin, doku hücrelerine yavaş bir şekilde serbestlenir. Kandaki tiroksinin yarısı yaklaşık 6 günde bir hücrelere serbestlenirken, triiyodotironinin yarısı ilgisinin daha düşük olması nedeniyle, yaklaşık bir gün içinde hücrelere serbestlenir.

Doku hücrelerine girince bu hormonların her ikisi de, yine tiroksin triiyodotironinden daha kuvvetli olmak üzere, hücre içi proteinlerine bağlanır. Böylece, tiroid hormonları yeniden, fakat bu kez hedef hücrelerde depolanır ve günler veya haftalar içinde yavaş yavaş kullanılır.

Tiroid Hormonlarının Etkileri Yavaş Başlar Uzun Sürer. İnsana büyük miktarda tiroksin enjeksiyonundan sonra, 2–3 gün boyunca metabolizma hızında neredeyse hiç bir değişiklik gözlenmez ve bu durum tiroksin aktivitesi başlamadan önce *uzun bir latent döneminin* varlığını gösterir. Şekil 76-4'de görüldüğü gibi, aktivite bir kere başladıktan sonra giderek artar ve 10–12 gün içinde en yüksek değerine ulaşır. Sonra yaklaşık 15 günlük bir yarı ömürle azalır. Aktivitenin bir kısmı ise 6 haftadan 2 aya kadar devam eder.

Triiyodotironinin etkileri tiroksininkilerden yaklaşık dört kat hızlı oluşur. Latent dönemi 6–12 saat kadardır ve en yüksek hücresel aktivite 2–3 gün içinde oluşur.

Bu hormonların uzun etkili olmalarının ve etkilerinde bir gecikme dönemi olmasının nedeni olasılıkla bu hormonların plazma ve doku hücrelerinde proteinlerle bağlanması ve daha sonra yavaş serbestlenmeleridir. Bununla birlikte, ilerideki tartışmalarda göreceğimiz gibi, gecikme döneminin bir kısmı da, bu hormonların hücrelerdeki etkilerini oluşturma şekliyle kaynaklanabilir.



Şekil 76-4 Tek yüksek bir doz tiroksin verilmesinin bazal metabolizma hızı üzerindeki yaklaşık uzun süreli etkisi.

Tiroid Hormonlarının Fizyolojik İşlevleri

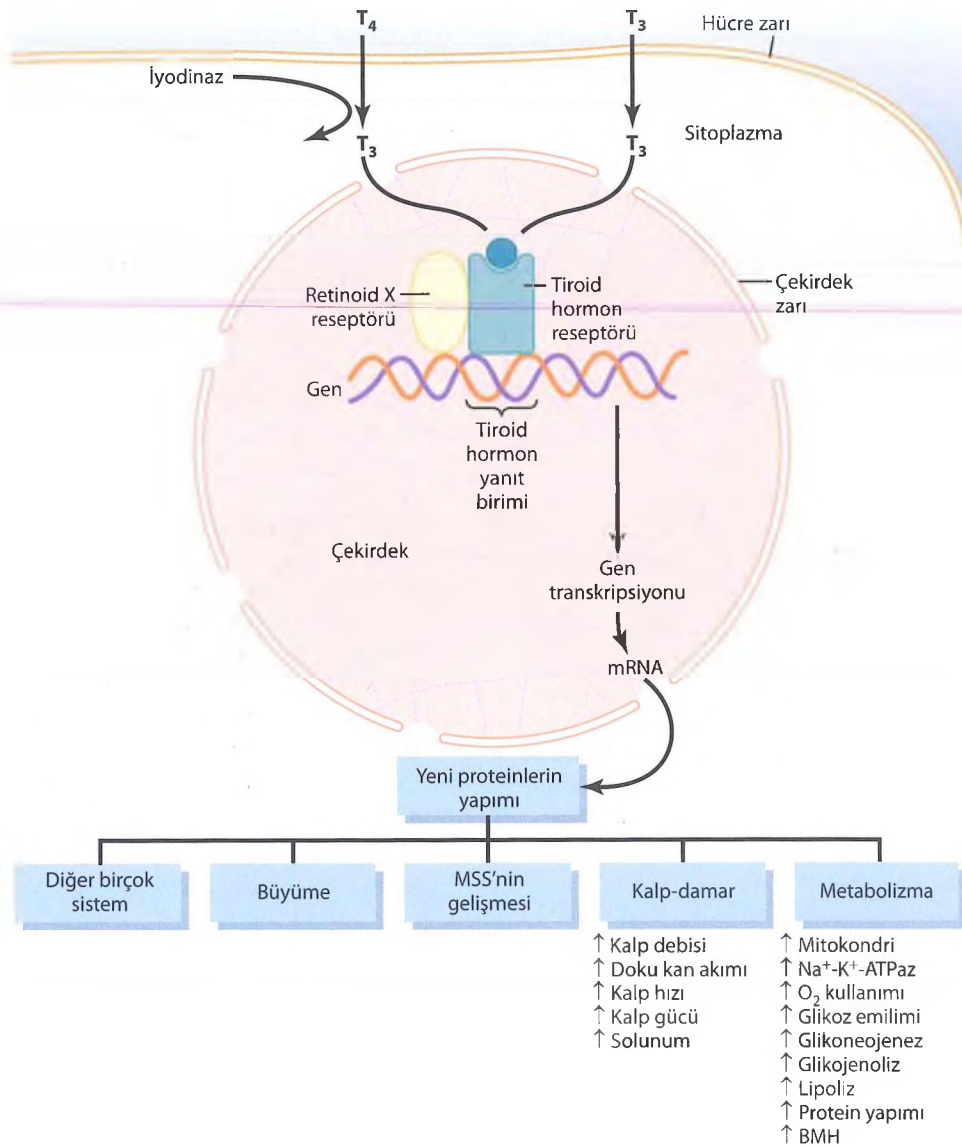
Tiroid Hormonları Çok Sayıda Genin Transkripsiyonunu Artırır

Tiroid hormonunun genel etkisi çok sayıda genin çekirdekte transkripsiyonunu etkinleştirmektir (Şekil 76-5). Bu yüzden, vücudun hemen hemen tüm hücrelerinde, büyük miktarlarda enzim proteinleri, yapısal proteinler, taşıyıcı proteinler ve diğer maddeler sentezlenir. Bütün bunların net etkisi, tüm vücutta işlevsel aktivitede genel artıştır.

Tiroidden Salgılanan Tiroksinin Büyük Kısmı Triiyodotironine Dönüşür. Genlere etki ederek genetik transkripsiyonu artırmadan önce neredeyse tiroksin moleküllerinin hepsinden, triiyodotironin oluşturmak üzere bir iyodür iyonu uzaklaştırılır. Hücre içi tiroid hormon reseptörlerinin, triiyodotironine ilgisi oldukça fazladır. Sonuçta, reseptörlere bağlanan tiroid hormon moleküllerinin yüzde 90'ından fazlası triiyodotironindir.

Tiroid Hormonları Çekirdek Reseptörlerini Aktive Eder. Tiroid hormon reseptörleri, ya DNA iplikçiklerine bağlı olarak ya da onların hemen yakınında bulunurlar. Genellikle tiroid hormon reseptörü, DNA üzerindeki özgül *tiroid hormon yanıt birimi, retinoid X reseptörü (RXR)* ile bir heterodimer (benzemez ikili) oluşturur. Reseptörler tiroid hormonuyla bağlanınca aktif hale gelir ve transkripsiyon işlemini başlatır. Sonra çok sayıda farklı tipte haberci RNA oluşur. Bunu izleyen birkaç dakika ile saatler içinde, yüzlerce yeni hücre içi protein oluşturmak üzere sitoplazmik ribozomlarda RNA translasyonu gerçekleşir. Ancak bütün proteinler benzer oranlarda artmaz; bir kısmı hafifçe artarken, diğerleri en az altı kat kadar artar. Tiroid hormonlarının etkilerinin çoğunun, bu yeni proteinlerin daha sonraki enzimatik ve diğer işlevlerine bağlı olduğuna inanılmaktadır.

Tiroid hormonlarının, gen transkripsiyonu üzerine olan etkilerinden bağımsız olarak, *gene bağlı olmayan* hücresel etkileri de vardır. Örneğin, tiroid hormonlarının bazı etkileri dakikalar içersinde ortaya çıkar. Bu etkiler protein sentezindeki değişikliklerle açıklanamayacak kadar hızlıdır ve gen transkripsiyon ve translasyon inhibitörlerinden etkilenmezler. Bu çeşit etkileri kalp, hipofiz ve hatta yağ dokusunda da tanımlanmıştır. Tiroid hormonunun gene bağlı olmayan etkileri plazma zarı, sitoplazma ve belki de mitokondri gibi bazı hücre organellerinde gözlenir. Tiroid hormonlarının gene bağlı olmayan etkileri, iyon kanalları ve oksidatif fosforilasyonun düzenlenmesini içerir ve ayrıca siklik AMP veya protein kinaz sinyal zincirleri gibi hücre içi ikincil habercilerin aktivasyonunu kapsar.



Şekil 76-5 Hedef hücrenin tiroid hormonu ile aktivasyonu. Tirosin (T_4) ve triiyodotironin (T_3) hücre zarından difüzyonla kolayca geçer. T_4 'ün çoğu, T_3 oluşturmak üzere deiyodine edilir. T_3 hormonu, genin tiroid hormon yanıt biriminde retinoid X reseptörüyle heterodimer şeklinde bağlı olan tiroid hormonunun reseptörüyle etkileşir. T_3 'ün reseptörüyle etkileşmesi, protein yapımını sağlayan genlerin transkripsiyonunda artış veya azalmaya neden olarak hücrede tiroid hormon yanıtını oluşturur. Tiroid hormonunun etkisi, birçok farklı sistemin hücrelerinde görülmektedir. mRNA, haberci ribonükleik asit.

Tiroid Hormonları Hücresel Metabolik Aktiviteyi Artırır

Tiroid hormonları hemen hemen bütün vücut dokularının metabolik aktivitesini artırır. Büyük miktarlarda hormon salgılandığı zaman, bazal metabolizma hızı normalin yüzde 60-100'ü oranında artabilir. Bu durumda besinlerin enerji için kullanım hızı da büyük oranda artar. Protein sentez hızındaki artışla eşzamanlı protein katabolizma hızında da artış gözlenir. Genç kişilerde büyüme hızı büyük oranda artma gösterir. Zihinsel işlevler hızlanır ve diğer endokrin bezlerin çoğunun aktivitesi artar.

Tiroid Hormonları Mitokondrilerin Sayısını ve Aktivitesini Artırır. Tirosin veya triiyodotironin bir hayvana verildiği zaman, vücut hücrelerinin çoğunda mitokondrilerin sayısı ve büyüklüğü artar. Hatta hayvanın metabolizma hızındaki artışla hemen hemen doğru orantılı olarak, mitokondrilerin toplam yüzey alanı artar. Bu yüzden tirosinin ana işlevlerinden biri, hücresel işlevlere enerji sağlamak için adenosin trifosfat (ATP) oluşum hızını artırmak için, mitokondri sayı ve aktivitesini artırmaktır. Ancak mitokondrilerin sayı ve aktivitesindeki artış, hücrelerin aktivitesindeki artışın nedeni olabileceği gibi *sonucu* da olabilir.

Tiroid Hormonları Hücre Zarından İyonların Aktif Transportunu Artırır. Tiroid hormonlarına cevap olarak artan enzimlerden biri $Na^+-K^+-ATPaz$ 'dır. Bu da sonuçta, sodyum ve potasyumun her ikisinin de bazı dokuların hücre zarlarından taşınmasını artırır. Bu olay enerji kullandığından ve vücutta ısı üretimini artırdığından, tiroid hormonunun vücutun metabolik hızını artırma mekanizmalarından birisinin de bu olabileceği öne sürülmektedir. Gerçekten de, tiroid hormonu ile hücrelerin birçoğu sodyum iyonuna karşı geçirgen hale gelir; bu da sodyum pompasını daha fazla aktive ederek ısı oluşumunu daha da artırır.

Tiroid Hormonunun Büyüme Üzerine Etkisi

Tiroid hormonunun büyüme üzerine hem genel hem de özel etkileri vardır. Örneğin, tiroid hormonunun kurbağa larvalarının kurbağaya başkalaşımı için gerekli olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir.

İnsanda tiroid hormonunun büyüme üzerine etkisi esas olarak büyüme dönemindeki çocuklarda belirgindir. Hipotiroidisi olan kişilerde büyüme hızı büyük oranda geri kalır. Hipertiroidisi olanlarda ise çocuğun daha erken yaşlarda oldukça uzun boylu olmasına yol açan aşırı iskelet büyümesi gözlenir. Ancak kemikler daha hızlı olgunlaştığından ve epifizler erken yaşta kapandığından, büyüme süresi ve kişinin sonunda ulaşacağı erişkin boyu aslında kısalmıştır.

Tiroid hormonunun önemli bir etkisi de, fetal hayatta ve doğumdan sonraki ilk birkaç yılda beyin büyüme ve gelişimini sağlamaktır. Eğer fetüs yeterli miktarda tiroid hormonu salgılamazsa, hem doğumdan önce, hem de doğumdan sonra beyin büyüme ve gelişmesi büyük oranda geri kalır ve beyin normalden küçük olur. Eğer doğumdan sonraki günler veya haftalar içinde özel tiroid tedavisi yapılmazsa, tiroid bezi olmayan çocuk hayatı boyunca zihinsel olarak yetersiz kalır. Bu konu, bu bölümde daha sonra ayrıntılı olarak tartışılacaktır.

Tiroid Hormonunun Özgül Vücut Mekanizmalarına Etkileri

Karbonhidrat Metabolizmasının Uyarılması. Tiroid hormonu, karbonhidrat metabolizmasını hemen hemen her yönüyle uyarır. Bunlar, glikozun hücreler tarafından tutulmasında artma, glikolizde artma, glikoneojenezde artma, sindirim sisteminden emilim hızında artma ve hatta karbonhidrat metabolizması üzerine etkilerine ikincil ortaya çıkan insülin salgılanmasında artmadır. Olasılıkla bütün bu etkiler, hücresel metabolik enzimlerin hepsinde tiroid hormonu tarafından oluşturulan artışın bir sonucudur.

Yağ Metabolizmasının Uyarılması. Aslında yağ metabolizması, tiroid hormonunun etkisiyle hemen hemen her yönüyle artar. Özellikle lipitlerin hızla yağ

dokusundan mobilize edilmesi, vücuttaki yağ depolarının herhangi bir doku elemanından çok daha büyük oranda azalmasına yol açar. Bu durum, plazma serbest yağ asidi düzeyini artırır ve hücrelerde serbest yağ asitlerinin oksidasyonunu önemli ölçüde hızlandırır.

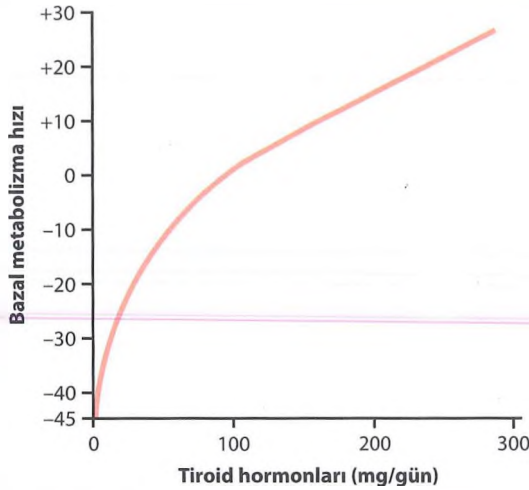
Plazma ve Karaciğer Yağlarına Etkisi. Tiroid hormonunun artışı, serbest yağ asitlerini artırmasına rağmen, plazmadaki kolesterol, fosfolipit ve trigliseritlerin miktarını azaltır. Bunun aksine, tiroid salgısının azalması, kolesterol, fosfolipit ve trigliseritlerin plazma düzeyinin büyük oranda artmasına ve neredeyse daima karaciğerde aşırı yağ depolanmasına da yol açar. Uzun süreli hipotiroidizmde, plazma kolesterolündeki büyük artış, Bölüm 68'de tartışıldığı gibi genellikle ileri derecede aterosklerozla birliktedir.

Tiroid hormonunun plazma kolesterol düzeyini azaltma mekanizmalarından birisi, kolesterolün safraya salgılanma hızını belirgin şekilde artırması ve sonunda feçesle kaybına yol açmasıdır. Tiroid hormonunun kolesterol salgısını artırmasındaki olası mekanizma, karaciğer hücrelerindeki düşük dansiteli lipoprotein reseptörlerini artırması, bunun sonucunda düşük dansiteli lipoproteinlerin plazmadan hızla uzaklaştırılması ve sonunda bu lipoproteinlerdeki kolesterolün karaciğer hücreleri tarafından safraya salgılanmasıdır.

Vitamin Gereksiniminin Artması. Tiroid hormonu birçok enzimin miktarını artırdığından ve vitaminler bazı enzim ve ko-enzimlerin gerekli parçaları olduklarından, tiroid hormonu vitamin gereksinimini de artırır. Bu yüzden tiroid hormonu aşırı salgılandığında, aynı zamanda fazla miktarda vitamin alınmazsa göreceli bir vitamin yetersizliği oluşabilir.

Bazal Metabolik Hızın Artması. Tiroid hormonu vücutun hemen hemen bütün hücrelerinde metabolizmayı artırdığından, aşırı miktarlardaki hormon, bazal metabolizma hızını bazen normalin yüzde 60-100'ü kadar artırır. Diğer taraftan, hiç tiroid hormonu üretilmediği zaman, bazal metabolizma hızı, hemen hemen normalin yarısına kadar düşer. Şekil 76-6, tiroid hormonunun günlük alımı ile bazal metabolizma hızı arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Bazal metabolizma hızının yüksek olması için aşırı miktarda hormona gereksinim vardır.

Vücut Ağırlığında Azalma. Tiroid hormon düzeyinin çok artması hemen daima vücut ağırlığını azaltır; hormon düzeyinin çok azalması ise neredeyse daima vücut ağırlığını artırır. Bu etkiler her zaman oluşmaz; çünkü tiroid hormonu iştahı da artırır ve bu da metabolizma hızındaki değişiklikleri karşılayabilir.



Şekil 76-6 Tiroid hormonunun (T_1 ve T_3) günlük salgılanma hızı ile bazal metabolizma hızı arasındaki yaklaşık ilişki.

Tiroid Hormonlarının Kalp-Damar Sistemine Etkisi

Kan Akımı ve Kalp Debisinde Artma. Dokularda metabolizmanın artışı oksijenin normalden daha hızlı kullanımına ve dokulardan metabolik son ürünlerin normalden daha fazla miktarda serbestlenmesine yol açar. Bu etkiler, çoğu vücut dokusunda vazodilatasyona ve böylece kan akımında artışa neden olur. Vücuttan ısı kaybı gereksiniminin artması nedeniyle, özellikle deri kan akımının hızı artar. Kan akımındaki artışın bir sonucu olarak kalp debisi de artar ve hatta aşırı tiroid hormonun varlığında bazen normalin yüzde 60 ya da daha fazlasına çıkar. Şiddetli hipotiroidizmde ise debi, normalin yüzde 50'sine kadar düşer.

Kalp Hızında Artma. Tiroid hormonunun etkisiyle kalp hızı, kalp debisine göre beklenenden daha fazla artar. Bu yüzden tiroid hormonunun olasılıkla kalbin uyarılabilirliğine direkt bir etkisi vardır ve bu da kalp hızını artırmaktadır. Bu etkinin özel bir önemi vardır; çünkü kalp hızı, klinisyenlerin bir hastada tiroid hormonunun aşırı veya yetersiz olup olmadığını saptamak için kullandıkları duyarlı fiziksel bulgulardan birisidir.

Kalbin Atım Gücünde Artma. Tiroid hormonunun yapımındaki artış nedeniyle enzimatik aktivitenin artması, tiroid hormonunun miktarı sadece hafifçe yüksek olduğu zaman kalp gücünü belirgin şekilde artırır. Bu, hafif ateş ve egzersiz sırasında görülen kalbin atım gücündeki artışla benzerlik gösterir. Bununla birlikte, tiroid hormonu belirgin olarak arttığında, uzun süreli aşırı protein katabolizması nedeniyle kalp kasının kuvveti azalır. Gerçekten de bazı ağır tirotoksikozlu hastalar, kalp debisinin artması sonucu kalp yükündeki artış ve miyokard yetmezliğine ikincil gelişen kalp dekompanasyonu nedeniyle ölürlür.

Normal Arteriyel Basınç. Tiroid hormonu verildikten sonra *ortalama* arteriyel basınç genellikle değişmez. Bununla birlikte, hipertiroidizmde kalp atımları arasında dokulardan geçen kan akımının artması nedeniyle sisto-

lik basıncın 10-15 mm Hg kadar yükselmesi ve diyastolik basıncın benzer bir miktarda düşmesiyle, nabız basıncı sıklıkla artar.

Solunumda Artma. Metabolizma hızının artması oksijen kullanımını ve karbondioksit oluşumunu artırır. Bu etkiler solunumun derinliğini ve hızını artıran bütün mekanizmaları uyandır.

Mide-Bağırsak Hareketlerinde Artma. Daha önce tartışıldığı gibi, iştah ve besin alımındaki artışa ek olarak, tiroid hormonları hem sindirim sıvılarının salgılanma hızını, hem de mide-bağırsak kanalının hareketlerini artırır. Hipertiroidizmde sıklıkla ishal gözlenir. Tiroid hormonunun eksikliği ise kabızlığa yol açabilir.

Merkezi Sinir Sisteminde Uyarıcı Etkiler. Genel olarak tiroid hormonu beynin gelişim hızını artırır. Ancak sıklıkla da beyin işlevlerinin ayrışmasına neden olur; tersine tiroid hormonunun eksikliği ise bu işlevi azaltır. Hipertiroidili kişilerde aşırı sinirlilik, kaygı, aşırı endişe ve paranoya gibi birçok psikonörotik eğilimler gelişebilir.

Kasların İşlevine Etkisi. Tiroid hormonunda hafif artış genellikle kasların cevabını güçlendirir. Ancak hormon miktarı çok yüksek olduğu zaman, aşırı protein katabolizması nedeniyle kaslar güçsüzleşir. Diğer taraftan, tiroid hormonunun eksikliği kasların tembellişmesine yol açar ve kaslar kasıldıktan sonra yavaş gevşer.

Kas Tremoru. Hipertiroidizmin en tipik belirtilerinden birisi ince kas tremorudur. Bu Parkinson hastalığındaki gibi veya üşüyerek titremedeki gibi kaba bir tremor değildir; çünkü saniyede 10-15 kez kadar hızlı bir frekansla oluşur. Tremor, uzatılan parmakların üzerine bir kağıt koyup, kağıdın titreşim derecesi izlenerek kolayca görülebilir. Bu tremorun, kas tonusunu kontrol eden omurilik alanlarındaki nöron sinapslarında işlevselliğin artmasına bağlı olduğuna inanılmaktadır. Tremor, tiroid hormonunun merkezi sinir sistemi üzerindeki etki derecesini değerlendirmede önemli bir göstergedir.

Uykuya Etkisi. Tiroid hormonunun kas ve merkezi sinir sistemi üzerindeki aşırı yorucu etkisi nedeniyle hipertiroidili kişiler sıklıkla sürekli bir yorgunluk hissederekler. Ancak tiroid hormonlarının sinapslardaki uyarıcı etkileri nedeniyle uyumakta güçlük çekerler. Tersine, bazen günde 12-14 saatlik uykunun gözlemlendiği aşırı derecedeki uyku basması hissi (somnia) ise hipotiroidizmin bir özelliğidir.

Diğer Endokrin Bezlere Etkisi. Tiroid hormonunun artması, diğer endokrin bezlerin çoğunda salgı hızını artırır; ancak aynı zamanda dokuların hormonlara gereksinimini de artırır. Örneğin, tiroksin salgısının artması vücudun her yerinde glikoz metabolizmasını hızlandırır ve böylece pankreasın insülin salgısına ihtiyacın artmasına yol açar. Tiroid hormonu kemik yapımıyla ilgili

birçok metabolik aktiviteyi de artırır ve bu nedenle paratiroid hormon gereksinimini de artırır. Adrenal glikokortikoidlerin karaciğerde inaktivasyon hızını da artırır. Bu, ön hipofizden geribildirim mekanizmasıyla adrenokortikotropik hormon yapımında artışa ve sonuçta adrenal bezlerden glikokortikoid salgılanma hızının artışına yol açar.

Tiroid Hormonunun Cinsel İşlevlere Etkisi. Normal cinsel işlev için tiroid salgısının yaklaşık olarak normal düzeyde olması gerekir. Erkeklerde tiroid hormonu eksikliği libido kaybına yol açabilir. Diğer taraftan, hormonun aşırı fazlalığı bazen iktidarsızlığa yol açar.

Kadınlarda tiroid hormonunun eksikliği sıklıkla *menoraji* ve *polimenore*'ye neden olur; bunlar sırasıyla aşırı ve sık menstrüel kanamayı ifade eder. Ancak bazı kadınlarda tiroid yetmezliğinin düzensiz adet görmeye ve hatta bazen *amenore*'ye yol açabilmesi şaşırtıcıdır.

Hipotiroidili bir kadında, erkekte olduğu gibi, libidonun çok azalmış olması da olasıdır. Hipertiroidili kadında kanamanın çok azalması anlamındaki *oligomenore*'ye sık rastlanması ve bazen amenoreyle sonuçlanması durumu daha da karışık hale getirir.

Tiroid hormonunun gonadlara etkisi özel bir işleve odaklanamaz. Bu etki olasılıkla, gonadlar üzerindeki doğrudan metabolik etkileri ve cinsel işlevleri kontrol eden ön hipofiz hormonları aracılığıyla ortaya çıkan uyarıcı ve baskılayıcı geribildirim etkilerinin ortaklaşa çalışmasının sonucudur.

Tiroid Hormonunun Salgısının Düzenlenmesi

Vücutta, metabolik aktiviteyi normal düzeylerde sürdürmek için tiroid hormonunun her zaman uygun miktarda salgılanması gerekir. Bunu sağlamak için, hipotalamus ve ön hipofiz bezi, özel geribildirim mekanizmaları yoluyla, tiroid salgı hızını kontrol eder. Bu mekanizmalar aşağıdaki gibidir.

TSH (Ön Hipofiz Bezinden) Tiroid Salgısını Artırır. Tirotropin olarak da bilinen ve yaklaşık 28.000 molekül ağırlığında bir glikoprotein olan TSH, bir ön hipofiz hormonudur. Bölüm 74'de tartışılan bu hormon, tiroid bezinden tiroksin ve triiyodotironinin salgısını artırır. Tiroid bezindeki özgül etkileri aşağıdaki gibidir:

1. Folliküllerde daha önce depo edilmiş olan *tiroglobulin proteolizinin artması* sonucu, tiroid hormonlarının kana serbestlenmesi ve follikül maddesinin kendisinin azalması,
2. Bez hücrelerinde "iyodür tutulma" hızını artıran *iyodür pompa aktivitesinin artması*, bazen hücre içi iyodür konsantrasyonunun hücre dışına oranının normalin sekiz katına kadar çıkması,
3. Tiroid hormonlarını oluşturmak üzere *tirozinin iyotlanmasının artması*,
4. *Tiroid hücrelerinin büyüklüğünün ve salgı aktivitesinin artması*,

5. *Tiroid hücreleri sayısının artması* ve ek olarak hücrelerin kübik şekilden silindirik şekle dönüşmesi ve tiroid epitelinin follikül içine çok sayıda katlantı oluşturmaları.

Özet olarak, TSH tiroidin bez hücrelerinin bilinen tüm salgılama aktivitelerini artırır.

TSH verildikten sonra oluşan en önemli ilk etki, 30 dakika içinde kana tiroksin ve triiyodotironin serbestlenmesine yol açan tiroglobulin proteolizinin başlamasıdır. Diğer etkilerin tam olarak gelişmesi için saatler, hatta günler veya haftalar gerekir.

TSH'nın Uyarıcı Etkisine Siklik Adenozin Monofosfat Aracılık Eder. TSH'nın tiroid hücreleri üzerindeki çok sayıda ve değişik etkilerini açıklamak geçmişte güçtü. Ancak şimdi bu etkilerin çoğunun hücrenin "ikinci haberci" *siklik adenozin monofosfat (cAMP)* sisteminin aktivasyonu sonucu olduğu kesindir.

Bu aktivasyonda ilk olay, TSH'nın tiroid hücrelerinin bazal zar yüzeyindeki özgül TSH reseptörlerine bağlanmasıdır. Bu olay, membranda adenil siklazı aktive eder; o da hücrede cAMP oluşumunu artırır. Sonunda cAMP bir ikinci haberci olarak davranarak, hücrenin her tarafında çok sayıda fosforilasyona yol açan protein kinazı aktive eder. Sonuç, hem tiroidin hormon salgısında ani bir artış, hem de uzun sürede tiroidin kendi bez dokusunda büyümedir.

Bölüm 74'de tartışıldığı gibi, tiroid hücre aktivitesinin kontrolündeki bu yol, vücudun diğer birçok hedef dokusundaki cAMP'nin "ikinci haberci" işlevlerine benzemektedir.

TSH'nın Ön Hipofizden Salgılanması Hipotalamusun Tirotropin-Serbestleştirici Hormonu Tarafından Düzenlenir

TSH'nın ön hipofizden salgılanması bir hipotalamus hormonu olan tirotropin-serbestleştirici hormon (TRH) tarafından kontrol edilir. Bölüm 74'de açıklandığı gibi, TRH, hipotalamusun medyan eminensindeki sinir uçlarından salgılanır ve sonra buradan hipotalamus-hipofiz portal sistemiyle ön hipofize taşınır.

TRH saf olarak elde edilmiştir. Tripeptit amid-*parglutamil-histidil-prolin-amid* yapısında basit bir maddedir. TRH, ön hipofiz bez hücrelerini doğrudan etkileyerek TSH salgısını artırır. Hipotalamustan ön hipofize giden portal sistem tıkandığı zaman ön hipofizden TSH salgı hızı büyük oranda azalır; fakat sifıra kadar düşmez.

TRH'nın, ön hipofizin TSH salgılayan hücrelerinde TSH oluşturmalarının molekül düzeyindeki mekanizmasında ilk adım, hücrelerin zarında bulunan TRH reseptörlerine bağlanmasıdır. Bu, hipofiz hücreleri içerisindeki *fosfolipaz ikinci haberci sistemini* aktive ederek büyük miktarda fosfolipaz C oluşumuna yol açar. Bunu kalsiyum iyonları ve diaçil gliserol dahil birçok ikinci haberci ürünün oluşumu izler ve sonunda TSH'nın serbestlenmesi sağlanır.

Soğuk ve Diğer Sinirsel Uyarıların TRH ve TSH Salgısı Üzerine Etkisi. Hipotalamustan TRH salgı hızını ve buna bağlı olarak ön hipofizden TSH salgısını artırdığı en iyi bilinen uyarılardan biri, hayvanın soğuğa maruz kalmasıdır. Bu etki neredeyse kesin olarak hipotalamusun vücut sıcaklığını kontrol eden merkezlerinin uyarılmasının sonucudur. Sıçanların birkaç hafta şiddetli soğuğa maruz kalması, tiroid hormonunun serbestlenmesini bazen normalin yüzde 100'ünden fazla artırırken, bazal metabolizma hızını da yüzde 50 kadar artırabilir. Gerçekten de, kutup bölgelerine göç eden kişilerde bazal metabolizma hızının normalin yüzde 15–20 üstüne çıktığı bilinmektedir.

Çeşitli duygusal reaksiyonlar da TRH ve TSH serbestlenmesini etkileyerek dolaylı olarak tiroid hormonlarının salgılanmasını değiştirir. Diğer taraftan, sempatik sinir sistemini güçlü bir şekilde uyaran heyecan ve endişe gibi durumlar TSH salgısında akut bir azalmaya neden olur. Çünkü bu durumlar olasılıkla metabolik hızda ve vücut ısı üretiminde artışa yol açarak ısı kontrol merkezinde zıt bir etki oluşturmaktadır.

Hipofiz sapı kesildikten sonra, hem bu duygusal etkilerin hem de soğüğün etkisinin gözlenmemesi, bu her iki etkinin de hipotalamus aracılığıyla oluşturulduğunun göstergesidir.

Ön Hipofizden TSH Salgısının Azalmasında Tiroid Hormonunun Geribildirim Etkisi

Vücut sıvılarında tiroid hormonunun artması, ön hipofizden TSH salgısını azaltır. Tiroid hormonunun salgı hızı normalin yaklaşık 1,75 katına yükseldiği zaman TSH salgı hızı hemen hemen sıfıra düşer. Ön hipofiz hipotalamustan ayrıldığı zaman bile, bütün bu baskılayıcı geribildirim etkisinin neredeyse tamamı oluşmaya devam eder. Bu yüzden, Şekil 76-7'de görüldüğü gibi, artan tiroid hormonu olasılıkla TSH salgısını, esas olarak ön hipofiz bezine doğrudan etki ederek baskılamaktadır. Bu geribildirim mekanizmasının bağımsız olarak etkisi serbest

tiroid hormonlarının vücut sıvılarındaki düzeyini hemen hemen sabit tutmaktadır.

Tiroid Salgısını Baskılayan Antitiroid Maddeler

En iyi bilinen antitiroid ilaçlar *tiyosiyanat*, *propiltiourasil* ve yüksek konsantrasyonlardaki *inorganik iyodürler*dir. Bu ilaçların her birinin, tiroid salgısını engelleme mekanizması bir diğerinden farklıdır ve aşağıdaki gibi açıklanabilir.

Tiyosiyanat İyonları İyodür Tutulmasını Azaltır. İyodür iyonlarını tiroid hücrelerine pompalayan aynı aktif pompa, tiyosiyonat iyonları, perklorat iyonları ve nitrat iyonlarını da pompalayabilir. Bu nedenle, yeterince yüksek konsantrasyonda tiyosiyanat veya diğer iyonlardan bir tanesinin verilmesi, hücrelere iyodür taşınmasının yarışmalı baskılanmasına, yani iyodür tutulma mekanizmasının baskılanmasına yol açabilir.

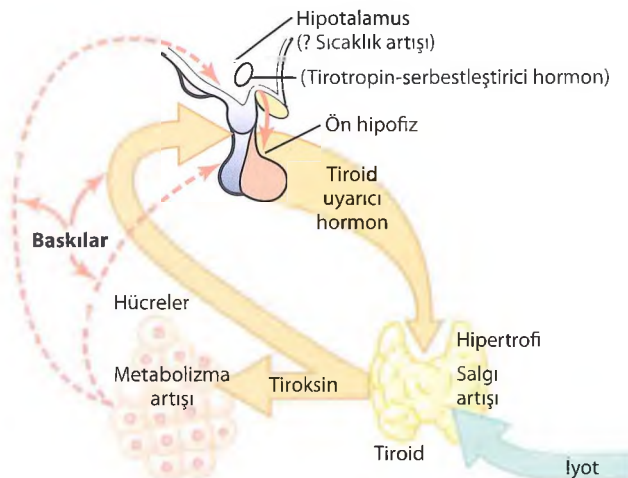
Bez hücrelerine iyodür sağlanmasındaki azalma tiroglobulin oluşumunu durdurmaz; sadece oluşan tiroglobulinin iyotlanması ve böylece tiroid hormonlarının oluşmasını önler. Tiroid hormonlarının eksikliği ise ön hipofizden TSH salgısını artırır. Artmış TSH salgısı yeterli miktarlarda tiroid hormonlarını yapamayan tiroid bezinin daha fazla büyümesine yol açar. Bu yüzden, tiroid salgısını engellemek için tiyosiyanatlar ve diğer bazı iyonların kullanımı *guatr* diye adlandırılan tiroid bezinin fazlaca büyümesine neden olabilir.

Propiltiourasil Tiroid Hormonu Oluşumunu Azaltır. Propil-tiourasil (ve metimazol ile karbimazol gibi diğer benzer maddeler) iyodürlerden ve tirozinden tiroid hormonu oluşumunu engeller. Bunun mekanizması kısmen, tirozinin iyotlanması için gerekli peroksidad enzim aktivitesinin engellenmesine, kısmen de tiroksin veya triiyodotironin oluşturmak üzere iyotlanmış iki tirozinin eşleşmesinin engellenmesine bağlıdır.

Tiyosiyanat gibi, propiltiourasil de tiroglobulinin oluşumunu engellemez. Bu yüzden tiroglobulinde tiroksin ve triiyodotironin yokluğu, ön hipofiz bezinden TSH salgısını artıran geribildirim çok güçlenmesine neden olur. Bu da bez dokusunun gelişmesini uyarıp guatr oluşumuna yol açar.

Yüksek Konsantrasyonlardaki İyodürler Tiroid Bezinin Büyüklüğünü ve Aktivitesini Azaltır. Kanda iyodürler *yüksek konsantrasyonda* (normal plazma düzeyinin 100 katı kadar) bulunduğu zaman tiroid bezinin birçok aktivitesi azalır. Ancak çoğu kez sadece birkaç hafta süreyle azalmış olarak kalır. Etki, iyodür tutulma hızının ve aynı zamanda tiroid hormonu oluşturmak için tirozinin iyotlanma hızının azalması şeklindedir. Daha da önemlisi, yüksek iyodür konsantrasyonu nedeniyle tiroid bez hücreleri tarafından kolloidin follikülerden normal endositozu da engellenir. Bu olay depolanmış kolloiddan tiroid hormonlarının serbestlenmesindeki ilk adım olduğundan, tiroid hormonunun kana salgılanmasında neredeyse ani bir kesilme gerçekleşir.

Yüksek konsantrasyonlardaki iyodürler, diğer antitiroid ajanların çoğunun yol açtığı zıt etkilerin aksine, tiroid aktivitesinin bütün safhalarını azalttığından, tiroid bezinin büyüklüğünü ve özellikle kanlanması azaltır. Bu nedenle, tiroid bezinin cerrahi olarak çıkarılmasından 2–3 hafta önce gerekli cerrahi işlemleri ve özellikle kanamayı azaltmak için hastalara sıklıkla iyodür verilir.



Şekil 76-7 Tiroid salgısının düzenlenmesi.

Tiroid Hastalıkları

Hipertiroidizm

Hipertiroidizmin etkilerinin çoğu, daha önce tartışılan tiroid hormonunun fizyolojik etkilerinden kolayca anlaşılabilir. Ancak özellikle hipertiroidizmin gelişmesine, tanısına ve tedavisine ilişkin bazı özgül etkilerden söz etmek gerekir.

Hipertiroidizmin Nedenleri (Toksik Guatr, Tirotoksikoz, Graves Hastalığı). Hipertiroidizimli hastaların çoğunda tiroid bezi normalin iki üç katına kadar büyür; çok fazla hiper-plazi ile ve folliküller hücre dizisinin follikül içine doğru katlantılar oluşturmasıyla hücrelerin sayısı büyük miktarda artabilir. Ayrıca her hücre kendi salgılama hızını da birkaç kat artırır. Radyoaktif iyot tutulmasıyla ilgili çalışmalar, bu hiperplastik bezlerin bazılarının normalin 5–15 katı kadar tiroid hormonu salgıladıklarını göstermiştir.

Hipertiroidizmin en yaygın formu olan Graves' hastalığı, tiroid bezindeki TSH reseptörlerine karşı *tiroid uyarıcı immünoglobulinler* (TSI'ler) adı verilen antikorların oluştuğu otoimmün bir hastalıktır. Bu antikorlar, TSH'nın bağlandığı aynı zar reseptörlerine bağlanırlar ve hücrelerin cAMP sisteminde devamlı bir aktivasyon başlatırlar. Bu da hipertiroidizm gelişimiyle sonuçlanır. TSH'nın bir saatlik etki süresinin aksine, TSI antikorları tiroid bezini 12 saat kadar uzun bir süre uyarırlar. TSI'nın neden olduğu yüksek düzeydeki tiroid hormonu salgıları ise ön hipofizden TSH oluşumunu baskırlar. Bu nedenle, hemen hemen tüm Graves' hastalarında TSH konsantrasyonları, artıştan daha çok, normale göre (neredeyse sıklıkla sıfıra kadar) azalmıştır.

Hipertiroidizme neden olan antikorlar hemen hemen kesin olarak tiroid dokusuna karşı oluşan otoimmünite sonucunda gelişirler. Olasılıkla kişinin hayatının herhangi bir döneminde tiroid hücrelerinden aşırı miktarda tiroid hücre antijeni serbestlenmiş ve bu da tiroid bezinin kendisine karşı antikorların oluşumuna yol açmıştır.

Tiroid Adenomu. Hipertiroidizm bazen tiroid dokusunda gelişen ve büyük miktarlarda tiroid hormonu salgılayan bölgesel bir adenom (bir tümör) nedeniyle oluşur. Bu, daha sık görülen hipertiroidizm tipinden farklıdır ve genellikle herhangi bir otoimmün hastalık ile ilgili değildir. Adenomun ilginç bir etkisi, büyük miktarlarda tiroid hormonu salgılamaya devam ettiği sürece tiroid bezinin geri kalan kısmının salgı işlevinin neredeyse tamamen baskılanmasıdır. Çünkü adenom tarafından salgılanan tiroid hormonu, hipofiz bezinde TSH yapımını baskılamaktadır.

Hipertiroidizmin Belirtileri

Daha önce tartışılan tiroid hormonlarının fizyolojisi dikkate alındığında, hipertiroidizm belirtilerinin neler olabileceği açıktır. Bunlar başlıca, (1) uyarılabilirliğin çok artması, (2) sıcaklığa tahammülsüzlük, (3) terlemenin artması, (4) az ya da çok kilo kaybı, (bazen 45 kilograma kadar) (5) değişen şiddette ishal, (6) kas zayıflığı, (7) sinirlilik veya diğer psikik bozukluklar, (8) aşırı yorgunluk fakat uyuyamama ve (9) ellerde tremordur.

Ekzoftalmi. Şekil 76-8'de gösterildiği gibi, hipertiroidizimli hastaların çoğunda göz kürelerinde değişik derecelerde ileri doğru çıkma gelişir. Bu duruma *ekzoftalmi* denir. Hipertiroidizimli hastaların yaklaşık üçte birinde önemli



Şekil 76-8 Ekzoftalmik hipertiroidizimli hasta. Gözlerin fırlamasına ve üst göz kapaklarının geri çekilmesine dikkat ediniz. Bu hastanın bazal metabolizma hızı +40'dır. (Dr. Leonard Posey'in izniyle.)

derecede ekzoftalmi oluşur ve bazen gözün öne çıkışı o kadar ileri derece de olur ki, optik siniri gerip görme yeteneğini bozacak dereceye ulaşır. Çok daha sıklıkta, kişi gözünü kırptığında veya uyuduğunda göz kapakları kapanmadığı için gözleri zedelenir. Sonuçta gözlerin epitel yüzeyi kurur, tahriş olur ve sıklıkla enfekte olur. Bu da korneada ülser gelişmesine yol açar.

Gözlerin öne çıkmasının nedeni orbita arkasındaki dokuların ödemle şişmesi ve ekstraoküler kaslardaki dejeneratif değişikliklerdir. Hastaların çoğunun kanında göz kaslarıyla etkileşen immünoglobulinler bulunur. Ayrıca TSI miktarı yüksek olan hastalarda bu immünoglobulinlerin konsantrasyonu da en yüksek düzeydedir. Bu nedenle, ekzoftalminin de hipertiroidizm gibi, otoimmün bir olay olduğunu düşündürecek birçok neden vardır. Hipertiroidizm tedavi edildiğinde genellikle ekzoftalmi büyük ölçüde geriler.

Hipertiroidizm İçin Tanı Testleri. Genel bir hipertiroidizm olgusu için en doğru tanı testi, uygun radyoimmün ölçüm yöntemleri kullanarak, plazmada "serbest" tiroksin (ve bazen triiyodotironin) miktarının doğrudan ölçülmesidir.

Kullanılan diğer bazı testler ise şunlardır:

1. Ağır hipertiroidizmde bazal metabolizma hızı genellikle +30 ile +60'a kadar yükselir.
2. Plazmadaki TSH miktarı radyoimmün ölçüm ile belirlenir. Tirotoksikozun sık görülen tipinde, ön hipofizden TSH salgısı dolaşımda bulunan büyük miktarlardaki tiroksin ve triiyodotironin tarafından o kadar baskılanır ki plazmada hemen hemen hiç TSH bulunmaz.
3. TSI miktarı radyoimmün yöntem ile ölçülür. Tirotoksikozda sıklıkla yüksek, tiroid adenomunda ise düşüktür.

Hipertiroidizm Tedavisinin Fizyolojisi. Hipertiroidizm için en doğrudan tedavi tiroid bezinin büyük bir kısmının cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Bezin cerrahi olarak çıkarılması için, genellikle ameliyattan önce hastanın hazırlanması istenir. Bu hazırlık, hastanın bazal metabolizma hızı normale dönene kadar, genellikle birkaç hafta propiltiourasil verilerek yapılır. Daha sonra ameliyattan önceki 1–2 hafta yüksek miktarda iyodür verilerek bezin küçülmesi ve kanlanması azalması sağlanır. Çağdaş yöntemlerin gelişmesinden önce, cerrahi girişim nedeniyle ölüm oranı 25'de 1 kadarken, gelişmiş hastanelerde ameliyat öncesi bu işlemlerin uygulanmasıyla oran 1000'de birden aza düşürülmüştür.

Hiperplastik Tiroid Bezinin Radyoaktif İyotla Tedavisi

Enjekte edilen iyodür dozunun yüzde 80 ila 90'ı enjeksiyondan sonraki bir gün içinde hiperplastik toksik tiroid bezi tarafından alınır. Enjekte edilen iyot radyoaktif ise, bu radyoaktif iyot tiroid bezi salgı hücrelerinin çoğunu tahrip edebilir. Hastaya genellikle 5 miliküri radyoaktif iyot verilir ve durumu birkaç hafta sonra yeniden değerlendirilir. Hasta hala hipertiroid ise, tiroid normale dönene kadar ilave dozlar uygulanır.

Hipotiroidizm

Hipotiroidizmin etkileri genellikle hipertiroidizmin tersidir. Ancak burada hipotiroidizme özgü bazı fizyolojik mekanizmalar söz konusudur. Hipertiroidizm gibi hipotiroidizm de olasılıkla tiroid bezine karşı gelişen bir otoimmünite (*Hashimoto hastalığı*) ile başlatılır. Ancak bu immünite uyarıcı olmaktan çok tahrip edicidir. Hastaların çoğunda tiroid bezlerinde önce otoimmün "tiroidit" yani tiroid inflamasyonu oluşur. Bu, bezin giderek bozulmasına ve sonunda fibrozuna yol açar. Bu da tiroid hormonu salgısının azalmasına veya durmasına neden olur. Aşağıda belirtilen, sıklıkla *tiroid guatrı* denilen tiroid bezlerinde büyümeyle beraber seyreden diğer birçok hipotiroidi tipleri de vardır.

Besinsel İyot Eksikliğine Bağlı Endemik Kolloid Guatr. "Guatr" deyimi tiroid bezinin çok büyümesi anlamına gelir. İyot metabolizması tartışılırken belirtildiği gibi, yeterli miktarda tiroid hormonu oluşması için *her yıl* yaklaşık 50 miligram iyot almak gerekir. Dünyanın bazı bölgelerinde özellikle İsviçre Alpleri, And'lar ve A.B.D'nin Büyük Göller Bölgesindeki toprakta yiyeceklerle bu kadar az miktarı sağlayacak düzeyde bile iyot yoktur. Bu nedenle, iyotlanmış sofra tuzu kullanımından önce bu bölgelerde yaşayan birçok kişide *endemik guatr* diye adlandırılan aşırı büyük tiroid bezinin oluştuğu görülmüştü.

Büyük endemik guatrların gelişme mekanizması şöyledir: İyot yokluğu hem tiroksin hem de triiyodotironin yapımını engeller. Sonuç olarak ön hipofizde TSH yapımını baskılayacak hormon olmaması, ön hipofizden aşırı miktarda TSH salgılanmasına yol açar. TSH da tiroid hücrelerinin, folliküllere çok büyük miktarlarda tiroglobulin kolloidi salgılamasına neden olur ve bez gittikçe büyür. Fakat iyot yokluğu nedeniyle, tiroglobulin molekülünde tiroksin ve triiyodotironin oluşumu gözlenmez. Bu yüzden ön hipofizde TSH yapımı baskılanamaz. Folliküller aşırı boyutlara ulaşır ve tiroid bezi normalin 10 ile 20 katı kadar büyüyebilir.

İdiyopatik Nontoksik Kolloid Guatr. İyot yetersizliği olmayan kişilerde de endemik kolloid guatrdakine benzer şekilde tiroid bezleri büyüyebilir. Bu guatrlı bezler normal miktarda tiroid hormonu salgılayabilir; ancak daha sık olarak, endemik guatrdaki gibi hormon salgısı baskılanmıştır.

İdiyopatik kolloid guatrlı hastalarda tiroid bezinin büyümesinin esas nedeni bilinmemektedir; ancak bu hastaların çoğu hafif tiroidit belirtileri gösterirler. Bu nedenle, tiroiditin hafif hipotiroidi oluşturduğu ve bunun da TSH salgısını artırdığı ve bezin inflamasyonsuz kısımlarında ilerleyici büyümeye yol açtığı ileri sürülmüştür. Bu düşünce bu bezlerin neden genellikle nodüler olduğunu, yani bazı kısımları büyürken diğer kısımlarının tiroidit nedeniyle haraplandığını açıklayabilir.

Kolloid guatrlı bazı kişilerin tiroid bezinde, tiroid hormonlarının oluşumu için gerekli enzim sisteminde bir bozukluk vardır. Bu bozukluklar arasında sıklıkla rastlanılanlar şunlardır:

1. *İyodür tutulma mekanizmasının yetersizliği* ve bu nedenle tiroid hücrelerine yeterince iyot pompalanamaması,
2. *Peroksidaz sisteminin yetersizliği* ve buna bağlı olarak iyodürlerin iyoda okside edilememesi,
3. *Tiroglobulin molekülünde iyotlanmış tirozinlerin eşleşmesinin yetersizliği* ve bu nedenle tiroid hormonlarının son haline dönüşememesi,
4. *Deiyodinaz enziminin yetersizliği* ve buna bağlı olarak tiroid hormonlarını oluşturmak üzere eşleşmemiş iyotlu tirozinlerden, iyodun (bu, iyodun yaklaşık üçte ikisidir) geri kazanımının olamaması ve böylece iyot eksikliğinin gelişmesi.

Son olarak, bazı besinler propiltiourasil tipinde anti-tiroid etkiye sahip *guatrojenik maddeleri* içerirler ve böylece tiroid bezinin TSH uyarısı ile büyümesine yol açar. Bu tip guatrojenik maddeler özellikle bazı şalgam ve lahana türlerinde bulunur.

Hipotiroidizmin Fizyolojik Özellikleri. Hipotiroidizm, tiroidit, endemik kolloid guatr, idiyopatik kolloid guatr, radyasyon ile tiroid bezinin haraplanması veya tiroid bezinin cerrahi olarak çıkarılması gibi nedenlerden hangisi ile olursa oluşsun fizyolojik etkileri aynıdır. Bunların arasında yorgunluk ve günde 12 ila 14 saat uyuma ile görülen aşırı uyku hali, ileri derecede kas güçsüzlüğü, kalp atım hızının yavaşlaması, kalp debisinin azalması, kan hacminin azalması, bazen kilo artışı, kabızlık, zihinsel yavaşlık, saç büyümesinin yavaşlaması ve derinin pullanması şeklinde ortaya çıkan vücudun birçok trofik işlevinin yetersizliği, kurbağaninkine benzeyen boğuk bir ses gelişmesi ve ağır olgularda miksödem diye adlandırılan tüm vücutta önemli bir görünümün oluşması gibi etkiler vardır.

Miksödem. *Miksödem* tiroid hormon işlevinin hemen hemen hiç olmadığı hastalarda gelişir. Şekil 76-9, böyle bir hastada göz altı torbalanmalarını ve yüzün şişmesini göstermektedir. Miksödemde, açıklanamayan nedenlerle, proteine bağlı kondroitin sülfat ve hiyalüronik asit miktarının çok artışı, interstisyel alanlarda aşırı miktarda doku jeli oluşumuna ve dolayısı ile toplam interstisyel sıvı miktarının artmasına yol açar. Aşırı sıvı, jel yapısı nedeniyle oldukça hareketsizdir ve oluşan ödem çukur yapmayan tiptedir.



Şekil 76-9 Miksödemli bir hasta. (Dr. Herbert Langford'un izniyle.)

Hipotiroidizmde Ateroskleroz. Daha önce belirtildiği gibi, tiroid hormonunun yokluğu, yağ ve kolesterol metabolizmasındaki değişiklik ve karaciğerden safrayla uzaklaştırılan kolesterolün azalması nedeniyle, kan kolesterol miktarını artırır. Kan kolesterolünün artışı, genellikle ateroskleroz artışıyla ilişkilidir. Bu nedenle, hipotiroidili hastaların birçoğunda, özellikle miksödemli olanlarda, ateroskleroz gelişir. Bu da sonuçta perifer damar hastalığına, sağlığa ve sonunda erken ölüme neden olan koroner arter hastalığına yol açar.

Hipotiroidizmde Tanı Testleri. Daha önce hipertiroidizm tanısı için tanımlanan testler hipotiroidizmde ters yönde sonuç verirler. Kandaki serbest tiroksin düşüktür. Miksödemde bazal metabolizma hızı -30 ila -50 arasındadır. Bir test dozunda TRH verildiğinde, ön hipofizden salgılanan TSH genellikle çok artar (ön hipofizin TRH'ya karşı duyarlı olduğu nadir hipotiroidizm olguları hariç).

Hipotiroidizmin Tedavisi. Şekil 76-4, tiroksinin bazal metabolizma hızına etkisini ve bu etkinin normalde bir aydan daha uzun süreli olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, günde bir veya birden fazla tiroksin tabletinin ağız yoluyla alınması ile vücutta tiroid hormon aktivitesinin sabit bir düzeyde tutulması kolaylıkla sağlanır. Ayrıca hipotiroidizmli hastanın uygun şekilde tedavisi o kadar başarı sağlar ki, önceden miksödemli olan hastaların bile 50 yıldan uzun süren tedaviyle 90'lı yaşlara kadar yaşaması söz konusu olabilir.

Kretinizm

Kretinizm, fetal hayat, bebeklik veya çocukluk dönemindeki aşırı hipotiroidizm sonucu gelişir. Bu hastalık özellikle büyümede yetersizlik ve zihinsel gerilik ile tanımlanır. Tiroid bezinin doğumsal yokluğu (konjenital kretinizm), tiroid bezinde genetik bir bozukluk nedeniyle yeterli tiroid hormonu yapılamaması veya diyetle iyot yokluğu nedeniyle (endemik kretinizm) ortaya çıkar. Endemik kretinizmin şiddeti besinlerle alınan iyot miktarına bağlı olarak çok değişir. Coğrafi olarak toprağında yaygın iyot eksikliği bulunan bir bölgenin tüm halkının kretin olma eğilimi gösterdiği bilinmektedir.

Tiroid bezi olmayan bir yeni doğanda, doğum öncesinde anne tarafından bir miktar (ancak genellikle yetersiz) tiroid hormonu sağlandığından, görünüm ve işlevler normal olabilir; ancak doğumdan birkaç hafta sonra yeni doğanın hareketleri yavaşlar ve hem fiziksel hem de zihinsel büyüme çok geri kalır. Tedavisi ne zaman yapılırsa yapılsın, kretinizmli yenidoğanın fiziksel büyümesi normale döndürülebilir; ancak kretinizm doğumdan sonraki birkaç hafta içinde tedavi edilmezse zihinsel gelişme geriliği düzeltilemez. Bunun nedeni, normal zihinsel gelişimin doğumdan sonraki bu kritik döneminde, merkezi sinir sistemi nöronlarının büyüme, dallanma ve miyelinleşmesinin geri kalmasıdır.

Kretinizmli çocukta tipik olarak iskeletin büyümesi, yumuşak dokunun büyümesinden çok daha fazla baskılanır. Bu orantısız büyümenin sonucu olarak olasılıkla yumuşak dokular aşırı büyür ve kretinizmli çocuklar şişman, tıknaz, kısa boylu bir görünüm kazanır. Bazen dil, iskelet büyümesine kıyasla o kadar büyük hale gelir ki yutkunma ve nefes almayı engeller. Bu durum da bazen, bebeğin boğulmasına neden olabilen, tipik bir gırtlaktan solumaya yol açar.

Kaynaklar

- Bizhanova A, Kopp P: The sodium-iodide symporter NIS and pendrin in iodide homeostasis of the thyroid, *Endocrinology* 150:1084, 2009.
- Brent GA: Clinical practice. Graves' disease, *N Engl J Med* 358:2594, 2008.
- Chiamolera MI, Wondisford FE: Thyrotropin-releasing hormone and the thyroid hormone feedback mechanism, *Endocrinology* 150:1091, 2009.
- De La Vieja A, Dohan O, Levy O, et al: Molecular analysis of the sodium/iodide symporter: impact on thyroid and extrathyroid pathophysiology, *Physiol Rev* 80:1083, 2000.
- Dayan CM: Interpretation of thyroid function tests, *Lancet* 357:619, 2001.
- Dayan CM, Panicker V: Novel insights into thyroid hormones from the study of common genetic variation, *Nat Rev Endocrinol* 5:211, 2009.
- Dohan O, De La Vieja A, Paroder V, et al: The sodium/iodide Symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance, *Endocr Rev* 24:48, 2003.
- Gereben B, Zavacki AM, Ribich S, et al: Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling, *Endocr Rev* 29:898, 2008.
- Heuer H, Visser TJ: Pathophysiological importance of thyroid hormone transporters, *Endocrinology* 150:1078, 2009.
- Kharlip J, Cooper DS: Recent developments in hyperthyroidism, *Lancet* 373:1930, 2009.
- Klein I, Danzi S: Thyroid disease and the heart, *Circulation* 116:1725, 2007.
- O'Reilly DS: Thyroid function tests—time for a reassessment, *BMJ* 320:1332, 2000.
- Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE: Thyroiditis, *N Engl J Med* 348:2646, 2003.

St Germain DL, Galton VA, Hernandez A: Defining the roles of the iodothyronine deiodinases: current concepts and challenges, *Endocrinology* 150:1097, 2009.

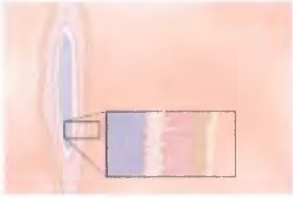
Szkudlinski MW, Fremont V, Ronin C, et al: Thyroid-stimulating hormone and thyroid-stimulating hormone receptor structure-function relationships, *Physiol Rev* 82:473, 2002.

Vasudevan N, Ogawa S, Pfaff D: Estrogen and thyroid hormone receptor interactions: physiological flexibility by molecular specificity, *Physiol Rev* 82:923, 2002.

Yen PM: Physiological and molecular basis of thyroid hormone action, *Physiol Rev* 81:1097, 2001.

Zimmermann MB: Iodine deficiency, *Endocr Rev* 30:376, 2009.

Adrenokortikal Hormonlar



Her biri yaklaşık 4 gram ağırlığında olan *böbreküstü bezleri* (*adrenal bezler*) her iki böbreğin üst kutbunda yerleşmişlerdir. Şekil 77-1'de görüldüğü gibi, böbreküstü bezi iki farklı bölümden oluşmuştur: *Böbreküstü bezi medullası* (*adrenal medulla*) ve *böbreküstü bezi korteksi* (*adrenal korteks*). Bezin merkezinde yer alan ve %20'sini oluşturan medulla, işlevsel olarak sempatik sinir sistemi ile ilişkilidir. Sempatik uyarıya yanıt olarak *epinefrin* ve *norepinefrin* hormonlarını salgılar. Bu hormonlar tüm vücutta sempatik sinirlerin doğrudan uyarılmasında ortaya çıkan etkilere neden olur. Bu hormonlar ve etkileri Bölüm 60'da sempatik sinir sistemiyle ilişkili olarak ayrıntılı biçimde tartışılmıştır.

Adrenal korteks, *kortikosteroidler* olarak adlandırılan tamamen farklı bir grup hormon salgılar. Bu hormonların hepsi steroid kolesterolden sentezlenir ve benzer kimyasal formüle sahiptir. Bununla birlikte, molekül yapılarındaki küçük farklılıklar birçok farklı ve çok önemli işlevleri gerçekleştirmelerini sağlar.

Kortikosteroidler: Mineralokortikoidler, Glikokortikoidler ve Androjenler. Adrenal korteksten iki önemli adrenokortikal hormon salgılanır: *mineralokortikoidler* ve *glikokortikoidler*. Bunlara ek olarak, az miktarda seks hormonları özellikle *androjenik hormonlar* salgılanır ve bunlar vücutta erkek seks hormonu testosteron benzeri etkilere neden olurlar. Normal koşullarda önem taşıyamalarına rağmen, böbreküstü bezi korteksinin bazı anormalliklerinde aşırı miktarlarda salgılanarak (bölümde daha sonra tartışılacak) erkekleştirici etkilere neden olabilirler.

Mineralokortikoidler, hücre dışı sıvıların elektrolitlerini (mineralleri) -özellikle sodyum ve potasyumu-etkilemeleri nedeniyle bu ismi alırlar. **Glikokortikoidler** ise, kan glikoz konsantrasyonunu artırmada önemli bir etkiye sahip olmaları nedeniyle bu ismi alırlar. Ayrıca protein ve yağ metabolizmasındaki etkileri, vücut işlevi açısından karbonhidrat metabolizmasındaki etkileri, kadar önem taşır.

Mineralokortikoidler, hücre dışı sıvıların elektrolitlerini (mineralleri) -özellikle sodyum ve potasyumu-etkilemeleri nedeniyle bu ismi alırlar. *Glikokortikoidler* ise, kan glikoz konsantrasyonunu artırmada önemli bir etkiye sahip olmaları nedeniyle bu ismi alırlar. Ayrıca protein ve yağ metabolizmasındaki etkileri, vücut işlevi açısından karbonhidrat metabolizmasındaki etkileri, kadar önem taşır.

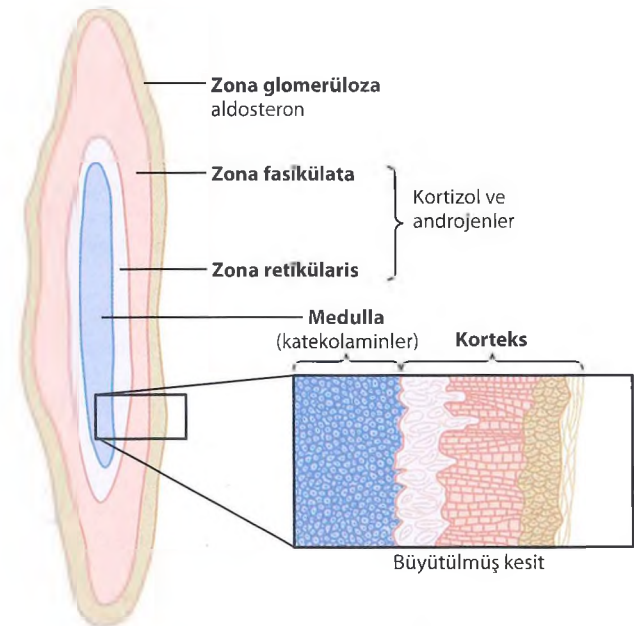
Böbreküstü bezi korteksinden 30'dan fazla steroid izole edilmiştir ancak sadece ikisi insan vücudunun normal endokrin işlevi açısından olağanüstü önemlidir: en temel mineralokortikoid olan *aldosteron* ve temel glikokortikoid olan *kortizol*.

Adrenokortikal Hormonların Sentez ve Salgılanması

Adrenal Korteks Üç Farklı Tabakaya Sahiptir.

Şekil 77-1 böbreküstü bezi korteksinin oldukça farklı üç tabakadan oluştuğunu göstermektedir:

1. **Zona glomerüloza:** Kapsülün hemen altında yer alıp adrenal korteksin yaklaşık olarak yüzde 15'ini oluşturur. Bu hücreler adrenal bezde aldosteron salgılayan tek hücre grubudur, çünkü aldosteron sentezi için gerekli olan *aldosteron sentaz* enzimi içerirler. Bu



Şekil 77-1 Adrenokortikal hormonların böbreküstü bezi korteksinin farklı bölgelerinden salgılanması ve adrenal medulladan katekolaminlerin salgılanması.

hücrelerin salgıları esas olarak hücre dışı sıvıdaki *anjiyotensin II* ve *potasyum* konsantrasyonları tarafından kontrol edilir. Her ikisi de aldosteron salgılanmasını uyarır.

2. **Zona fasikülata:** Ortada ve en geniş tabaka olup adrenal korteksin yaklaşık yüzde 75'ini oluşturur. Bu tabakadan glikokortikoid olan *kortizol* ve *kortikosteronun* yanı sıra az miktarda *adrenal androjenler* ve *östrojenler* salgılanır. Bu hücrelerin salgıları büyük ölçüde *adrenokortikotropik hormon* (ACTH) aracılığı ile hipotalamus-hipofiz aksı tarafından kontrol edilir.
3. **Zona retikülaris:** Korteksin derin tabakası olup adrenal androjenler olan *dehidroepiandrosteron* (DHEA) ve *androstenedion* ile az miktarda östrojen ve bazı glikokortikoidleri salgılar. Bu hücrelerin salgısı da ACTH tarafından kontrol edilir. Ancak, kontrolde hipofizden salgılanan *kortikal androjen-uyarıcı hormon* gibi diğer faktörler de rol oynar. Adrenal androjen yapımını kontrol eden mekanizmalar, glikokortikoidler ve mineralokortikoidler kadar iyi anlaşılamamıştır.

Aldosteron ve kortizol salgısı birbirinden bağımsız mekanizmalarla kontrol edilmektedir. Aldosteron salgısını artıran anjiyotensin II gibi faktörler zona glomerülozda hipertrofiye yol açarken, diğer iki bölgeyi etkilemezler. Benzer şekilde, ACTH gibi kortizol ve adrenal androjen salgısını artıran faktörler, zona fasikülata ve zona retikülariste hipertrofiye neden olurken, zona glomerülozaya çok az etki ederler.

Adrenokortikal Hormonlar Kolesterolde Türeyen Steroidlerdir. Adrenal korteksten salgılananlar dahil insandaki steroid hormonların tümü kolesterolde sentezlenir. Adrenal korteks hücreleri, asetattan az miktarda kolesterol sentez edebilmelerine rağmen, steroid sentezinde kullanılan kolesterolün yaklaşık yüzde 80'i dolaşımdaki düşük dansiteli lipoproteinlerden (LDL) sağlanır. Yüksek miktarda kolesterol içeren LDL'ler plazmadan interstisyel sıvıya sızarlar ve adrenokortikal hücre zarlarındaki *kaplı çukurlar* adı verilen yapılarda yer alan özgül reseptörlere bağlanırlar. Bu yapılar daha sonra *endositoz* ile hücre içine alınırlar ve lizozomlarla kaynaşan vezikülleri oluştururlar. Bu olayın sonucunda adrenal steroid hormonların sentezinde kullanılan kolesterol serbestleşir.

Kolesterolün adrenal hücrelere taşınması geribildirim mekanizmalarıyla düzenlenmektedir. Örneğin, adrenal steroid sentezini uyaran ACTH, adrenokortikal hücrelerdeki LDL reseptörlerinin sayısını ve LDL'den kolesterol serbestlenmesini sağlayan enzimlerin aktivitesini artırır.

Hücreye giren kolesterol mitokondriye gider ve burada *kolesterol desmolaz* enzimi ile *pregnenolon*'a parçalanır. Bu olay adrenal steroidlerin oluşumundaki hız kısıtlayıcı basamaktır (Şekil 77-2). Adrenal korteksin tüm tabakalarında, bu ilk basamak aldosteron ve kortizol salgısını kontrol eden farklı faktörler tarafından uyarılır. Örneğin kortizol salgısını uyaran ACTH ve aldosteron salgısını uyaran anjiyotensin II, kolesterolün *pregnenolona* dönüşümünü artırır.

Adrenal Steroidlerin Sentez Yolları. Şekil 77-2 adrenal korteksin önemli steroid ürünleri olan aldosteron, kortizol ve androjenlerin oluşumundaki başlıca aşamaları göstermektedir. Temelde tüm bu aşamalar hücrenin *mitokondri* ve *endoplazmik retikulum* organellerinde gerçekleşir. Bu aşamaların bir kısmı bu organellerin birinde, bir kısmı da diğerinde ortaya çıkar. Her bir aşama özgül bir enzim sistemiyle katalize edilir. Şemada yer alan tek bir enzimin değişikliği bile çok farklı tiplerde ve oranlarda hormonların yapılmasına neden olabilir. Örneğin, bu yoldaki enzimlerden sadece birinin aktivitesindeki değişiklik, aşırı derecede erkeksileştirici seks hormonlarının veya normal koşullarda kanda bulunmayan diğer steroid bileşiklerin oluşumuna neden olabilir.

Şekil 77-2, en önemli mineralokortikoid olan aldosteron ile en önemli glikokortikoid olan kortizolun kimyasal formüllerini göstermektedir. Kortizolun 3 no'lu karbonunda ketoksijen bulunurken 11 ve 21 no'lu karbonları hidroksillenir. Mineralokortikoid olan aldosteronun, 18 no'lu karbonuna oksijen atomu bağlanmıştır.

Temel mineralokortikoid ve glikokortikoid hormonlar olan aldosteron ve kortizolun yanı sıra, bu aktivitelerin birine veya her ikisine sahip diğer steroidler de az miktarlarda böbreküstü bezi korteksinden salgılanır. Ayrıca, normalde adrenal kortekste yapılmayan birçok güçlü steroid hormon sentezlenmiştir ve tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Sentetik olanlar dahil önemli kortikosteroid hormonlar Tablo 77-1'de özetlendiği gibi şunlardır:

Mineralokortikoidler

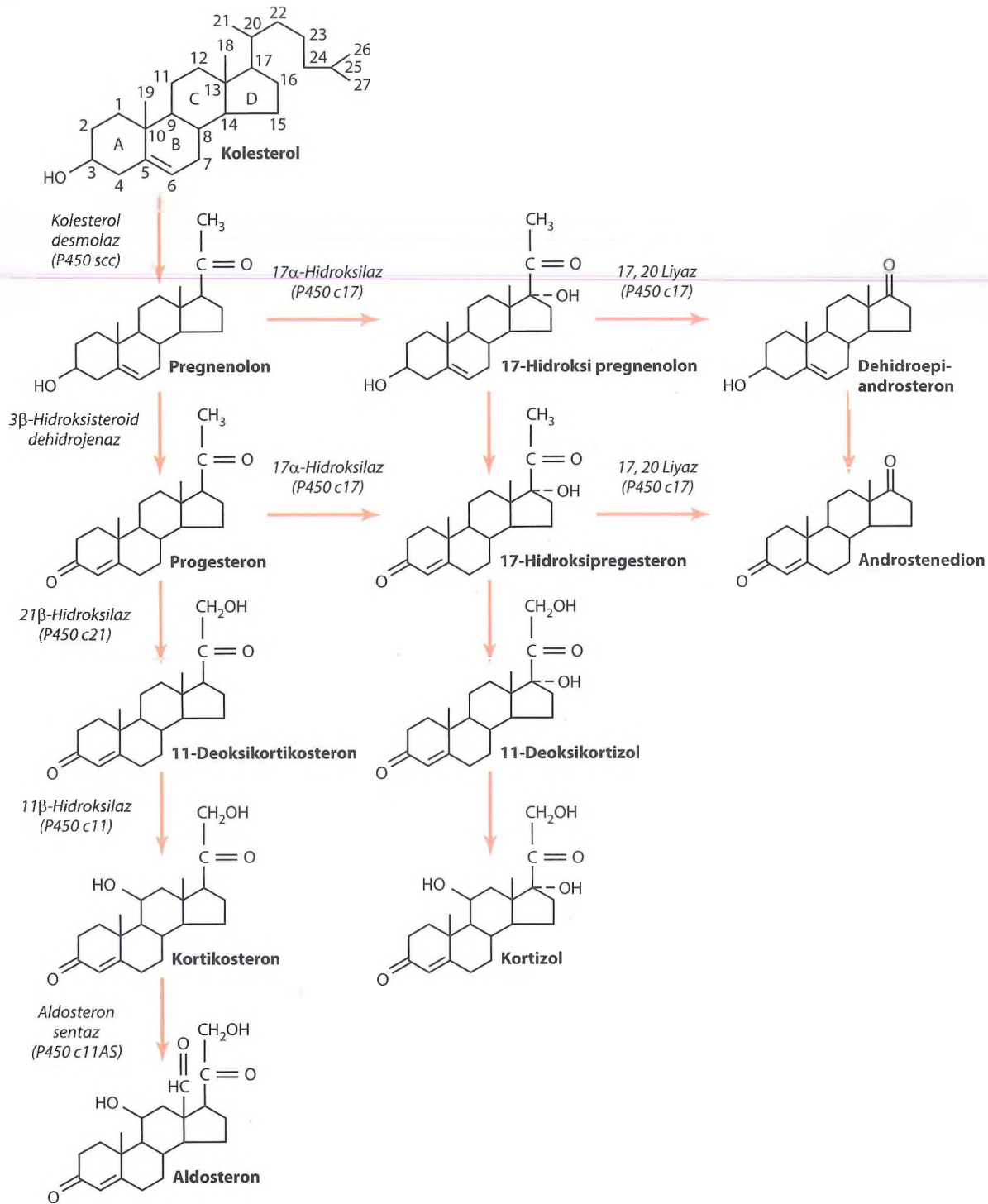
- Aldosteron (çok güçlü, mineralokortikoid aktivitenin yaklaşık yüzde 90'ından sorumlu)
- Deoksikortikosteron (aldosteronun otuzda biri kadar güçlü ancak çok az miktarda salgılanır)
- Kortikosteron (hafif mineralokortikoid aktiviteye sahip)
- 9 α -Florokortizol (sentetik, aldosterondan hafifçe daha güçlü)
- Kortizol (mineralokortikoid aktivitesi çok az ancak fazla miktarda salgılanır)
- Kortizon (hafif mineralokortikoid aktiviteye sahip)

Glikokortikoidler

- Kortizol (çok güçlü, glikokortikoid aktivitenin yaklaşık yüzde 95'inden sorumlu)
- Kortikosteron (toplam glikokortikoid aktivitenin yaklaşık yüzde 4'ünden sorumlu ancak kortizola göre daha az güçlü)
- Kortizon (sentetik, hemen hemen kortizol kadar güçlü)
- Prednizon (sentetik, kortizoldan 4 kat daha güçlü)
- Metilprednizon (sentetik, kortizoldan 5 kat daha güçlü)
- Deksa-metazon (sentetik, kortizoldan 30 kat daha güçlü)

Bu listeden bu hormonların bir kısmının hem glikokortikoid hem de mineralokortikoid aktiviteye sahip olduğu açıkça anlaşılmaktadır. Özellikle kortizolun bir dereceye kadar mineralokortikoid aktiviteye sahip olması önemlidir. Çünkü kortizolun aşırı salındığı bazı sendromlar, güçlü glikokortikoid etkilerle birlikte önemli miktarda mineralokortikoid etkilere neden olurlar.

Mineralokortikoid aktivitesi hemen hemen hiç bulunmayan sentetik hormon deksametazon oldukça fazla gliko-



Şekil 77-2 Steroid hormonların adrenal korteksteki sentez basamakları. Enzimler yatık olarak gösterilmiştir.

kortikoid aktiviteye sahiptir ve özellikle özgül glikokortikoid aktivitenin uyarılmasında önemli bir ilaştır.

Adrenokortikal Hormonlar Plazma Proteinlerine Bağlanırlar. Plazmada kortizolün yaklaşık yüzde 90-95'i plazma proteinlerine bağlanır. Bunlar özellikle, *kortizol-bağlayan globülin* veya *transkortin* olarak bilinen bir globülin ve daha az miktarda da albümindir. Plazma proteinlerine yüksek derecede bağlı olması nedeniyle, kortizolün plazmadan uzaklaştırılması yavaştır. Bu nedenle kortizol 60-90 dakikalık nispeten uzun bir yarı ömre sahiptir. Diğer taraftan, dolaşım-

daki aldosteronun sadece yüzde 60'ı plazma proteinleri ile birleşir. Yaklaşık yüzde 40'ı serbest şekildedir. Bunun sonucu olarak aldosteronun yarı ömrü 20 dakika kadar olup nispeten kısadır. Bu hormonların bağlı ve serbest şekillerinin her ikisi de hücre dışı sıvıda taşınır.

Adrenal steroidlerin plazma proteinlerine bağlı olması, serbest hormon konsantrasyonlarındaki olası dalgalanmaları (kısa süreli stres sırasında kortizol ve ACTH'nın dönemsel salgılanmasında olduğu gibi) azaltıcı bir etki gösterir. Bu

Tablo 77-1 Erişkinde Adrenal Steroid Hormonları; Sentetik Steroidler ve Onların Göreceli Glikokortikoid ve Mineralokortikoid Etkileri

Steroidler	Ortalama Plazma Konsantrasyonu (serbest ve bağlı, µg/100 ml)	Ortalama Salgılanan Miktar (mg/24 saat)	Glikokortikoid Etkileri	Mineralokortikoid Etkileri
Adrenal Steroidler				
Kortizol	12	15	1,0	1,0
Kortikosteron	0,4	3	0,3	15,0
Aldosteron	0,006	0,15	0,3	3000
Deoksikortikosteron	0,006	0,2	0,2	100
Dehidroepiandrosteron	175	20	—	—
Sentetik Steroidler				
Kortizon	—	—	0,8	1,0
Prednizolon	—	—	4	0,8
Metilprednizon	—	—	5	—
Deksametazon	—	—	30	—
9α-florokortizol	—	—	10	125

Steroidlerin glikokortikoid ve mineralokortikoid aktiviteleri, kortizol 1,0 alınarak göreceli olarak verilmiştir.

depo işlevi adrenal hormonların vücut genelinde eşit bir şekilde dağılmalarına da yardımcı olur.

Adrenokortikal Hormonlar Karaciğerde Metabolize Olurlar. Adrenal steroidler başlıca karaciğerde yıkılır ve özellikle *glukuronik aside* ve daha az ölçüde sülfatlara konjüge olurlar. Bu maddeler etkin değildir ve mineralokortikoid veya glikokortikoid etkinlikleri yoktur. Bu konjüge maddelerin yaklaşık yüzde 25'i safrayla ve daha sonra dışkıyla atılırlar. Kalan yüzde 75'i dolaşıma katılır ancak plazma proteinlerine bağlanmazlar ve plazmada ileri derecede çözünür durumdadırlar. Bu nedenle, kolayca böbreklerde filtre edilir ve idrarla atılırlar. Karaciğer hastalıklarında adrenokortikal hormonların inaktivasyon hızı ileri derecede bozulur ve böbrek hastalıklarında inaktif konjugatların atılmaları azalır.

Aldosteronun kanda normal konsantrasyonu yaklaşık 100 ml'de 6 nanogram (bir gramın altı milyarda biri) ve salgılanma hızı 150 µg/gün (0,15 mg/gün)'dür. Aldosteronun kan konsantrasyonu besinle alınan sodyum ve potasyum dahil birçok faktörle oldukça etkilenir.

Kanda kortizol konsantrasyonu ortalama 12 µg/100 ml ve salgılanma hızı ortalama 15–20 mg/gün'dür. Bununla birlikte kortizolun kandaki konsantrasyonu ve salgılanma hızı gün boyunca dalgalanma gösterir. Daha ilerde tartışılacağı üzere günün erken saatlerinde artar ve akşam saatlerinde azalır.

Mineralokortikoidlerin İşlevleri-Aldosteron

Mineralokortikoid Yetersizliği Böbreklerden Aşırı Miktarda Sodyum Klorür Kaybına ve Hiperkalemiye Yol Açar. Böbreküstü bezi korteks salgısının toplam kaybı, yoğun tuz tedavisi veya mineralokortikoid enjeksiyonu yapılmazsa genellikle 3 gün ile 2 hafta içerisinde ölüme neden olur.

Mineralokortikoidlerin yokluğunda, hücre dışı sıvıda potasyum konsantrasyonu belirgin derecede artarken sodyum ve klorür vücuttan kaybedilir ve toplam hücre dışı sıvı hacmi ile kan hacmi oldukça azalır. Kısa sürede kalp debisi azalır; ölüme sonuçlanan şok benzeri bir durum gelişir. Bu olayların tümü aldosteron veya diğer bazı mineralokortikoidlerin verilmesiyle önlenabilir. Bu nedenle, mineralokortikoidler böbreküstü bezi korteks hormonlarının akut "hayat kurtarıcı" bölümünü oluştururlar. Glikokortikoidler, daha ileride tartışılacağı gibi, fiziksel ve mental "stresin" zararlı etkilerine karşı koymada aynı ölçüde gereklidir.

Aldosteron, Adrenalde Salgılanan Başlıca Mineralokortikoiddir. Adrenokortikal salgılardaki mineralokortikoid aktivitenin hemen hemen yüzde 90'ını aldosteron sağlar. Korteksten salgılanan başlıca glikokortikoid olan kortizol da anlamlı mineralokortikoid aktiviteye sahiptir. Aldosteronun mineralokortikoid aktivitesi kortizoldan yaklaşık olarak 3000 kat fazladır, fakat kortizolun plazma konsantrasyonu aldosteronunkinin hemen hemen 2000 katıdır.

Kortizol, mineralokortikoid reseptörlerine de yüksek afiniteyle bağlanır. Bununla birlikte böbrek epitel hücreleri kortizolu kortizona çeviren 11β-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 enzimine de sahiptir. Kortizonun mineralokortikoid reseptörlerine istekli bağlanmaması nedeniyle kortizol normal koşullarda belirgin mineralokortikoid etki göstermez. Ancak genetik 11β-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 aktivitesi eksik hastalarda kortizol hemen hemen tam mineralokortikoid aktiviteye sahip olabilir. Bu duruma *görünür mineralokortikoid fazlalığı sendromu* GMF denir çünkü hasta, plazma aldosteron düzeyi çok düşük olanlar dışında aldosteron salgısı fazla olan hastalar

gibi bazı fizyopatolojik değişiklikler gösterir. Glisiretinik asit içeren meyhan kökünün büyük miktarda alınması da 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 aktivitesini engellemesiyle GMF'ye neden olur.

Aldosteronun Böbreğe ve Dolaşıma Etkileri

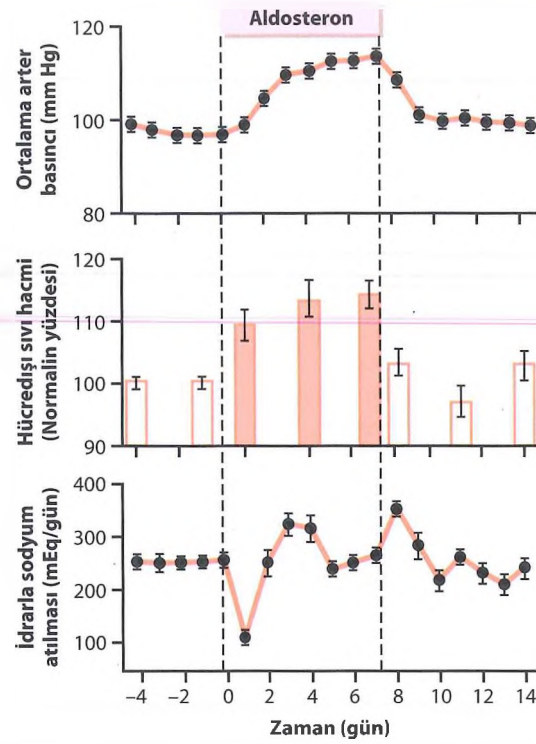
Aldosteron Böbreklerden Sodyum Geriemiilimini ve Potasyum Salgılanmasını Artırır. Bölüm 27'den hatırlanacağı gibi, aldosteron tübül epitel hücrelerinden özellikle *toplayıcı tübüldeki esas hücrelerde* ve daha az ölçüde distal tübül ve toplayıcı kanalda sodyum emilimini artırırken eşzamanlı olarak potasyum atılmasını artırır. Böylece, aldosteron, hücre dışı sıvıda sodyumun korunmasına neden olurken, potasyumun idrarla atılmasını artırır.

Plazmada aldosteronun yüksek konsantrasyonda bulunması, geçici olarak idrarla sodyum kaybını günde sadece birkaç miliekiyalan olacak kadar ileri derecede azaltabilir. Aynı zamanda idrarla potasyum kaybı geçici olarak birkaç kat artar. Böylece plazmadaki yüksek aldosteronun net etkisi, hücre dışı sıvıda potasyumu azaltırken toplam sodyum miktarını artırmaktır.

Tersine, aldosteron salgısının yokluğu, idrarla günde 10–20 gram sodyumun geçici kaybına neden olabilir. Bu miktar vücuttaki tüm sodyumun onda biri ile beşte birine eşittir. Aynı zamanda, potasyum da hücre dışı sıvıda güçlü bir şekilde korunur.

Aşırı Aldosteron Hücre dışı Sıvı Hacmini ve Arteriyel Basıncı Artırır; Plazma Sodyum Konsantrasyonuna Çok Az Etki Gösterir. Aldosteron böbreklerden sodyumun atılma hızını azaltmada güçlü bir etkiye sahip olmasına rağmen, hücre dışı sıvının sodyum konsantrasyonunda sadece birkaç miliekiyalan artışa neden olur. Bunun nedeni, sodyumun tübüllerden geriemiilimi sırasında eşzamanlı olarak eşit miktarda suyun da ozmotik olarak geriemiilmesidir. Ayrıca, hücre dışı sıvı sodyum konsantrasyonundaki küçük artışlar susamayı uyarır ve su alımını artırır. Böylece hücre dışı sıvı hacmi, sodyum konsantrasyonu hemen hemen hiç değişmeksizin sadece tutulan sodyum kadar artar.

Aldosteron vücudun en güçlü sodyum tutucu hormonlarından biri olmakla birlikte, yüksek miktarda aldosteron salgılanması sodyum birikiminde geçici bir etkiye yol açar. Aldosterona bağlı olarak hücre dışı sıvı hacminde bir veya iki günden fazla süren artma, Bölüm 19'da açıklandığı gibi arteriyel basınçta artışa neden olur. Arteriyel basınçta artma su ve tuzun böbrekler tarafından atılmasını ileri derece artırır. Bu olaya *basınç diürezisi* ve *basınç natriürezisi* denir. Böylece, hücre dışı sıvı hacmi normalin yüzde 5–15 üstüne çıktığında, arteriyel basınç da 15–25 mmHg artar ve bu kan basıncındaki artış fazla aldosterona rağmen tuz ve suyun böbreklerden atılmasını normale döndürür (Şekil 77–3).



Şekil 77-3 Köpeklerde, aldosteron infüzyonunun arter basıncı, hücre dışı sıvı hacmi ve sodyumun atılması üzerine etkisi. Aldosteronun normal plazma konsantrasyonunu yaklaşık 20 kat artıracak şekilde infüze edilmesine karşın, infüzyonun 2. gününde arter basıncının artması ve idrarla sodyum atılmasının normale dönmesi ile birlikte sodyum birikmesinden "kaçış" olayına dikkat ediniz. (Hall JE, Granger JP, Smith MJ Jr, Premen AJ'nin bulgularından: Role of renal hemodynamics and arterial pressure in aldosterone "escape". Hypertension 6 (suppl 1): 1-183-1-192,1984.)

Basınç natriürezinin ve diürezinin bir sonucu olarak böbreklerden tuz ve suyun atılmasının normale dönmeye *aldosterondan kaçma* denir. Daha sonra, vücudun tuz ve su kazanma hızı sıfır olur; aldosteron fazlalığı devam etmesine rağmen su ve tuz alımı ile böbreklerden su ve tuz atılması arasında denge sağlanır. Ancak, bu arada kişide fazla aldosterona maruz kaldığı sürece hipertansiyon gelişir.

Tersine, aldosteron salgısı sıfır olduğu zaman idrarla büyük miktarlarda tuz kaybedilir ve böylece sadece hücre dışı sıvıda sodyum klorür miktarı azalmakla kalmaz, aynı zamanda hücre dışı sıvı hacmi de azalır. Sonuçta şiddetli hücre dışı sıvı kaybı ve kan hacminde azalma *dolaşım şokuna* yol açar. Tedaviye başlanmazsa böbrek üstü bezlerinden aldosteron salgılanmasının aniden durmasını izleyen birkaç gün içinde ölüm meydana gelir.

Yüksek Miktarda Aldosteron Hipokalemiye ve Kas Zayıflığına Neden Olur; Aldosteronun İleri Derecede Azalması Hiperkalemiye ve Kardiyak Toksisiteye Neden Olur. Yüksek miktarda aldosteron sadece potasyumun hücre dışı sıvıdan idrarla aşırı miktarda kaybına neden olmakla kalmaz, aynı zamanda potasyumun hücre dışı sıvıdan vücudun birçok hücresine taşınmasını da uyarır. Böylece, bazı adrenal tümör tiplerinde olduğu

gibi, aşırı aldosteron salgısı plazma potasyum konsantrasyonunda normal değeri olan 4,5 mEq/L'den 2 mEq/L'ye kadar ciddi bir azalmaya neden olur. Bu duruma *hipokalemi* denir. Potasyum konsantrasyonu normalin yarısına düştüğü zaman, sıklıkla ağır kas zayıflığı gelişir. Bu durum, sinir ve kas lifi zarlarında normal aksiyon potansiyel iletimini engelleyen elektriksel aktivitedeki uyarılabilirlik değişikliklerine bağlıdır (Bölüm 5'e bakınız).

Tersine, aldosteron yetersiz olduğu zaman hücre dışı sıvı potasyum konsantrasyonu normalin çok üstüne çıkar. Normal değerinin yüzde 60-100'un üzerine çıktığı zaman kalp kasılması zayıflar ve aritmi gelişir. Potasyumun gidecek daha yüksek konsantrasyonlara çıkması kaçınılmaz olarak kalp yetmezliğine yol açar.

Yüksek Miktarla Aldosteron Tübülde Hidrojen İyon Salgısını Artırır ve Alkalozu Yol Açar. Aldosteron toplayıcı tübüllerin esas hücrelerinde sodyumla değişimli olarak potasyumun tübüllere salgılanmasına neden olmakla beraber aynı zamanda kortekste toplayıcı tübüllerin *interkale hücrelerinde* sodyumla değişmeli olarak hidrojen iyonlarının salgılanmasına da neden olur. Bu, hücre dışı sıvıda hidrojen iyon konsantrasyonunu azaltır ve metabolik alkalozu neden olur.

Aldosteron Ter Bezleri, Tükürük Bezleri ve Bağırsak Epitel Hücrelerinde Sodyumun ve Potasyumun Taşınmasını Uyarır

Aldosteron hemen daima ter ve tükürük bezleri üzerine aynen böbrek tübüllerindeki gibi etki gösterir. Bu bezlerin her ikisi de büyük miktarda sodyum klorür içeren primer salgı yapar; ancak salgı kanallarından geçerken sodyum klorürün büyük kısmı geri emilir. Oysa potasyum ve bikarbonat iyonları salgılanır. Aldosteron, kanallardan sodyum klorürün geri emilimini ve potasyum salgısını büyük ölçüde artırır. Ter bezlerindeki etkisi sıcak ortamda vücut tuzunu korumak açısından önemlidir. Tükürük bezlerindeki etkisi fazla miktarda tükürük kaybedildiği zaman tuzu korumak için gereklidir.

Aldosteron ayrıca bağırsaklardan sodyum geri emilimini belirgin şekilde artırır. Bu durum özellikle kolonda dışkıyla sodyum kaybını önler. Diğer taraftan, aldosteron yokluğunda, sodyum emilimi yetersizdir ve bu durumda klorür ve diğer anyonlar ile suyun emilimi de azalır. Emilemeyen sodyum klorür ve su, ishale yol açarak vücuttan tuz kaybını daha fazla artırır.

Aldosteron Etkisinin Hücresel Mekanizması

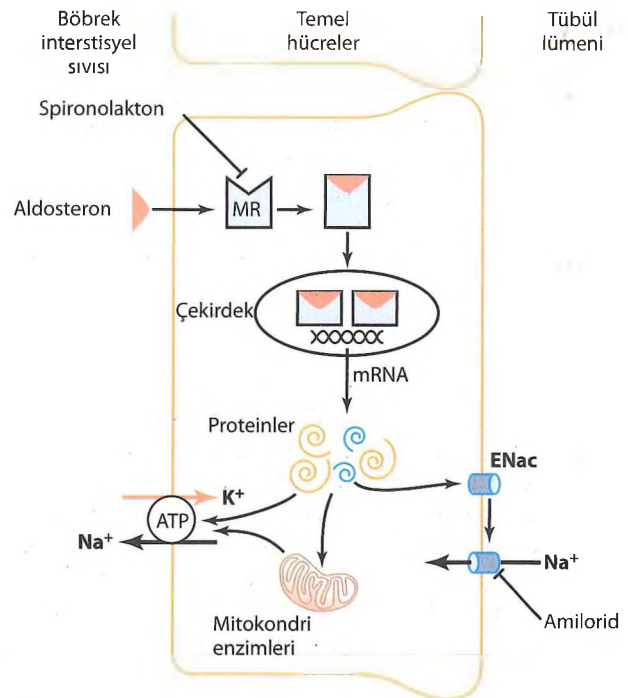
Uzun yıllardan beri mineralokortikoidlerin vücuttaki tüm etkilerinin bilinmesine rağmen, aldosteronun tübül hücrelerinde sodyum taşınmasını artırmadaki etkisi tam olarak anlaşılamamıştır. Yine de sodyum geri emiliminde artışa yol açan hücresel olayların sırası aşağıdaki gibi gözükmektedir.

Öncelikle aldosteron, hücre zarı lipitlerinde çözünabilirliği sayesinde tübül epitel hücrelerine kolaylıkla difüze olur.

İkinci olarak aldosteron, tübül hücrelerinin sitoplazmasında ileri derecede özgün olan bir sitoplazmik *mineralokortikoid reseptör* (MR) proteinle birleşir. Bu protein sadece aldosteron ile veya ona benzer bileşiklerle birleşmeye izin veren stereomolekül bir yapı gösterir. Böbrek tübül epitel hücreleri MR reseptörleri kortizol için ileri derecede özgünlüğe sahip olmalarına rağmen, daha önce tartışıldığı gibi 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 enzimi normal şartlarda kortizolün çoğunu, MR reseptörlerine kolaylıkla bağlanmayan kortizona dönüştürür.

Üçüncü olarak, aldosteron-reseptör kompleksi veya bu kompleksin ürünü, çekirdeğe difüze olur. Bunun sonucunda, sodyum ve potasyum taşınmasıyla ilişkili bir veya daha fazla haberci RNA tiplerini oluşturmak üzere DNA'nın bir veya daha fazla özgül bölgesi uyarılır.

Dördüncü olarak, haberci RNA sitoplazmaya geriye difüze olur ve ribozomlarla birleşerek protein oluşumuna neden olur. Yapılan proteinler (1) bir veya daha fazla enzimin ve (2) hücre zarında sodyum, potasyum ve hidrojen taşınması için gerekli olan tüm zar taşıma proteinlerinin bir karışımıdır (Şekil 77-4' bakınız). Özellikle yapımı artan enzimlerden biri *sodyum-potasyum adenozin trifosfataz*'dir. Bu enzim böbrek tübül hücrelerinin *bazolateral zarlarında* sodyum ve potasyum değişimini sağlayan pompanın temel parçası olarak çalışır. Belki aynı düzeyde öneme sahip diğer bir protein de, aynı tübül



Şekil 77-4 Aldosterona duyarlı epitel hücrelerinde sinyal yolları. ENaC, epitelin sodyum kanal proteini; MR, mineralokortikoid reseptör. Aldosteronla MR'ın etkinleşmesi spironolaktonla antagoneze edilebilir. Amilorid, ENaC'i engelleyen bir ilaçtır.

hücrenin lümen zarına gömülü *epitelin sodyum kanal* (ENaC) proteindir ve sodyum iyonlarının tübül lümeninden hücreye hızla difüzyonuna olanak sağlar. Daha sonra sodyum, hücrenin bazolateral zarında yerleşmiş sodyum-potasyum pompasıyla hücreden pompalanır.

Böylece aldosteron, sodyumun taşınmasında hızlı bir etkiye sahip değildir. Zira sodyumun taşınması için gerekli özgül hücre içi maddelerin oluşumuna yol açan olaylar dizisi zaman almaktadır. Hücrede yeni RNA'nın belirmesi için yaklaşık 30 dakika, sodyum taşınma hızının artmaya başlaması için yaklaşık 45 dakika gereklidir. Ancak en yüksek etkiye birkaç saat sonra ulaşılır.

Aldosteron ve Diğer Steroid Hormonların Olası Genom-Dışı Etkileri

Son çalışmalar aldosteron dahil birçok steroidin 60 ile 90 dakikalık gecikmeyle yavaş olarak *genomik* etki geliştirmesi ve gen okunması ile yeni protein sentezini başlatmasının yanı sıra birkaç saniye veya dakikada ortaya çıkan hızlı *genom-dışı etkileri* olduğunu da düşündürmüştür.

Bu genom-dışı etkilerin, peptid hormonların sinyal iletilinde kullanılan benzer biçimde ikinci haberci sistemlerle eşleşen hücre zarı reseptörlerine steroidlerin bağlanması sonucu ortaya çıktığına inanılmaktadır. Örneğin aldosteronun böbrek toplayıcı tübüllerinin epitel hücrelerinde ve damar düz kas hücrelerinde cAMP oluşumunu iki dakikadan daha az bir sürede artırdığı gösterilmiştir. Bu süre gen okunması ve yeni protein sentezi için oldukça kısadır. Diğer tip hücrelerde aldosteronun fosfatidil inozitol ikinci haberci sistemini süratle uyardığı gösterilmiştir. Bununla birlikte aldosteronun hızlı etkisinden sorumlu reseptörlerin kesin yapısı ve steroidlerin genom-dışı etkilerinin fizyolojik önemi iyi anlaşılamamıştır.

Aldosteron Salgısının Düzenlenmesi

Aldosteron salgısının düzenlenmesi; hücre dışı sıvı elektrolit konsantrasyonları, hücre dışı sıvı hacmi, kan hacmi, arter basıncı ve böbrek işlevinin birçok özel durumlarıyla sıkıca bağlantılıdır. Yani tüm bu faktörlerden bağımsız olarak aldosteron salgısının düzenlenmesini tartışmak olanaksızdır. Bu konu bölüm 28 ve 29'da ayrıntılı olarak ele alınmıştır. Bununla birlikte, burada aldosteron salgısının kontrolünün önemli noktaları sıralanacaktır.

Zona glomeruloza hücreleri tarafından salgılanan aldosteron, zona fasikülata ve zona retikularis hücreleri tarafından salgılanan kortizol ve androjenlerden hemen tamamen bağımsız bir şekilde kontrol edilir.

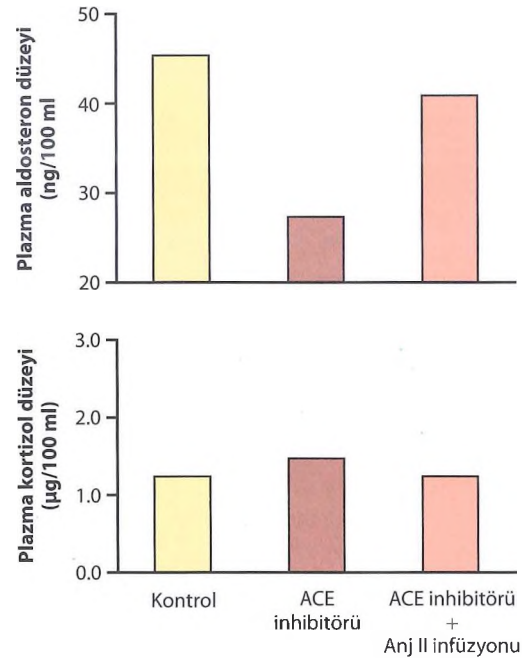
Aldosteronun düzenlenmesinde temel rol oynayan dört faktör bilinmektedir. Olası önem sıralamasına göre bunlar aşağıdaki gibidir:

1. Hücre dışı sıvıda potasyum konsantrasyonunun artması aldosteron salgılanmasını önemli ölçüde *arttırır*.

2. Hücre dışı sıvıda renin-anjiyotensin II konsantrasyonunun artması da aldosteron salgısını önemli ölçüde *arttırır*.
3. Hücre dışı sıvıda sodyum iyon konsantrasyonunun artması aldosteron salgısını *çok az azaltır*.
4. Ön hipofiz bezinden salgılanan ACTH, aldosteron salgısı için gereklidir ancak birçok fizyolojik koşullarda salgı hızını kontrol etme etkisi azdır.

Yukarıdaki faktörlerden *potasyum iyon konsantrasyonu* ve *renin-anjiyotensin sistemi*, aldosteron salgısının düzenlenmesinde en etkili olan faktörlerdir. Potasyum konsantrasyonunun yüzdesinde küçük bir artış, aldosteron salgısında çok fazla artışa neden olabilir. Benzer şekilde, böbrek kan akımının azalmasına veya sodyum kaybına yanıt olarak ortaya çıkan renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonu genellikle aldosteron salgısını birkaç katına çıkartabilir. Daha sonra, aldosteron (1) fazla potasyum iyonlarının atılımına yardım etmek için ve (2) kan hacmini ve arteryel basıncı artırmak için böbreklere etki eder. Böylece, renin-anjiyotensin sistemi normal aktivite düzeyine geri döner. Bu geribildirim kontrol mekanizmaları yaşamın devamı için gereklidir ve işlevlerini daha bütünsel olarak kavramak için Bölüm 27 ve 29 tekrar okunmalıdır.

Şekil 77-5 plazma aldosteron salgısını artıran birkaç haftalık düşük sodyum diyetinden sonra anjiyotensin



Şekil 77-5 Sodyum verilmeyen köpeklerde anjiyotensin II (Anj II) oluşumunu önlemek için 7 gün süreyle anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACE) ile tedavinin ve ACE inhibisyonundan sonra plazma Anj II düzeyini normale döndürmek için ekzojen Anj II verilmesinin etkileri. Anj II'nin engellenmesinin kortizol düzeyini çok hafifçe etkileyerek temelde plazma aldosteron düzeyini azalttığına dikkat ediniz. Bu durum sodyumun azaldığı koşullarda Anj II'nin, aldosteron salgısını uyarmadaki önemli rolünü göstermektedir. (Hall JE, Guyton AC, Smith MJ Jr, Coleman TG'nin bulgularından: Chronic blockade of angiotensin II formation during sodium deprivation. Am J Physiol 237-F424 1979.).

- dönüştürücü enzim inhibitörü ile anjiyotensin II oluşumunun engellenmesinin plazma aldosteron konsantrasyonu üzerine etkilerini göstermektedir. Anjiyotensin II oluşumunun önlenmesinin, plazma aldosteron konsantrasyonunu önemli ölçüde azaltırken, kortizol konsantrasyonunda önemli bir değişikliğe yol açmadığına dikkat ediniz. Bu durum, sodyum alımı ve hücre dışı sıvı hacmi azaldığında, anjiyotensin II'nin aldosteron salgısını uyarımadaki önemli rolünü göstermektedir.

Buna karşılık, aldosteron salgısı kontrolünde sodyum iyon konsantrasyonu ve ACTH'nın etkileri genellikle önemsizdir. Nadir olarak görülen hücre dışı sıvı sodyum iyon konsantrasyonunda yüzde 10–20 azalma, aldosteron salgısını muhtemelen yüzde 50 artırabilir. Ön hipofiz bezinden salgılanan az miktardaki ACTH, genellikle gereken miktarda aldosteronun adrenal korteksten salgısı için yeterlidir. Ancak ACTH'nın tamamen yokluğu aldosteron salgısını belirgin olarak azaltabilir. Böylece, ACTH'nın, aldosteron salgısının düzenlenmesinde "izin verici" rol oynadığı görülmektedir.

Glikokortikoidlerin İşlevleri

Mineralokortikoidler akut olarak adrenalleri çıkarılmış bir hayvanın yaşamını kurtarabildiği halde, hayvan normal duruma dönemez. Hatta, bu hayvanın protein, karbonhidrat ve yağların kullanımını sağlayan metabolik sistemleri oldukça düzensizdir. Hayvan farklı tipteki fiziksel ve hatta mental strese karşı koyamaz ve solunum yolu enfeksiyonları gibi önemsiz hastalıklar bile ölüme neden olabilir. Bu nedenle, glikokortikoidler hayvanın yaşam süresinin uzamasında mineralokortikoidler gibi önemli işlevlere sahiptir. Bunlar aşağıdaki bölümlerde açıklanmıştır.

Adrenokortikal hormonların glikokortikoid aktivitesinin en az yüzde 95'i *hidrokortizon* olarak da bilinen *kortizol* salgısından kaynaklanır. Buna ilaveten, az salgılanmakla beraber önemli miktarda glikokortikoid aktivite *kortikosteron* ile sağlanır.

Kortizolun Karbonhidrat Metabolizmasına Etkileri

Glikoneojenezin Uyarılması. Kortizol ve diğer glikokortikoidlerin en iyi bilinen metabolik etkisi, karaciğerde glikoneojenezi (protein ve diğer bazı maddelerden karbonhidrat oluşumu) uyarma yeteneğidir. Sıklıkla glikoneojenez hızını 6–10 kat artırır. Bu, kortizolun başlıca iki etkisine bağlıdır.

1. *Kortizol karaciğer hücrelerinde amino asitleri glikoza çevirmek için gerekli tüm enzimleri artırır.* Aldosteronun böbrek tübül hücrelerindeki işlevine benzer biçimde, glikokortikoidlerin etkileri karaciğer hücre nükleuslarında DNA transkripsiyonunu aktive eder ve glikoneojenez için gerekli enzimlerin haberci RNA'larının oluşumunu sağlar.

2. *Kortizol, başta kas olmak üzere karaciğer-dışındaki dokulardan amino asitlerin mobilizasyonuna neden olur.* Sonuç olarak, karaciğerde glikoneojenez olayına katılmak için daha fazla amino asit plazmada hazır olarak bulunur ve böylece glikoz yapımı artar.

Glikoneojenezin artmasının etkilerinden biri, karaciğer hücrelerinde glikojen deposunun belirgin biçimde artmasıdır. Kortizol bu şekilde öğünler arasında, örneğin epinefrin ve glukagon gibi glikolitik hormonların glikozu serbestleştirmesine olanak sağlar.

Hücrelerin Glikoz Kullanımının Azalması. Kortizol aynı zamanda, vücutta tüm hücrelerin glikoz kullanım hızını orta derecede azaltır. Bu azalmanın nedeni bilinmemekle birlikte, fizyologların birçoğu hücreye glikozun girişi ile son yıkımı arasında bir noktada kortizolün doğrudan glikoz kullanım hızını yavaşlattığına inanmaktadır. Öne sürülen bu mekanizma NAD⁺ oluşturmak için glikokortikoidlerin nikotinamid-adenin dinükleotidinin (NADH) oksidasyonunu yavaşlattığı gözlemlerine dayandırılmıştır. NADH'nın glikoliz için oksitlenmesi gerektiğinden, hücreler tarafından glikoz kullanımının azalmasından bu etki sorumlu tutulmuştur.

Kan Glikoz Konsantrasyonunun Artması ve "Adrenal Diyabet" Glikoneojenez hızının artması ve hücrelerde glikoz kullanım hızında ılımlı azalma, kan glikoz konsantrasyonunda artışa neden olur. Bu durum insülin salgısını uyarır. Ancak, kanda insülin düzeyinin artması plazma glikozunun kontrolünde normalde olduğu kadar etkili değildir. Tam olarak anlaşılamayan nedenlerle, yüksek miktarda glikokortikoid, iskelet kası ve yağ dokusu başta olmak üzere birçok dokunun insülinin glikoz alımı ve tüketimini uyarıcı etkilerine karşı duyarlılığını azaltır. Olası bir açıklama glikokortikoidlerin etkisi ile yağ dokusundan serbestlenen büyük miktardaki yağ asitlerinin insülinin dokulardaki etkilerini bozmalarıdır. Bu yolla, aşırı glikokortikoid salgısı aşırı miktarda büyüme hormonu bulunan kişilerde görülene benzer şekilde karbonhidrat metabolizmasında bozukluklara yol açmaktadır.

Kan glikoz konsantrasyonundaki artma bazen çok fazla olur (normalin yüzde 50 veya daha fazlası) ve bu duruma *adrenal diyabet* denir. Adrenal diyabette insülin verilmesi kan glikoz konsantrasyonunu sadece orta derecede düşürür; pankreatik diyabette alınan yanıtı neden olmaz; çünkü dokular insülinin etkilerine dirençlidir.

Kortizolun Protein Metabolizmasına Etkileri

Hücresel Proteinin Azalması. Kortizolun vücutta metabolik sistemlerine başlıca etkilerden biri, karaciğer hariç diğer vücut hücrelerinde protein depolarını azaltmasıdır. Bu hem protein sentezinin azalmasından hem de hücrelerde protein katabolizmasının artmasından kaynaklanır. Bu etkilerin her ikisi de, daha ileride tartışılacağı gibi karaciğer dışı dokulara amino asit taşınmasının azalmasından kaynaklanır. Bu durum, olasılıkla temel neden değildir; zira kortizol aynı zamanda özellikle kas ve len-

foid dokular olmak üzere pek çok karaciğer dışı dokuda RNA'nın oluşumunu ve onu izleyen protein sentezini de azaltır.

Kortizolun aşırı fazlalığında, kaslar o derece güçsüze-şir ki oturmakta olan bir kişi ayağa kalkamayabilir. Lenfoid dokuların bağışıklık işlevleri normale göre ileri derecede azalma gösterebilir.

Kortizol Karaciğer ve Plazma Proteinlerini Artırır.

Vücutta proteinler azalırken, karaciğer proteinleri artmaya başlar. Buna ek olarak, plazma proteinleri (karaciğerde yapılan ve sonra kana geçen) de artar. Bu artışlar tüm vücutta görülen protein azalmasının dışındadır. Bu farklılığın kortizolun karaciğere amino asit taşınmasını (diğer hücrelerde görülmez) ve protein sentezi için gerekli karaciğer enzimlerini artırmasına bağlı olduğuna inanılmaktadır.

Kan Amino Asitlerinin Artması, Karaciğer-Dışı Dokulara Amino Asit Taşınmasının Azalması ve Karaciğer Hücrelerine Taşınmasının Artması. İzole dokulardaki çalışmalar, kortizolun kas hücrelerine ve belki diğer karaciğer-dışı hücrelere amino asit taşınmasını azalttığını göstermiştir.

Karaciğer-dışı hücrelere amino asit taşınmasının azalması onların hücreiçi konsantrasyonunu ve dolayısıyla protein sentezini azaltır. Ancak hücrelerde proteinlerin katabolizması ile mevcut proteinlerden amino asitlerin serbestlenmesi devam eder ve bunlar hücre dışına difüze olarak plazma amino asit konsantrasyonunu artırır. Böylece, *kortizol karaciğer-dışı dokulardan amino asitleri serbestletir* ve doku protein depolarını azaltır.

Kortizole bağlı olarak plazma amino asit konsantrasyonunun ve karaciğer hücrelerine amino asit taşınmasının artması sonucu karaciğerde amino asitlerin kullanımı da artar. Buna bağlı olarak (1) karaciğerde amino asitlerin deaminasyon hızı artar, (2) karaciğerde protein sentezi artar, (3) karaciğer tarafından plazma protein yapımı artar ve (4) amino asitlerin glikoza dönüşümü yani glikoneojenez artar. Böylece, kortizolun vücutun metabolik sistemleri üzerindeki birçok etkisi, başlıca periferik dokulardan amino asitleri serbestletme yeteneğine ve aynı zamanda karaciğerdeki etkileri için gerekli olan karaciğer enzimlerini artırmasına bağlanabilir.

Kortizolun Yağ Metabolizmasına Etkileri

Yağ Asitlerinin Serbestlenmesi. Kortizol, kastan amino asit serbestlenmesini artırmasına çok benzer bir şekilde, yağ dokusundan yağ asitlerinin serbestlenmesini de hızlandırır. Bu da plazmada serbest yağ asitlerinin konsantrasyonunu ve dolayısıyla enerji için kullanımını artırır. Kortizol hücrelerdeki yağ asitlerinin oksi-

dasyonunu artırmada da doğrudan bir etkiye sahip gibi gözükmektedir.

Kortizolun yağ asitlerinin serbestlenmesini artırma mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Etkinin kısmen glikozun yağ hücrelerine taşınmasının azalmasına bağlı olması olasıdır. Hatırlanacağı gibi, glikozdan kaynaklanan α -gliserofosfat, bu hücrelerde trigliseritlerin depolanması ve kalması için gereklidir. Yokluğunda yağ hücrelerinden yağ asitleri serbestlenmeye başlar.

Yağ asitlerinin oksidasyonunun artmasıyla birlikte, kortizole bağlı yağların serbestlenmesinin artması sonucu hücreler, açlık ve stres durumlarında metabolik sistemlerini glikoz kullanımından, yağ asitlerinin kullanımına kaydırırlar. Bu mekanizmanın tamamen ortaya çıkabilmesi için saatler gereklidir. Bölüm 78'de tartışılan insülindeki azalmaya yanıt olarak gelişen benzer kaymaya göre çok daha yavaş ve daha az güçlüdür. Enerji için yağ asitlerinin kullanımının artması, vücutta glikoz ve glikojenin uzun süreli korunmasında önemli bir faktördür.

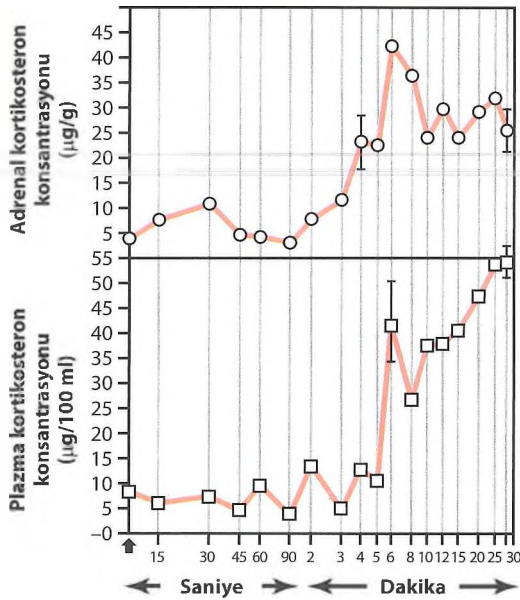
Yüksek Miktarda Kortizola Bağlı Oluşan Şişmanlık. Kortizol yağ dokusundan yağ asitlerinin orta derecede serbestlenmesine neden olmasına rağmen, fazla kortizol salgılayan kişilerde özel bir tip şişmanlık gelişir. Vücudun göğüs ve baş bölgelerinde fazla yağ toplanarak bizon gibi bir gövde ve yuvarlak bir yüz "aydede yüz" oluşumuna neden olur. Nedeni bilinmemesine rağmen bu tip şişmanlığın gıda alımının aşırı şekilde uyarılmasına ve bazı vücut dokularında yağ oluşumunun yağ asitlerinin serbestlenmesine ve oksidasyonuna kıyasla çok daha hızlı olmasından kaynaklanmaktadır.

Kortizol Stres ve İnflamasyona Dirençte Önemlidir

Fiziksel ve nörojenik streslerin hemen her tipi ön hipofizden hızla aşırı ACTH salgılanmasına neden olur ve bunu izleyen dakikalar içinde adrenal korteksten kortizol salgısı artar. Şekil 77-6'da görüldüğü gibi bir deneyde, bir sıçanın iki bacak kemiğinin kırılmasını takiben 4–20 dakika içinde kortikosteroid oluşumu ve salgısının altı kat arttığı gösterilmiştir.

Kortizol salgısını artıran farklı stres tiplerinin bir kısmı şunlardır:

1. Hemen her tip travma
2. Enfeksiyon
3. Aşırı sıcak veya soğuk
4. Norepinefrin ve diğer sempatomimetik ilaçların enjeksiyonu
5. Cerrahi
6. Deri altına nekroz yapıcı maddelerin enjeksiyonu
7. Hayvanın hareketinin kısıtlanması
8. Hemen her tip yıpratıcı hastalık



Şekil 77-6 Tibya ve fibulanın kırılmasıyla oluşan strese sıçanın böbreküstü bezi korteksinin hızlı yanıtı (Sıçanda kortizol yerine kortikosteron salgılanır). (Drs. Guillemain, Dear, and Libscomb'ın izinleriyle.)

Stres halinde, çoğu kez kortizol salgısının büyük ölçüde arttığını bilmemize rağmen, bunun hayvan için neden yararlı olduğundan emin değiliz. Bir olasılıkla, glikokortikoidler, amino asitlerin ve yağların hücre depolarından hızla serbestlenmesine neden olarak onları vücudun farklı dokuları tarafından enerji ve glikoz dahil diğer bileşiklerin sentezi için kullanılabilir hale getirirler. Gerçekten de, proteinlerin ciddi şekilde azaldığı doku hasarı durumlarında, hücrenin yaşamı için gerekli olan yeni proteinleri oluşturmada yeni amino asitlerin kullanılabilirliği, bazı durumlarda gösterilmiştir. Ayrıca, amino asitler olasılıkla pürinler, primidinler ve kreatin fosfat gibi hücre yaşamının devamı ve yeni hücrelerin oluşumu için gerekli olan maddeleri sentez etmek için de kullanılırlar.

Ancak bunların hepsi varsayımdır. Hemen hemen diğer tüm proteinler serbestlenmedikçe, kortizolün kasın kasılabilir proteinleri ve nöronların proteinleri gibi hücrenin temel işlevsel proteinlerini mobilize etmemesi, bu varsayımı desteklemektedir. Kortizolün labil proteinleri mobilize etme yönündeki seçici etkisi sayesinde, hücrelere yaşam için temel olan maddelerin sentezlenmesi için amino asitler sağlanmış olur.

Yüksek Kortizol Düzeyinin Anti-İnflamatuvar Etkileri

Travma, bakteri enfeksiyonu veya başka bir şekilde doku hasarı olduğu zaman hemen daima "inflamasyon" başlar. Romatoid artritteki gibi bazı koşullarda inflamasyon, travmaya veya hastalığın bizzat kendisine göre daha fazla harabiyet yapar. Büyük miktarda kortizol verilmesi genellikle inflamasyonu durdurur veya verilmeye başlan-

dığında belirtilerin birçoğu gerileyebilir. Kortizolün inflamasyonu önlemedeki etkilerini açıklamaya başlamadan önce Bölüm 33'de ayrıntılı olarak tartışılan inflamasyon olayındaki temel aşamaları gözden geçirelim.

İnflamasyonun 5 ana aşaması vardır: (1) inflamasyonu aktive eden histamin, bradikinin, proteolitik enzimler, prostaglandinler ve lökotrienler gibi kimyasal maddelerin hasarlı dokudan serbestlenmesi; (2) dokulardan serbestlenen ürünlerin bir kısmıyla oluşan inflamasyon alanına kan akımının artması- bu etkiye *eritem* denir; (3) kılcal geçirgenlikte artış nedeniyle kapillerlerden hasarlı alana büyük miktarda saf plazma sızması ve bunu izleyen aşamada doku sıvısının pıhtılaşması ve dolayısıyla *gode bırakmayan ödem* oluşması; (4) bu alanın lökositler tarafından infiltrasyonu ve (5) günler veya haftalar sonra doku iyileşmesine yardım eden fibröz doku oluşmasıdır.

Bir kişide büyük miktarda kortizolün salgılanması veya enjekte edilmesi iki temel anti-inflamatuvar etkiye yol açar: (1) inflamasyon başlamadan önce inflamasyonun erken aşamaları engellenir veya (2) eğer inflamasyon başlamışsa inflamasyonun hızla gerilemesine neden olur ve iyileşme hızını artırır. Bu etkiler aşağıda açıklanmıştır.

Kortizol Lizozomları Stabilize Ederek ve Diğer Etkilerle İnflamasyon Gelişimini Önler. Kortizol inflamasyonu önlemede aşağıdaki etkilere sahiptir:

1. *Kortizol lizozomal zarları stabilize eder.* Bu etki anti-inflamatuvar etkileri içinde en önemli olanıdır; çünkü hücre içi lizozomal zarların parçalanmasını normale göre daha zorlaştırır. Böylece, inflamasyona neden olan harap olmuş hücrelerden serbestlenen ve başlıca lizozomlarda depolanan proteolitik enzimlerin salınım miktarı oldukça azalır.
2. *Kortizol kılcal damar geçirgenliğini azaltır,* bu etkisi olasılıkla proteolitik enzimlerin serbestlenmesinin azalmasına sekonder olarak gelişir. Bu da dokulara plazma kaybını önler.
3. *Kortizol lökositlerin hem inflamasyon alanına göçünü hem de harap olmuş hücrelerin fagositozunu azaltır.* Bu etki olasılıkla vazodilatasyonu, kapiller geçirgenliği ve lökositlerin mobilizasyonunu artıracak olan prostaglandinlerin ve lökotrienlerin yapımını kortizolün azaltmasına bağlıdır.
4. *Kortizol immün sistemi baskılar, lenfosit yapımını belirgin olarak azaltır.* Özellikle T lenfositler baskılanır. İnflamasyon alanında T hücrelerinin ve antikor miktarının azalması inflamasyonu başlatacak olan doku reaksiyonunu azaltır.
5. *Kortizol, lökositlerden interlökin-1'in serbestlenmesini azaltarak ateşi düşürür.* İnterlökin-1 hipotalamustaki sıcaklık kontrol sisteminin temel uyarıcılarından biridir. Azalan sıcaklık vazodilatasyonu azaltır.

Böylece, kortizol inflamasyonunun bütün yönlerini azaltmada genel bir etkiye sahiptir. Bunun ne kadarının kortizolün lizozomal ve hücre zarlarını stabilize etme etkisinden, ne kadarının zarar görmüş hücre zarlarında araşidonik asitten prostaglandinler ve lökötrienlerin oluşumunu azaltma etkisinden ve ne kadarının da kortizolün diğer etkilerinden kaynaklandığı bilinmemektedir.

Kortizol İnflamasyonun Gerilemesini Sağlar. İnflamasyonun iyice geliştiği durumda bile kortizol verilmesi, sıklıkla inflamasyonu saatler ya da günler içinde azaltabilir. Derhal ortaya çıkan etkisi inflamasyona neden olan faktörleri engellemesidir. Ancak buna ek olarak, iyileşme hızı da artar. Bu durum olasılıkla büyük miktarda kortizolün salgılandığı diğer birçok fiziksel strese karşı koymada rol oynayan iyi tanımlanamamış faktörlerden kaynaklanır. Bu durum amino asitlerin mobilizasyonuna ve zarar görmüş dokuyu onarmak için kullanılmalarına, bu kritik metabolik sistemlere fazladan glikoz sağlamak için glikojenezin artmasına veya hücresel enerji için hazır yağ asidi miktarının artmasına bağlı olabilir. Belki de kortizolün inflamasyon ürünlerini etkisizleştirme veya uzaklaştırma etkilerine bağlıdır.

Anti-inflamatuvar etkisinin ortaya çıkmasındaki kesin mekanizma ne olursa olsun kortizolün bu etkisi romatoid artirit, romatizmal ateş ve akut glomerülonefrit gibi bazı hastalıklarla savaşmada önemli rol oynar. Tüm bu hastalıklar ağır bölgesel inflamasyonla tanımlanır ve vücuttaki zararlı etkileri hastalığın diğer etkilerinden ziyade inflamasyonun bizzat kendisine bağlıdır.

Kortizol veya diğer glikokortikoidler bu hastalara uygulandığında, hemen daima değişmez bir biçimde 24 saat içinde inflamasyon azalmaya başlar. Hatta kortizol hastalık halini düzeltmeye bile inflamatuvar yanıtı bağlı zararlı etkileri önler ve bu da çoğu zaman tek başına hayat kurtarır.

Kortizolün Diğer Etkileri

Kortizol Alerjik Reaksiyonlara Karşı İnflamatuvar Yanıtı Durdurur. Antijen ve antikor arasındaki temel alerjik reaksiyon kortizoldan etkilenmez; hatta alerjik reaksiyonun sekonder etkilerinin bir kısmı görülmeye devam eder. Bununla beraber, alerjik reaksiyonların ciddi ve zaman zaman öldürücü çoğu etkilerinden inflamatuvar yanıt sorumlu olduğundan, kortizol verilmesi inflamasyonu ve onun ürünlerinin serbestlenmesini azaltmada hayat kurtarıcı olabilir. Örneğin kortizol, Bölüm 34'de açıklandığı gibi birçok kişinin ölümüne neden olan anafilakside şok veya ölümü etkin biçimde önler.

Enfeksiyon Hastalıklarında Kan Hücrelerine ve Bağışıklığa Etkisi. Kortizol kanda eozinofil ve lenfositlerin sayısını azaltır. Bu etki kortizol enjeksiyonundan sonra birkaç dakika içinde başlar ve birkaç saatte de belirginleşir. Gerçekten lenfositopeni veya eozinopeni bulgusu böbreküstü bezinde aşırı kortizol yapımını gösteren önemli bir tanı bulgusudur.

Benzer şekilde, yüksek doz kortizol verilmesi vücudun tüm lenfoid dokusunda ciddi atrofiye neden olur. Bu durumda lenfoid dokudan T hücrelerinin ve antikorların çıkışı azalır. Sonuç olarak vücudun yabancı istilacılar için immün yanıtı azalır. Bu bazen önceden kontrol altına alınmış tüberkülozlu kişide fulminan tip tüberkülozun ortaya çıkması gibi, normalde öldürücü olmayan hastalıkların ağırlaşmasına ve hatta ölüme yol açabilir. Diğer taraftan, kortizol ve diğer glikokortikoidlerin bağışıklığı baskılamadaki bu yeteneği kalp, böbrek ve diğer dokuların transplantasyonu sonrası immünolojik reddini önlemede faydalı ilaçlar olmalarını sağlar.

Kortizol bilinmeyen bir nedenle eritrositlerin yapımını artırır. Böbreküstü bezlerinden fazla kortizol salgılanması sıklıkla polisitemiye ve bunun tersine hiç salgılanmaması anemiye neden olur.

Kortizolün Etkisinin Hücresel Mekanizması

Diğer steroid hormonlar gibi kortizol de öncelikle hedef hücrelerde bulunan hücre içi reseptörlerine bağlanarak etkilerini gösterir. Kortizol yağda çözünür olması nedeniyle, zardan kolayca difüze olur. Hücreye girer girmez sitoplazmadaki reseptörüne bağlanır ve hormon-reseptör kompleksi gen transkripsiyonunu artırmak üzere *glikokortikoid yanıt elemanları* adı verilen özgün düzenleyici DNA dizilimleri ile etkileşime girer. *Transkripsiyon faktörleri* adı verilen diğer hücresel proteinler de bu etkileşim için gereklidir.

Glikokortikoidler çeşitli fizyolojik etkilere yol açacak olan proteinlerin mRNA'larının sentezlerini değiştirmek üzere çeşitli genlerin transkripsiyonunu artırır veya azaltırlar. Böylece kortizolün metabolik etkileri hızla ortaya çıkamaz; proteinlerin sentezi için 45–60 dakika, etkilerin tamamen ortaya çıkabilmesi için de birkaç saat veya gün gerekmektedir. Son dönemdeki bazı kanıtlar, glikokortikoidlerin özellikle yüksek dozlarında hücre zarından iyon taşınması üzerine hızlı *genom-dışı etkilerinin* olabileceğini ve bunun tedavide sağladıkları yararları katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

Kortizol Salgısının Hipofiz Bezinden Salgılanan Adrenokortikotropik Hormon Tarafından Düzenlenmesi

ACTH Kortizol Salgısını Uyarır. Zona glomerulozadan salgılanan ve salgısı potasyum ve anjiyotensinin adrenokortikal hücrelere doğrudan etkisiyle kontrol edilen aldosterondan farklı olarak, kortizol salgılayan adrenal hücrelerde hemen hiçbir uyarıcı doğrudan kontrol etkisine sahip değildir. Gerçekten kortizol salgısı hemen tamamen ön hipofiz bezinden salgılanan ACTH ile kontrol edilir. *Kortikotropin* veya *adrenokortikotropin* de denilen bu hormon adrenal androjenlerin yapımını da artırır.

ACTH'nın Kimyası. ACTH ön hipofizden saf şekilde izole edilmiştir. Büyük bir polipeptit olup 39 amino asit zinciridir. ACTH'nın yıkım ürünü olan 24 amino asitli daha küçük bir polipeptit tam molekülün bütün etkilerine sahiptir.

ACTH Salgısı Hipotalamustan Salgılanan Kortikotropin-Serbestletici Faktör Tarafından Kontrol Edilir. Hipotalamustan salgılanan serbestleştirici faktörlerle

kontrol edilen diğer hipofiz hormonları gibi ACTH salgısı da serbestleştirici bir faktörle kontrol edilir. Buna *kortikotropin serbestletici faktör* (CRF) denir. Hipotalamusun medyan eminensinden hipofizin portal sisteminin primer kapiller ağına salgılanır ve sonra ön hipofiz bezine taşınarak ACTH salgılanmasına neden olur. CRF, 41 amino asitten oluşan bir peptittir. CRF salgılayan nöronların gövdeleri başlıca hipotalamusun paraventriküler çekirdeğinde yerleşmiştir. Bu çekirdek limbik sistem ve beyin sapının daha aşağısından birçok sinirsel bağlantılar alır.

CRF yokluğunda ön hipofiz bezi sadece küçük miktarda ACTH salgılayabilir. Aşırı ACTH salgısına neden olan birçok koşulda, bu salgı hipotalamusu da içine alan beyin bazal bölgelerinden başlayan sinyallerin daha sonra CRF aracılığıyla ön hipofiz bezine aktarılmasıyla gerçekleşir.

ACTH Siklik Adenozin Monofosfatı (cAMP) Artırarak Adrenokortikal Hücrelerden Steroidlerin Salgısını Artırır. Adrenokortikal hücreler üzerine ACTH'nın başlıca etkisi hücre zarında *adenilil siklazı* aktive etmektir. Bu, hücrelerin sitoplazmasında cAMP oluşumunu uyarır ve en yüksek etkisine yaklaşık 3 dakikada ulaşır. Daha sonra cAMP adrenokortikal hormonların yapımına neden olan hücre içi enzimleri etkinleştirir. Bu, *ikinci haberci* sinyal sistemi olarak cAMP'nin farklı örneğidir.

Adrenokortikal salgıyı kontrol etmede ACTH ile uyarılan bütün aşamalar arasında en önemlisi, *protein kinaz A* enziminin aktivasyonudur. Bu enzim ilk aşama olan *kolesterolün pregnenolona dönüşümüne* neden olur. Bu dönüşüm tüm adrenokortikal hormonlar için "hız-sınırlayıcı" aşamadır. Bu, ACTH'nın normal koşullarda adrenokorti-

kal hormonların yapımında niçin gerekli olduğunu açıklar. Böbreküstü bezi korteksinin ACTH tarafından uzun süreli uyarılması salgılamayı artırmanın yanı sıra, adrenokortikal hücrelerde, özellikle kortizolün salgılandığı zona fasikülata ve androjenlerin salgılandığı zona retiküleriste hipertrofi ile proliferasyona da neden olur.

Fizyolojik Stres ACTH ve Adrenokortikal Salgıyı Artırır

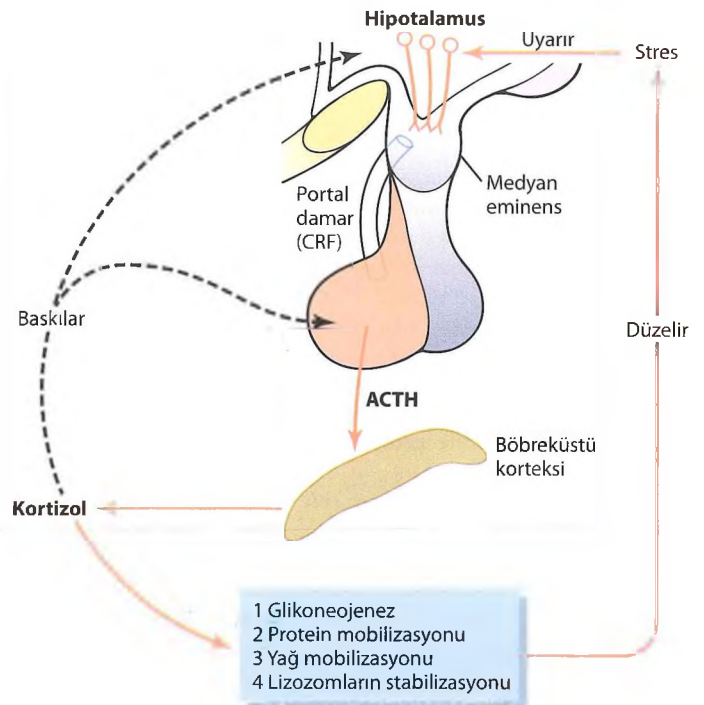
Bölümde daha önce belirtildiği gibi, fiziksel veya mental stres dakikalar içinde ACTH ve ardından kortizol salgısında 20 kata ulaşabilen bir artışa neden olabilir. Travma sonrası adrenokortikal salgıdaki hızlı ve güçlü yanıt, Şekil 77-6'da görülmektedir.

Herhangi bir fiziksel stres veya doku zedelenmesiyle oluşan ağrı uyarıları Şekil 77-7'de gösterildiği gibi ilk olarak yukarı beyin sapına doğru taşınır ve sonunda medyan eminense ulaşır. Buradan, hipofizin portal sistemine CRF salgılanır. Dakikalar içinde kontrol ile ilgili olaylar dizisinin tümü, bol miktarda kortizolün kana verilmesine yol açar.

Mental stres, ACTH salgısında aynı derecede hızlı bir artışa neden olabilir. Bunun limbik sistemde özellikle amigdala ve hipokampus bölgesindeki aktivite artışından kaynaklandığına inanılmaktadır. Bu bölgeler daha sonra, sinyallerini posteriyor medyal hipotalamusa gönderirler.

Kortizolün Hipotalamus ve Ön Hipofizden ACTH Salgısını Azaltan Baskılayıcı Etkisi. Kortizol (1) CRF oluşumunu azaltmak için hipotalamusta ve (2) ACTH oluşumunu azaltmak için ön hipofiz bezinde doğrudan negatif geribildirim etkisine sahiptir. Her iki geribildirim, plazma kortizol konsantrasyonunu düzenlemeye yardım eder.

Şekil 77-7 Glikokortikoid salgısının düzenlenme mekanizması. ACTH, adrenokortikotropik hormon; CRF, kortikotropin serbestletici faktör.

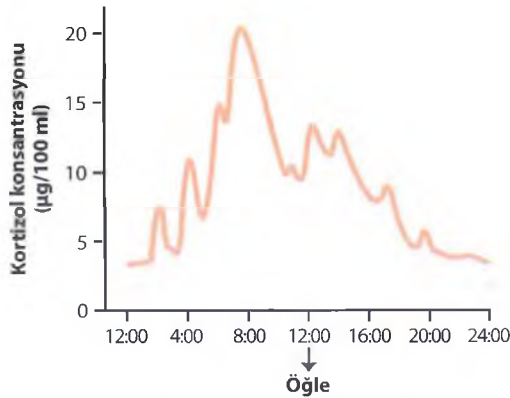


Kortizol konsantrasyonunun çok arttığı her durumda geribildirim otomatik olarak ACTH'yi normal kontrol düzeyine indirir.

Kortizol Kontrol Sisteminin Özeti

Şekil 77-7 kortizol salgısının tüm kontrol sistemini göstermektedir. Bu kontrolün temel noktası, hipotalamusun farklı tipte stresler tarafından uyarılmasıdır. Stres uyarısı tüm sistemi aktive ederek hızla kortizol salgılanmasına neden olur. Daha sonra kortizol stresli durumun zararlı etkilerini düzeltme yönünde bir dizi metabolik etkiyi başlatır.

Ayrıca vücut stres yaşamadığı zaman kortizol, hipotalamus ve ön hipofiz bezine doğrudan geribildirim etkisi yaparak plazma kortizol konsantrasyonunu azaltır. Bununla birlikte, stres uyarıları daha baskındır. Kortizolün doğrudan baskılayıcı geribildirim etkisini kırabilirler. Bu yolla gün boyunca birçok kez kortizol salgısında periyodik artışlara (Şekil 77-8) veya kronik stres varlığında uzun süreli kortizol salgılanmasına neden olurlar.



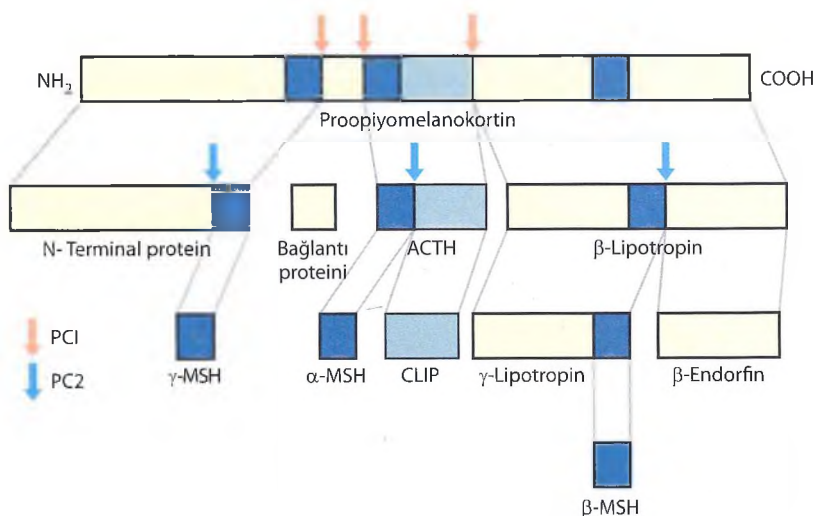
Şekil 77-8 24 saatlik gün boyunca kortizol konsantrasyonunun tipik değişim kalıbı. Salgılanmadaki dalgalanmalar ve sabah uyanıktan bir ya da birkaç saat sonra ortaya çıkan büyük dalgaya dikkat ediniz.

Glikokortikoid Salgısının Sirkadiyen Ritmi. Şekil 77-8'de görüldüğü gibi CRE, ACTH ve kortizol salgılanma hızı sabahın erken saatlerinde yüksek, akşamın geç vaktinde ise düşüktür. Plazma kortizol düzeyi, sabah olmadan bir saat önce 20 µg/100 ml gibi yüksek bir değer ile gece yarısı 5 µg/100 ml gibi düşük değer arasında değişir. Bu etki kortizol salgısına neden olan hipotalamus sinyallerinin 24 saatlik döngüsel değişimliğinden kaynaklanır. Kişi günlük uyku alışkanlığını değiştirdiği zaman döngü de ona uygun olarak değişir. Bu siklus, kan kortizol düzeylerinin ölçüm yapılan saatlere göre değerlendirilmesi gereğinden dolayı önem taşır.

Melanosit-Uyarıcı Hormon, Lipotropin ve Endorfinle Beraber ACTH'nın Sentezi ve Salınımı

Ön hipofizden ACTH salgılanırken aynı anda benzer kimyasal yapıya sahip başka birçok hormon salgılanır. Nedeni, ACTH oluşturan RNA molekülünün başlangıçta preprohormon olan *proopiomelanokortin* (POMC) adlı oldukça büyük bir protein molekülünü oluşturmaktır. Bu *preprohormonun* alt birimlerinden biri ACTH'dır. Bu preprohormon ayrıca *melanosit-uyarıcı hormon* (MSH), β -lipotropin, β -endorfin ve diğer bazı hormonların da ön maddesidir (Şekil 77-9). Normal koşullar altında, bu hormonlar hipofizden insanda belirgin bir etki gösterebileceği miktarlarda salgılanmazlar. Ancak, Addison hastalığı gibi ACTH salgısının arttığı durumlarda diğer POMC-kaynaklı hormonlar da artabilir.

POMC geni ön hipofizin kortikotrop hücreleri, hipotalamusta arkuat çekirdekteki POMC nöronları, dermis hücreleri ve lenfoid doku gibi birçok dokuda aktif olarak transkripte edilir. Bu hücre tiplerinin tümünde POMC bir dizi daha küçük peptide işlenir. Belli bir dokuda POMC kaynaklı ürünün tam olarak ne olacağı, o dokuda bulunan işlemci enzim tipine bağlıdır. Hipofizin kortikotrop hücrelerinde *prohormon konvertaz -1* (PC1) bulunduğu ama



Şekil 77-9 Prohormon konvertaz 1 (PC1, kırmızı oklar) ve PC2 (mavi oklar) tarafından işlemden geçen proopiomelanokortin (POMC). Bu iki enzimin dokuya özgü ifadesi, farklı dokularda farklı peptitlerin üretilmesiyle sonuçlanır. Ön hipofiz PC1 ifade eder, sonuçta N- terminal peptit, bağlantı proteini, ACTH ve β - lipotropin oluşur. Hipotalamusta PC2'nin ifade edilmesi α , β ve γ melanosit uyarıcı hormon (MSH) oluşumuna yol açar ama ACTH yapılmaz. CLIP: kortikotropin benzeri ara protein.

prohormon konvertaz -2 (PC2) bulunmadığı için peptidin üretimi sonucu N -terminal peptit, bağlantı peptidi, ACTH ve β -lipotropin oluşur. Hipotalamusta PC2'nin ifade edilmesi α , β ve γ -MSH ile β -endorfin yapımını sağlar fakat ACTH oluşmaz. Bölüm 71'de tartışıldığı gibi, hipotalamus nöronlarında oluşan α -MSH iştah düzenlenmesinde temel bir rol oynar.

MSH, derinin dermis ve epidermis tabakaları arasında yerleşen *melanositlerden* koyu bir pigment olan *melanin* oluşmasına ve epidermiste yayılmasına neden olur. Bir kişiye 8–10 gün süreyle MSH enjeksiyonu derinin koyuluğunu belirgin ölçüde artırabilir. Bu etki genetik olarak açık renklilere göre koyu renkli kişilerde daha belirgindir.

Aşağı sınıftan bazı hayvanlarda ön ve arka hipofizin arasında bulunan *pars intermedya* olarak adlandırılan hipofizin orta "lobu" oldukça gelişmiştir. Bu lob özellikle büyük miktarlarda MSH salgılar. Bu salgı hayvanın maruz kaldığı ışık miktarına veya diğer çevresel faktörlere yanıt olarak hipotalamus tarafından bağımsız olarak kontrol edilir. Örneğin kutupta yaşayan bazı hayvanların postu yazın koyulaşır, kışın ise tamamen beyazlaşır.

MSH dizisi içerdiği için ACTH, MSH'nin melanosit uyarıcı edici etkisinin yaklaşık 1/30'una sahiptir. İnsanlarda salgılanan saf MSH miktarının ileri derecede az, ACTH'nın ise daha fazla olması nedeniyle normal koşullarda derideki melanin pigmentinin miktarını belirlemede MSH'dan ziyade ACTH'nın çok daha önemli olması akla yakındır.

Adrenal Androjenler

Bölüm 83'te detaylı şekilde tartışıldığı gibi, böbreküstü bezi korteksinden özellikle fetal yaşam esnasında *adrenal androjenler* denilen (en önemlisi *dehidroepiandrosteron*) orta derecede aktif birçok erkek seks hormonu sürekli olarak salgılanır. Ayrıca dişi cinsiyet hormonları olan progesteron ve östrojen de az miktarlarda salgılanır.

Normal koşullarda insanda adrenal androjenlerin etkileri zayıftır. Erkek seks organlarının erken gelişiminin kısmen çocuklukta salgılanan adrenal androjenlerden kaynaklanması olasıdır. Adrenal androjenler dişide sadece puberte öncesi değil yaşam boyunca da hafif etkiler gösterir. Dişide koltuk altı ve genital kılların büyümesinde bu hormonların rolü vardır.

Adrenal androjenlerin bir kısmı adrenal dışı dokularda androjenik aktivitenin çoğundan sorumlu olan erkek seks hormonu testosterona dönüştürülür. Androjenlerin fizyolojik etkileri Bölüm 80'de erkek seks işleviyle ilgili olarak tartışılacaktır.

Adrenokortikal Salgı Bozuklukları

Hipoadrenalizm (Adrenal Yetmezlik)-Addison Hastalığı

Addison hastalığı, adrenal kortekste adrenokortikal hormon yapımının yetmezliğinden kaynaklanır. Bunun nedeni sık-

lıkla adrenal korteksin *primer atrofisi veya zedelenmesidir*. Vakaların yaklaşık yüzde 80'inde atrofi, kortekse karşı gelişen otoimmüniteye bağlıdır. Böbreküstü bezi korteksinin işlevinin azalması sıklıkla böbreküstü bezinin tüberküloza bağlı hasarı veya kanser dokusunun adrenal kortekse yayılımı sonucu ortaya çıkar.

Bazı vakalarda adrenal yetmezlik, ACTH yapmada yetersizliği olan hipofiz bezi işlevinin bozulmasına bağlı sekonder olarak gelişir. ACTH salgısı çok azaldığında kortizol ve aldosteron yapımı azalır ve nihayetinde ACTH ile adrenal bezin uyarılmamasından kaynaklanan atrofi meydana gelir. Sekonder adrenal yetmezlik, zaman zaman *primer adrenal yetmezlik* olarak da tanımlanan Addison hastalığından çok daha yaygındır. Ağır adrenal yetersizlikteki bozukluklar aşağıdaki gibidir.

Mineralokortikoid Eksikliği. Aldosteron salgı eksikliği böbrek tübüllerinden sodyum geriemiğini oldukça azaltır ve idrarla büyük miktarda sodyum ve klorür iyonları ile su kaybına neden olur. Net sonuç hücre dışı sıvı hacminin ileri derecede azalmasıdır. Ayrıca, hiponatremi, hiperkalemi ve hafif asidoza yol açar; çünkü sodyum geriemiğini için değişimli olarak potasyum ve hidrojen iyonlarının salgılanması yetersizdir.

Hücre dışı sıvı azaldığı için plazma hacmi düşer, eritrosit konsantrasyonu belirgin olarak artar, kalp debisi azalır ve hasta şoktan ölür. Mineralokortikoid salgısının sona ermesinden sonra tedavi edilmeyen hastada genellikle 4 gün ile 2 hafta içinde ölüm gerçekleşir.

Glikokortikoid Eksikliği. Addison'lu bir kişide kortizol salgısının yokluğuna bağlı olarak, yemekler arasında kan glikoz konsantrasyonu normal değildir; çünkü glikoneo-genezle yeterli miktarlarda glikoz sentezlenemez. Kortizol yokluğu, dokulardan protein ve yağların mobilizasyonunu da azaltır. Böylece vücudun birçok metabolik işlevleri baskılanır. Glikokortikoid eksikliğinin en önemli zararlı etkilerinden biri, kortizolun eksikliği nedeniyle enerji mobilizasyonunun yavaşlamasıdır. Glikoz ve diğer besinler bol olsa bile kişinin kasları güçsüzdür. Bu durum glikokortikoidlerin, enerji metabolizmasının yanı sıra, dokuların diğer metabolik işlevlerinin devamı için de gerekli olduğunu göstermektedir.

Glikokortikoid salgısının yeterli olmaması da Addison'lu kişiyi farklı tiplerdeki stresin zararlı etkilerine karşı aşırı hassas kılar ve hafif bir solunum yolu enfeksiyonu bile ölüme neden olabilir.

Melanin Pigmentasyonu. Addison hastalığı olan kişilerin büyük kısmında mukoza zarlarında ve ciltte pigmentasyon görülür. Melanin her zaman düzgün dağılım göstermez; bazen özellikle dudakların mukoza zarları ve meme başının ince derisi gibi derinin ince kısımlarında lekeler şeklinde depolanır.

Melanin depolanmasının nedeninin aşağıdaki gibi olduğuna inanılır: Kortizol salgısı baskılandığı zaman hipotalamusa ve ön hipofize uygulanan normal negatif geribildirim de baskılanır ve böylece ACTH'nın aşırı salgısı ile eşzamanlı olarak MSH'nin salgı miktarı da artar. Pigmentasyona olasılıkla anormal miktarda salınan ACTH neden olur; çünkü MSH'ya benzer şekilde melanositlerden melanin oluşumunu uyarabilir.

Addison Hastalarının Tedavisi. Adrenalleri tümüyle harap olan bir kişi tedavi edilmezse, güçsüzlük ve genellikle dolaşım şoku nedeniyle birkaç gün veya birkaç hafta içinde ölür. Ancak böyle bir kişi, günlük az miktarlarda mineralokortikoid ve glikokortikoid verilirse yıllarca yaşayabilir.

Addison Krizi. Bölümün başında belirtildiği gibi fiziksel ve mental stresin farklı tiplerine yanıt olarak büyük miktarlarda glikokortikoid salgınır. Addison'lu bir kişide glikokortikoid salgısı strese bağlı artma göstermez. Ancak travma, hastalık, ameliyat gibi diğer streslerde glikokortikoid gereksiniminin akut olarak fazla olduğu durumlarda ölümü önlemek için normal miktardaki glikokortikoidlerin on katı veya daha fazlası verilmelidir.

Stres sırasında ortaya çıkan ağır güçsüzlükle birlikte fazladan glikokortikoid gereksinimi duyulan duruma *addison krizi* denilmektedir.

Hiperadrenalizm-Cushing Sendromu

Böbreküstü bezi korteksinin aşırı salgısı sıklıkla *Cushing sendromu* denilen karmaşık bir dizi hormonal etkilere neden olur. Cushing sendromundaki anormalliklerin çoğu, anormal miktarda kortizol salgılanmasından kaynaklanır; ancak androjenlerin aşırı salgılanması da önemlidir. Hiperkortizolizm çok sayıda nedene bağlı olabilir. Bunlar arasında (1) aşırı miktarda ACTH salgılanmasına, adrenal hiperplaziye ve dolaylı olarak aşırı miktarda kortizol salgısına neden olan ön hipofiz adenomları; (2) hipotalamusun anormal işlevinin, aşırı ACTH salgınımına yol açan kortikotropin serbestletici hormon miktarında artmaya yol açması; (3) abdominal karsinoma gibi vücudun herhangi bir yerinde "ektopik ACTH" salgılayan tümör bulunması; ve (4) adrenal korteksin adenomları. Ön hipofizden salgılan aşırı miktarda ACTH'ya sekonder olarak gelişmiş Cushing Sendromuna *Cushing hastalığı* adı verilir.

Cushing sendromunun en sık görülme nedeni aşırı ACTH salgılanmasıdır. Bu nedenle, plazma ACTH ve kortizol düzeyleri yüksektir. Cushing sendromu vakalarının

yaklaşık yüzde 20-25'i primer olarak adrenal bezlerden aşırı miktarda kortizol salgılanmasına bağlıdır ve geribildirimle ACTH'nın baskılanmasından dolayı genellikle ACTH düzeyi azalmıştır.

Sentetik bir glikokortikoid olan deksametazonun yüksek dozda uygulanmasıyla *ACTH'ya bağımlı* Cushing sendromu ile *ACTH'ya bağımlı-olmayan* Cushing sendromunu ayırt etmek mümkündür. ACTH salgılayan hipofiz adenomuna bağlı veya hipotalamus-hipofiz bozukluğu nedeniyle aşırı miktarda ACTH salgısı olan hastalarda, çok yüksek miktarda deksametazon bile ACTH salgısını baskılayamaz. Tersine, primer olarak adrenal bezlerden aşırı kortizol salgılanması olan hastalarda (ACTH'ya bağımlı-olmayan) ACTH düzeyi genellikle tayin edilemeyecek düzeyde azdır. Sık kullanılmakla birlikte deksametazon testi yanlış tanıya neden olabilir; çünkü bazı ACTH salgılayan hipofiz tümörlerinde deksametazon ile ACTH salgısı baskılanabilmektedir. Bu nedenle, genellikle Cushing sendromunun ayırıcı tanısında ilk basamak olarak düşünülür.

Uzun süreli yüksek doz glikokortikoid tedavisi de Cushing sendromuna neden olabilir. Örneğin, romatoid artrit gibi kronik inflamasyonu bulunan hastalar sıklıkla glikokortikoidlerle tedavi edilirler ve bu hastalarda Cushing sendromunun klinik semptomları gelişebilir.

Cushing hastalığının ayrıcalıklı niteliği, vücudun alt kısmından yağlar mobilize olurken aynı zamanda göğüs ve karın üst bölgesinde yağın fazladan depolanmasıdır. Bu durum bizon hörgücü görünümüne neden olur. Steroidlerin fazla salgısı, yüzün ödemli görünmesine yol açar ve hormonların bir kısmının androjenik etkinliği zaman zaman akne ve hirsutizme (yüz kıllarının aşırı büyümesi) neden olur. Şekil 77-10'in sol tarafında görüldüğü gibi, tedavi öncesi Cushing sendromlu hastada yüzün genel görünümü sıklıkla "aydede yüz" olarak tanımlanır. Bu hastaların yaklaşık yüzde 80'inde olasılıkla kortizolün mineralokortikoid etkileri nedeniyle hipertansiyon vardır.

Karbonhidrat ve Protein Metabolizmasına Etkileri. Cushing sendromunda bol miktarda salınan kortizol yemeklerden sonra kan glikoz konsantrasyonunu bazen normalin



Şekil 77-10 Subtotal adrenalectomiden önce (sol) ve subtotal adrenalectomiden sonra (sağ) Cushing hastalıklı bir kişi. (Dr. Leonard Posey'in izniyle.)

iki katı kadar olan 200 mg/ dl gibi yüksek değerlere çıkabilir. Bunun başlıca nedeni glikoneojenezin artması ve dokular tarafından glikoz kullanımının azalmasıdır.

Cushing sendromunda glikokortikoidlerin protein katabolizmasına etkileri çok belirgin hale gelmiştir. Karaciğer ve plazma proteinleri hariç vücudun hemen hemen her yerinde doku proteinlerinin belirgin olarak azalmasına neden olur. Kaslardan protein kaybı ağır güçsüzlüğe yol açar. Lenf dokularında protein sentez kaybı immün sistemin baskılanmasına neden olur. Böylece bu hastaların çoğu enfeksiyonlardan ölür. Deri altı dokularda protein kollajen lifleri bile azalır; böylece deri altı dokuları kolaylıkla yırtılarak büyük *morumsu çizgilerin* oluşmasına neden olur. Ayrıca kemiklerde protein depolarının azalması, sıklıkla kemik güçsüzlüğüyle sonuçlanan ağır bir osteoporoza neden olur.

Cushing Sendromunun Tedavisi. Cushing sendromunun tedavisinde neden, böbreküstü bezi tümörü ise tümör çıkarılır veya mümkünse ACTH salgısı azaltılır. Aşırı ACTH salgılayan hipertrofik hipofiz bezi veya hipofizin ufak tümörleri bile cerrahi olarak çıkarılabilir veya radyasyonla imha edilebilir. Cerrahi tedavinin mümkün olmadığı durumlarda *metirapon*, *ketokonazol* ve *aminoglutetimid* gibi steroidojenezi engelleyen ilaçlar veya *serotonin antagonistleri* ve *GABA-transaminaz inhibitörleri* gibi ACTH salgısını baskılayan ilaçlar kullanılabilir. ACTH salgısı kolaylıkla azaltılamıyorsa tek tatmin edici tedavi, genellikle bilateral kısmi (veya hatta tümüyle) adrenaletomidir. Daha sonra, yetersizlik gelişmemesi için adrenal steroidler verilir.

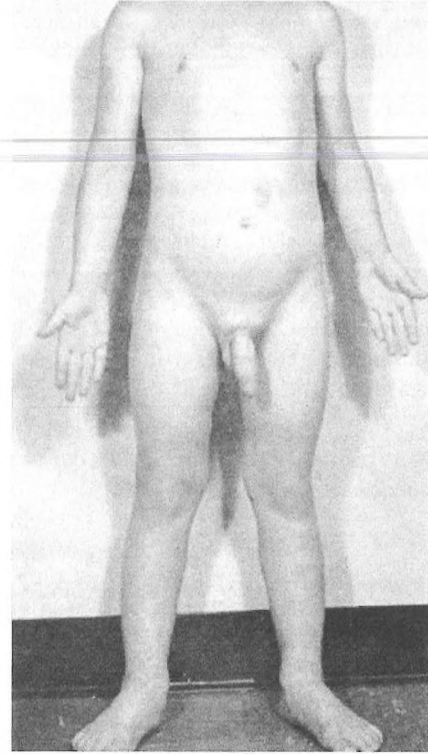
Primer Aldosteronizm (Conn Sendromu)

Nadiren zona glomeruloza hücrelerinin ufak bir tümöründen büyük miktarda aldosteron salgılanır. Bu duruma "primer aldosteronizm" veya "Conn sendromu" adı verilir. Ayrıca bazı nadir olgularda hiperplastik böbreküstü bezi korteksi kortizolden çok aldosteron salgılar. Fazla aldosteronun etkileri daha önce bu bölümde detaylı anlatılmıştır. En önemli etkisi hipokalemi, hafif metabolik alkaloz, hücre dışı sıvı ve kan hacminde hafifçe artma, plazma sodyum konsantrasyonunda çok az artma (genellikle 4–6 mEq/L'den fazla artma görülmez) ve hemen daima hipertansiyondur. Primer hiperaldosteronizmin ilginç yönü, hipokalemiyle oluşan kas paralizi dönemleridir. Bölüm 5'te açıklandığı gibi paralizi, hücre dışı sıvı potasyum düzeyindeki azalmaya bağlı olarak sinir liflerinde aksiyon potansiyeli iletilişinin baskılanması sonucu gelişir.

Primer aldosteronizmin tanı ölçütlerinden biri, plazmada renin konsantrasyonunun azalmasıdır. Bu bulgu, aldosteron fazlalığına veya aldosteronizmden kaynaklanan hücre dışı sıvı hacmindeki ve arteriyel basınçtaki artışa bağlı olarak renin salgısının geribildirim nedeniyle baskılanmasından kaynaklanmaktadır. Primer aldosteronizmin tedavisi genellikle tümörün cerrahi çıkarılması veya eğer neden hiperplazi ise adrenal dokunun büyük bir kısmının çıkarılmasından ibarettir. Tedavi için diğer bir seçenek spironolaktonla veya eplerenonla mineralokortikoid reseptörünün farmakolojik antagonizmasıdır.

Adrenogenital Sendrom

Bazen adrenogenital tümör fazla miktarda androjen salgılayarak vücutta yoğun maskülinizan (erkeksileşme) etkilerine neden olur. Bu durum dışında olursa erkeksi karakterler



Şekil 77-11 4 yaşındaki bir erkek çocuğunda adrenogenital sendrom. (Dr. Leonard Posey'in izniyle.)

gelişir. Bunlar sakal büyümesi, sesin kalınlaşması, genetik yatkınlık varsa kellik, pubis ve vücut kıllarının erkeğe benzer dağılımı, klitorisin penise benzer şekilde büyümesi ve tipik erkeksi karakterleri veren deri ve özellikle kasta protein depolanmasıdır.

Puberte öncesi dönemdeki erkekte, erkekleştirici böbreküstü bezi tümörü dışında görülen aynı özelliklerin yanı sıra, erkek cinsiyet organlarının erken gelişmesine neden olur. Şekil 77-11'de adrenogenital sendromlu 4 yaşındaki bir erkek çocuğu görülmektedir. Erişkin erkekte adrenogenital sendromun erkeksi karakterleri, genellikle testisten salgılanan testosteronun normal erkeksi özellikleri ile maskelenmiştir. Bu nedenle, erişkin erkekte adrenogenital sendromu teşhis etmek genellikle zordur. Adrenogenital sendromda, idrarda 17-ketosteroidlerin (androjenlerden gelen) atılması normalin 10–15 katı olabilir. Bu bulgu hastalığın tanısında kullanılabilir.

Kaynaklar

- Adcock IM, Barnes PJ: Molecular mechanisms of corticosteroid resistance, *Chest* 134:394, 2008.
- Billir BM, Grossman AB, Stewart PM, et al: Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement, *J Clin Endocrinol Metab* 93:2454, 2008.
- Boldyreff B, Wehling M: Aldosterone: refreshing a slow hormone by swift action, *News Physiol Sci* 19:97, 2004.
- Bornstein SR: Predisposing factors for adrenal insufficiency, *N Engl J Med* 360:2328, 2009.
- Boscaro M, Arnaldi G: Approach to the patient with possible Cushing's syndrome, *J Clin Endocrinol Metab*. 94:3121, 2009.
- Boscaro M, Barzon L, Fallo F, et al: Cushing's syndrome, *Lancet* 357:783, 2001.

- de Paula RB, da Silva AA, Hall JE: Aldosterone antagonism attenuates obesity-induced hypertension and glomerular hyperfiltration, *Hypertension* 43:41, 2004.
- Fuller PJ, Young MJ: Mechanisms of mineralocorticoid action, *Hypertension* 46:1227, 2005.
- Funder JW: Reconsidering the roles of the mineralocorticoid receptor, *Hypertension* 53:286, 2009.
- Funder JW: Aldosterone and the cardiovascular system: genomic and nongenomic effects, *Endocrinology* 147:5564, 2006.
- Hall JE, Granger JP, Smith MJ Jr, et al: Role of renal hemodynamics and arterial pressure in aldosterone "escape", *Hypertension* 6:1183, 1984.
- Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, et al: *Williams Textbook of Endocrinology*, ed 10, Philadelphia, 2003, WB Saunders Co.
- Levin ER: Rapid signaling by steroid receptors, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 295:R1425, 2008.
- Lösel RM, Falkenstein E, Feuring M, et al: Nongenomic steroid action: Controversies, questions, and answers, *Physiol Rev* 83:965, 2003.
- Oberleithner H: Unorthodox sites and modes of aldosterone action, *News Physiol Sci* 19:51, 2004.
- O'shaughnessy KM, Karet FE: Salt handling and hypertension, *J Clin Invest* 113:1075, 2004.
- Pippal JB, Fuller PJ: Structure-function relationships in the mineralocorticoid receptor, *J Mol Endocrinol* 41:405, 2008.
- Raff H: Utility of salivary cortisol measurements in Cushing's syndrome and adrenal insufficiency, *J Clin Endocrinol Metab* 94:3647, 2009.
- Rickard AJ, Young MJ: Corticosteroid receptors, macrophages and cardiovascular disease, *J Mol Endocrinol* 42:449, 2009.
- Spat A, Hunyady L: Control of aldosterone secretion: a model for convergence in cellular signaling pathways, *Physiol Rev* 84:489, 2004.
- Speiser PW, White PC: Congenital adrenal hyperplasia, *N Engl J Med* 349:776, 2003.
- Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M: Narrative review: the emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension, *Ann Intern Med* 150:776, 2009.
- Stockand JD: New ideas about aldosterone signaling in epithelia, *Am J Physiol Renal Physiol* 282:F559, 2002.
- Vinson GP: The adrenal cortex and life, *Mol Cell Endocrinol* 300:2, 2009.

İnsülin, Glukagon ve Diyabetes Mellitus



Pankreas, sindirim işlevine ek olarak glikoz, lipid ve protein metabolizmalarının düzenlenmesinde çok önemli olan insülin ve glukagon gibi iki hormon salgılar. Pankreas *amelin*, *somatostatin* ve *pankreatik polipeptit* gibi başka hormonları da salgılamakla birlikte, bu hormonların işlevleri tam olarak bilinmemektedir. Bu bölümün amacı insülin ve glukagonun fizyolojik işlevlerini ve bu hormonların anormal sekresyonu veya aktivitesine bağlı gelişen özellikle *diyabetes mellitus* gibi hastalıkların fizyopatolojilerini tartışmaktır.

Pankreasın Fizyolojik Anatomisi. Pankreas Şekil 78-1'de de gösterildiği gibi, başlıca iki tip dokudan meydana gelmiştir. Bunlar: (1) duodenuma sindirim sıvılarını salgılayan asinüsler ve (2) insülin ve glukagonu doğrudan kana salgılayan Langerhans adacıkları. Pankreasın sindirim salgıları Bölüm 64'de tartışılmıştır.

İnsan pankreası, içine hormonların salgılandığı küçük kapillerler çevresinde organize olmuş, her biri yaklaşık 0,3 milimetre çapında 1-2 milyon Langerhans adacığına sahiptir. Bu adacıklar, birbirlerinden morfolojileri ve boyanma özellikleri ile ayırt edilen başlıca üç farklı tipte hücre içerir. Bunlar *alfa*, *beta* ve *delta* hücreleridir.

Tüm hücrelerin yaklaşık yüzde 60'ını oluşturan beta hücreleri temel olarak adacıkların ortasında yer alır ve insülin yanında *insülinle* birlikte salgılanan, ancak işlevi tam olarak bilinmeyen *amelin* hormonu salgılar. Toplam hücre sayısının yüzde 25 kadarını oluşturan alfa hücreleri *glukagon*, yüzde 10 kadarını oluşturan delta hücreleri ise *somatostatin* salgılar. Bunlara ek olarak *PP hücre*si adı verilen ve az sayıda bulunan diğer bir hücre tipi de işlevi henüz kesin olarak bilinmeyen *pankreatik polipeptit* adlı hormonu da salgılar.

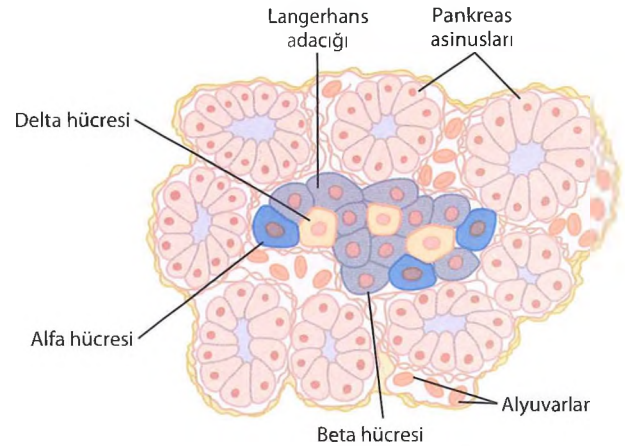
Langerhans adacıklarında bu hücre tipleri arasında görülen karşılıklı sıkı ilişki, hücrelerin birbirleriyle iletişimine ve bazı hormonların salgılanmasının diğer hormonlar tarafından doğrudan denetimine izin verir. Örneğin, insülin glukagonun, amelin insülinin salgılanmasını baskımlarken, somatostatin hem insülinin hem de glukagonun salgılanmalarını baskımlamaktadır.

İnsülin ve Metabolik Etkileri

İnsülin ilk kez 1922'de Banting ve Best tarafından pankreastan izole edilmiştir ve ağır diyabet hastalarını bir gecede ölüme mahkûm olmaktan kurtarıp hemen hemen normal bir yaşama kavuşturmuştur. Tarihsel olarak "kan şekeri" ile birlikte anılan insülin, bunu haklı kılacak şekilde karbonhidrat metabolizması üzerine belirgin etki gösterir. Öte yandan, yağ metabolizmasındaki bozukluklara bağlı olarak ortaya çıkan asidoz ve arteriyoskleroz gibi tablolar, diyabetli bir hastada ölümün klasik nedenleri arasında sayılmaktadır. Yine uzun süredir diyabeti olan hastalarda, protein sentezleyebilme yeteneğindeki azalma, doku kaybı yanında birçok hücresel işlevlerde bozukluklara yol açar. Bu nedenle insülinin yağ ve protein metabolizmasını karbonhidrat metabolizması kadar etkilediği açıktır.

İnsülin Enerji Fazlalığına Eşlik Eden Bir Hormondur

İzleyen birkaç sayfada insülini tartışırken de belirgin bir şekilde ortaya çıkacağı üzere, insülin salgılanması enerji fazlalığına eşlik etmektedir. Yani, başta karbonhidrat olmak üzere, diyetle enerji verici gıdaların bol miktarda bulunması durumunda fazla miktarlarda insülin salgılanır. İnsülin, daha sonra gereksinim fazlası enerji madde-



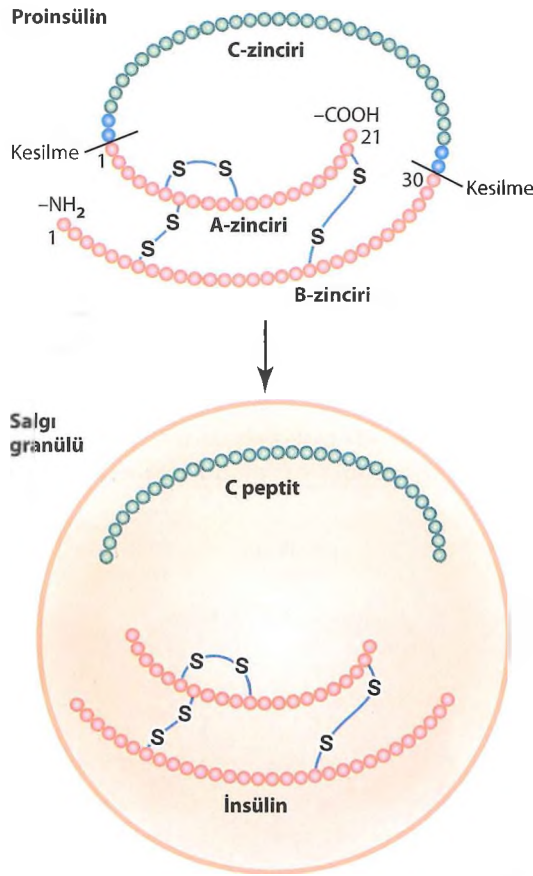
Şekil 78-1 Pankreastaki Langerhans adacığının fizyolojik anatomisi.

İnsülinin depolanmasında önemli bir rol oynar. Ayrıca aşırı miktarda karbonhidratın bulunduğu durumlarda, bunun temel olarak karaciğer ve kaslarda glikojen şeklinde depolanmasına neden olur. Öte yandan, glikojen şeklinde depo edilemeyen karbonhidrat fazlasının geri kalan kısmı, insülinin etkisiyle yağlara çevrilerek yağ dokusunda depo edilir. Proteinlere gelince; insülinin hücrelere amino asit alımını ve doğrudan amino asitlerin proteinlere çevrimini artırıcı etkisi vardır. Buna ek olarak, insülin hücrelerin içindeki proteinlerin yıkımını da baskılar.

İnsülinin Kimyasal Yapısı ve Sentezi

İnsülin küçük bir proteindir; insan insülininin molekül ağırlığı 5808'dir. Şekil 78-2'de gösterildiği gibi insülin, birbirine disülfid köprüleri ile bağlanmış iki amino asit zincirinden oluşmuştur. Bu iki amino asit zincirin birbirinden ayrılması durumunda, insülin molekülünün işlevsel etkinliği de ortadan kalkar.

İnsülin, beta hücrelerinde Bölüm 3'de anlatılan protein sentezine ait bilinen hücre içi mekanizmalarından geçerek sentez edilir. Sentez, *preproinsülin* oluşturmak üzere, endoplazmik retikulumda tutunmuş ribozomların insülin RNA'sını translasyonu ile başlar. Molekül ağırlığı yaklaşık 11.500 olan ilk preproinsülin, daha sonra endoplazmik retikulumda A,



Şekil 78-2 Pankreasın beta hücrelerinin Golgi aygıtında, birbirlerine disülfid bağıyla bağlanmış A ve B zincirlerinden oluşan insülin ve bağlayıcı peptidinden (C peptid) oluşan insan proinsülin molekülünün şeması. Granüllerin içinde bir arada paketlenen C peptid ve insülin, az miktarda proinsülinle beraber eşmolaritede salgılanır.

B ve C peptit zincirlerinden oluşan yaklaşık 9000 molekül ağırlığındaki proinsüline dönüşür. Proinsülinin büyük bölümü, insülini oluşturmak üzere yeniden kesilir; birbirine disülfid bağlarıyla ile bağlı A ve B zincirleri ve C zinciri peptidi, ya da bağlayıcı peptit (C peptidi) oluşur. İnsülin ve C peptidi salgı granülleri içinde paketlenir ve ekimolar miktarda salgılanırlar. Ürünün salgılanan son biçiminin yaklaşık %5-10'u hala proinsülin biçimindedir.

Proinsülin ve C peptidin insüline benzer herhangi bir etkisi yoktur. Ancak C peptit büyük bir olasılıkla G-proteini ile eşleşmiş zar reseptörü olan bir özel yapıya bağlanır ve başta sodyum-potasyum ATPaz ile endotel kaynaklı nitrik oksit sentaz olmak üzere en az iki enzim sisteminin aktive olmasına neden olur. Bu enzimlerin çok sayıda fizyolojik işlevi olmakla beraber, C peptidin bu enzimlerin düzenlenmesi üzerindeki etkileri tam olarak anlaşılabilmiş değildir.

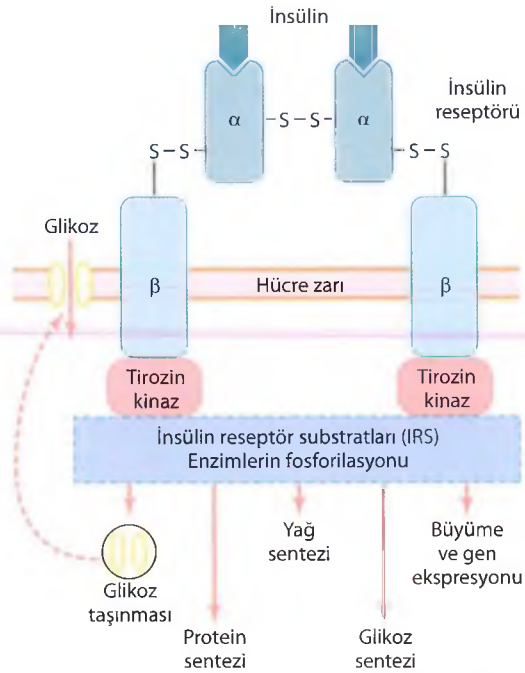
Radyoimmünesey yöntemiyle C peptit seviyesinin ölçülmesi yoluyla insülin ile tedavi edilen diyabetik hastaların kendi ürettikleri insülin miktarını tayin etmek mümkün olabilmektedir. İnsülin yapabilme yeteneği olmayan Tip 1 diyabet hastalarında C peptit seviyeleri de genellikle çok azalmıştır.

İnsülin kana salgılandığında dolaşımda neredeyse tümüyle serbest formda dolaşır; plazmadaki ortalama yarı ömrü sadece 6 dakika kadar olduğundan, 10-15 dakika içinde plazmadan temizlenir. Hedef hücrelerdeki reseptörlere bağlanmış olan bölümü dışında kalan insülinin tamamı başta karaciğer olmak üzere, azalan oranlarda böbrek, kas ve çok az miktarda da diğer dokularda bulunan *insülinaz* enzimi ile yıkılır. İnsülinin kontrol işlevlerinin hızla sona erdirilmesi, bu işlevlerinin başlaması kadar önem taşıdığından, plazmadan hızla uzaklaştırılmasının ayrı bir önemi vardır.

Hedef Hücre Reseptörlerinin İnsülin Tarafından Aktive Edilmesi ve Sonrasında Oluşan Hüresel Etkiler

İnsülinin hedef hücrelerdeki etkilerinin başlayabilmesi için önce insülinin 300.000 molekül ağırlıklı bir zar reseptör proteinine bağlanarak onu aktive etmesi gerekir (Şekil 78-3). Sonrasında oluşan etkiyi insülin yerine aktive olmuş reseptör sağlar.

İnsülin reseptörü birbirlerine disülfid köprüleriyle bağlanmış 4 alt birimin biraraya gelmesinden oluşmuştur: İki alfa alt birim bütünüyle hücre zarının dışında yer alırken, iki beta alt birimi hücre zarını geçerek sitoplazmaya doğru uzanmaktadır. İnsülin hücre dışındaki alfa alt birimlerine bağlanırken, ancak hücre içine uzanan beta alt birimleri aralarında kurulu köprüler sayesinde otofosforilasyona uğrar. İnsülin reseptörü bu özelliği nedeniyle, Bölüm 74'te tartışılan *enzime-kenetli reseptörlerin* bir örneğini oluşturur. Reseptörün beta alt biriminin otofosforile olması, yerel bir *tirozin kinazı* aktive eder, daha sonra aralarında insülin-reseptör substratlarının da (IRS) bulunduğu çok sayıda hücre içi enzimin fosforilasyonuna neden olur. IRS'nin farklı tipleri (örn. IRS-1, IRS-2, IRS-3) farklı doku-



Şekil 78-3 İnsülin reseptörünün şematik görünümü. İnsülin, reseptörün α-alt birimine bağlandığında β-alt biriminin otofosforilasyonu tirozin kinaz aktivitesini başlatır. Receptörün tirozin kinaz aktivitesinin başlaması, glikoz, yağ ve protein metabolizmasını etkileyen ve aralarında insülin reseptör substratlarının da bulunduğu enzimlerin aktivitelerini artıran ya da azaltan hücre içi otofosforilasyonu başlatır. Örneğin, glikoz taşıyıcıları, glikozun hücre içine girişini kolaylaştırmak üzere, hücre zarına hareket eder.

larda ifade edilir. Olayın net etkisi, bu enzimlerden bazılarının etkinleşmesinin sağlanması bazılarının da etkinliğini yitirmesidir. Sonuçta insülin karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarında istenilen etkileri oluşturmak üzere hücre içi metabolik makineyi yönetir. İnsülinin uyarısı ile ortaya çıkan son etkiler şu şekilde sıralanır:

1. İnsülinin zar reseptörüne bağlanmasını izleyen saniyeler içinde, vücuttaki hücrelerin yaklaşık %80'inin zarlarında glikoza karşı geçirgenlik ileri derecede artar. Bu durum özellikle kas ve yağ hücreleri için doğru iken *beyindeki nöronların büyük çoğunluğu için geçerli değildir*. Hücre içine taşınan glikoz derhal fosforlanır ve karbonhidrat metabolizma işlevlerinin tümünde kullanılacak bir substrat haline gelir. Artmış glikoz taşınmasının çok sayıda hücre içi vezikülünün hücre zarı ile birleştirilmesi sonucu gerçekleştiğine inanılmaktadır; bu veziküllerde hücre zarına bağlanan ve hücre içine glikoz taşınmasını kolaylaştıran çok sayıda glikoz taşıyıcı protein molekülü bulunur. Ortamda insülin kalmadığında, bu veziküller yaklaşık 3-5 dakika içinde hücre zarından ayrılırlar ve gerektiğinde tekrar tekrar kullanılmak üzere hücrenin içine geri döner.
2. Hücre zarı amino asitlerin birçoğuna, potasyum ve fosfat iyonlarına geçirgenliği artırarak, bu maddelerin hücre içine taşınmasına neden olur.
3. Yavaş etkileri ise 10-15 dakikalık süre içinde birçok hücre içi metabolik enzimin etkinlik düzeylerini

değiştirerek görülür. Bu etkilerin ana nedeni, enzimlerin fosforilasyon durumlarında meydana gelen değişikliklerdir.

4. Çok daha yavaş etkiler saatler ve hatta günler boyu devam eder. Bunlar ribozomlarda yeni proteinler oluşturmak üzere m-RNA'ların transkripsiyon hızlarındaki değişikliklerden kaynaklanırken, hücre çekirdeğindeki DNA'nın transkripsiyon hızındaki değişikliklere bağlı olarak daha da yavaş etkiler ortaya çıkar. Bu yolla insülin, metabolik amaçlarına ulaşmak üzere hücrenin enzim makinesini büyük ölçüde yeniden biçimlendirir.

İnsülinin Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkisi

Fazla miktarda karbonhidrat içeren bir besinin alınmasından hemen sonra kana geçen glikoz, bu bölümün ilerleyen kısmında ayrıntılı olarak ele alınacağı üzere, hızla insülin salgılanmasına neden olur. İnsülin, daha sonra glikozun vücuttaki hemen bütün dokular ve özellikle kaslar, yağ dokusu ve karaciğer tarafından hızla yakalanması, depolanması ve kullanılmasına neden olur.

İnsülin Kasta Glikozun Tutulmasını ve Metabolizmasını Artırır

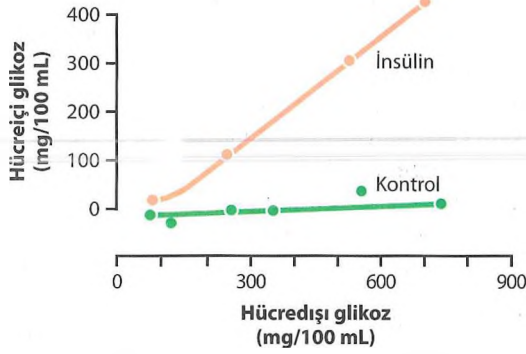
Günün büyük bir bölümünde kas dokusu enerji gereksinimini glikoz yerine yağ asitlerinden sağlar. Bu durumun ana nedeni normal dinlenme halindeki kas zarının, kas lifi insülinle uyarılmadığı sürece glikoza çok az geçirgen olmasıdır; öğünler arasında önemli miktarda glikozun kas hücrelerinin içine girmesini artıracak kadar insülin salgılanmaz.

Bununla birlikte, kasın glikoz kullanımı iki özel durumda ciddi artış gösterir. Bunlardan birincisi, orta şiddette veya ağır egzersizdir. Egzersiz yapan kas liflerinde, kasılma sürecinin kendisi, insülin eksikliğinde bile glikoz geçirgenliğini artırdığından, glikozun kullanılabilmesi için fazla miktarda insüline de gerek olmaz.

Büyük miktarda glikozun kaslar tarafından tüketildiği ikinci özel durum, bir öğünü izleyen birkaç saatlik zaman dilimidir. Bu sürede kan glikoz konsantrasyonu artar ve pankreas büyük miktarda insülin salgılar. İnsülinin salgısındaki artış glikozun kas hücreleri içine hızla taşınmasına neden olur. Bu dönemde, kas hücrelerinin, daha sonra tartışacağımız üzere, glikozun yağ asitlerine oranla daha fazla kullanmasına neden olur.

Kasta Glikojen Depolanması. Öğün sonrası dinlenme durumunda kas dokusuna gereksinimden daha fazla glikoz gireceği ve büyük kısmı enerji elde etmek amacıyla kullanılamayacağı için konsantrasyonunun %2-3'ü kas glikojeni şeklinde depolanır. Daha sonra glikojen enerji üretimi için kas tarafından kullanılabilir. Bu depo kaslar için özellikle kısa süreli büyük enerji gerektiren dönemlerde faydalı olmakta ve glikojenin glikolitik yol ile laktik aside yıkılması sırasında oksijenin kullanılmadığı birkaç dakikalık anaerobik enerji patlamalarını gerçekleştirmesini sağlamaktadır.

İnsülinin Kas Hücresi Zarından Glikoz Taşınmasını Kolaylaştırıcı Etkisinin Ölçülebilir Sonuçları. İnsülinin kasın hücre zarı üzerinde glikoz taşınmasını kolaylaştırmadaki ölçülebilir etkisine ait deney sonuçları Şekil 78-4'de



Şekil 78-4 İnsülinin kas hücreleri içindeki glikoz konsantrasyonunu artırıcı etkisi. Hücre dışı glikoz konsantrasyonunun yüksek olmasına karşın, insülin yokluğunda (kontrol), hücre içi glikoz konsantrasyonunun hemen hemen sıfır düzeyinde kaldığına dikkat ediniz. (Veri Eisenstein AB.: The Biochemical Aspect of Hormone Action. Boston, Little, Brown 1964'dan alınmıştır)

gösterilmiştir. “Kontrol” olarak işaretlenmiş alttaki eğri, hücre dışı glikoz konsantrasyonunun 750 mg/100 ml’ye kadar yükselmesine karşın, hücre içindeki serbest glikoz konsantrasyonunun neredeyse sıfır olarak kaldığını göstermektedir. Bunun aksine, “insülin” olarak işaretlenmiş eğri, ortama insülin eklendiğinde hücre içi glikoz konsantrasyonunun 400 mg/100 ml’ye kadar yükseldiğini göstermektedir. Yani insülinin, istirahatteki kas hücresi içine glikozun taşınma hızını en azından 15 kat artırabildiği açıktır.

İnsülin Karaciğerde Glikoz Tutulmasını, Depolanmasını ve Kullanılmasını Artırır

İnsülinin bütün etkileri içinde en önemli olanlarından biri de, yemekten sonra emilen glikozun büyük bölümünü derhal karaciğerde glikojen halinde depo ettirmesidir. Daha sonra öğünler arasında, bir başka ifadeyle kişinin gıda almadığı ve kan glikoz konsantrasyonunun düşmeye başladığı dönemde, insülin salgısı hızla azalırken, karaciğer glikojeninin parçalanması sonrasında serbest kalan glikoz, kan glikoz konsantrasyonunun çok alt değerlere inmesini engellemek üzere kana geri verilir.

İnsülinin glikozun karaciğer tarafından tutulmasını ve depolanmasını neden olan mekanizma, neredeyse eş zamanlı olarak çalışan birçok basamaktan oluşur:

1. İnsülin, karaciğer glikojenini glikoza parçalayan ana enzim olan *karaciğer fosforilazını* inaktive eder. Bu karaciğer hücrelerinde depolanmış glikojenin yıkılmasını önler.
2. İnsülin karaciğer hücrelerinin *kandan glikoz almasını* artırır. Bu etkiyi karaciğer hücrelerine difüze olduktan sonra, glikozun başlangıç fosforilasyonu için gereken enzimlerden biri olan *glikokinaz enziminin aktivitesini artırarak* sağlar. Fosforillenmiş glikoz hücre zarından geriye difüze olmadığı için, bu olay glikozun karaciğer hücresi içinde *geçici* bir süre hapsedilmesine neden olur.
3. İnsülin, monosakkarit birimlerinin glikojen molekülleri oluşturmak üzere, polimerizasyonundan sorumlu *glikojen sentaz* başta olmak üzere glikojen sentezini artıran enzimlerin etkinliğini de artırır.

Bütün bu etkinliklerin net sonucu, karaciğerde glikojen miktarının artmasıdır. Depo glikojen miktarı karaciğer kütlesinin yaklaşık %5-6’sına kadar ulaşabilir ve bu rakam tüm karaciğerde yaklaşık 100 gr glikojene karşılık gelir.

Karaciğerden Öğünler Arasında Glikoz Salınır. Bir öğün tüketildikten ve kan glikoz düzeyi düşmeye başladıktan sonra, glikozun karaciğerden kana salınmasını sağlayacak birkaç olay gerçekleşir:

1. Kan glikozunda azalma, pankreastan insülin salgısında da azalmaya neden olur.
2. İnsülin yokluğunda, yukarıda glikojen depolanması için sıralanan etkilerin tümü tersine dönerken, özellikle karaciğerde glikojen sentezi durur ve karaciğerin kandan daha fazla glikoz alması engellenir.
3. İnsülin yokluğu (daha sonra tartışılacak olan glukagon artışıyla beraber), glikojenin *glikoz fosfata* parçalanmasına neden olan *fosforilaz enzimini* aktive eder.
4. İnsülin tarafından baskılanan *glikoz fosfataz* enzimi, insülin yokluğunda aktif hale geçer ve fosfat kökünü glikozdan kopararak uzaklaştırır; bu da serbest glikozun kana geri difüze olmasına neden olur.

Böylece, karaciğer yemek sonrası fazla miktardaki glikozu kandan uzaklaştırmakta ve kan glikoz konsantrasyonu öğünler arasında düştüğünde bu glikozu kana geri vermektedir. Basitçe bir öğün içindeki glikozun yaklaşık %60’ı bu yolla karaciğerde depolanıp daha sonra geri verilmektedir.

İnsülin Karaciğerde Aşırı Miktardaki Glikozun Yağ Asitlerine Dönüşümünü Artırır ve Glikoneojenezi İnhibe Eder. Karaciğer hücrelerine glikojen şeklinde depo edebileceğinden veya hepatositlerin metabolize edebileceklerinden daha fazla glikoz girdiğinde, *insülin bu fazla glikozun tümünün yağ asitlerine dönüştürülmesini hızlandırır*. Bu yağ asitleri daha sonra trigliseritler halinde çok düşük yoğunluktaki lipoproteinler içinde paketlenirler ve kan yoluyla yağ dokusuna taşınarak yağ şeklinde depolanırlar.

İnsülin, aynı zamanda *glikoneojenezi de baskılar*. Bu etki temelde glikoneojenez için gereken karaciğer enzimlerinin miktarını ve aktivitelerini azaltarak sağlanır. Bununla birlikte, bu etkinin belirli bir kısmı da, insülinin kas ve diğer karaciğer dışı dokulardan amino asitlerin serbestleşmesini baskılayarak, glikoneojenez için gereken öncül maddelerin miktarının azaltılmasıyla gerçekleşir. İnsülinin protein metabolizması üzerine olan etkisiyle ilişkisi ilerleyen bölümde tartışılacaktır.

İnsülinin Beyin Glikoz Alımı ve Kullanımında Etkisi Yoktur

Beyin, insülinin glikozun alımı ve kullanımı üzerine pek az etki yapması nedeniyle, vücuttaki diğer dokulardan oldukça farklıdır. Bunun yerine, *beyin hücrelerinin çok önemli bir bölümü normalde glikoza geçirengindir ve glikozu insülin olmaksızın kullanabilirler*.

Beyin hücreleri, normalde enerji kaynağı olarak sadece glikozu kullanmaları ve yağlar gibi diğer enerji kaynaklarını kolay kullanamamaları nedeniyle vücuttaki diğer hücrelerden farklılık gösterir. Dolayısıyla, kan glikoz düzeyinin daima kritik bir düzeyin üzerinde sürdürülmesi şarttır ve bu olay kan glikoz kontrol sisteminin en önemli işlevlerinden biridir. Kan glikoz düzeyinin, 20-50 mg/100 ml arasındaki çok düşük düzeylere inmesi durumunda bayılma, konvülsiyonlar ve hatta komaya yol açan ilerleyici sinirsel iritabilite bulgularıyla tanımlanan *hipoglisemik çok semptomları* gelişir.

İnsülinin Diğer Hücrelerin Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Etkisi

İnsülinin; kas hücresindeki glikoz taşıma ve kullanılması üzerindeki etkisine benzer şekilde, diğer hücrelerin de büyük çoğunluğunda (yukarıda anlatılan beyin hücreleri dışında) glikozun taşınmasını ve kullanımını artırır. Glikozun yağ hücreleri içine taşınması temelde yağ molekülünün gliserol kısmı için gereken substratı sağlar. Böylece, insülin bu hücrelerde yağ depolanmasını bu dolaylı yolla artırır.

İnsülinin Yağ Metabolizmasına Etkisi

İnsülinin karbonhidrat metabolizması üzerine olan akut etkileri kadar belirgin olmamakla birlikte, yağ metabolizması üzerindeki etkileri de uzun dönemde karbonhidrat metabolizması üzerine olan etkileri kadar önemlidir. Burada özellikle çok çarpıcı olan bir nokta, *insülin yokluğunun* uzun dönemde şiddetli ateroskleroza neden olması ve bunun da çoğunlukla kalp krizleri, serebral inmeler ve diğer damar bozukluklarına yol açmasıdır. Ancak öncelikle insülinin yağ metabolizması üzerine olan akut etkilerini tartışalım.

İnsülin Yağ Sentezini ve Depolanmasını Hızlandırır

İnsülin, yağ dokusunda yağ depolanmasına yol açan çok sayıda etkiye sahiptir. Birincisi insülin vücut dokularının çoğunda glikoz tüketimini artırdığından, yağ kullanımını kendiliğinden azaltır; yani yağ koruyucu bir etkisi vardır. Bununla birlikte, insülin yağ asidi sentezini de hızlandırır. Bu durum, özellikle hızlı enerji kaynağı olarak tüketilebileceğinden daha fazla glikoz alınması sonucunda, yağ sentezi için substrat sağlanmasına bağlı olarak gerçekleşir. Söz konusu sentez aşamalarının hemen tamamı karaciğer hücreleri içinde gerçekleşir ve üretilen yağ asitleri daha sonra kan lipoproteinleri yoluyla karaciğerden depo edilecekleri yağ hücrelerine taşınırlar. Karaciğerde yağ asidi sentezini artıran çeşitli faktörler şunlardır:

1. *İnsülin glikozun karaciğer hücreleri içine taşınmasını artırır.* Karaciğer glikojen konsantrasyonunun %5-6 seviyesine ulaşması, glikojen sentezini baskılar. Bu aşamada, karaciğer hücrelerine girmiş olan glikozun tamamı yağ üretimi için kullanılmaya başlar. Glikoz önce glikolitik yolda pirüvata yıkılır ve pirüvat daha sonra, yağ asitlerinin sentezinde substrat olarak kullanılacak olan asetil koenzim A (asetil-KoA)'ya çevrilir.

2. *Aşırı miktarda glikoz enerji için kullanıldığında, sitrik asit döngüsü fazla miktarda sitrat ve izositrat iyonu oluşmasına neden olur.* Bu iyonlar daha sonra, yağ asidi yapımının ilk basamağı olan *malonil-KoA* oluşturmak üzere asetil-KoA'nın karboksilasyonu için gereken enzim olan *asetil-KoA karboksilaz*'ı doğrudan aktive eder.
3. *Daha sonra, yağ asitlerinin büyük bölümü karaciğerde sentezlenir ve depo yağların bilinen tipi olan trigliseritleri oluşturmak üzere kullanılırlar.* Bunlar karaciğer hücrelerinden kana lipoproteinler içinde salgılanır. İnsülin yağ dokusunun kapiller duvarlarında yer alan ve trigliseritleri yağ asitlerine parçalayan *lipoprotein lipaz*ı aktive ederken, bu parçalanma sonucu ortaya çıkan yağ asitleri, yağ hücreleri içine emilebilir ve bu hücrelerde tekrar trigliseritlere çevrilerek depolanır.

Yağ Hücrelerinde Yağın Depolanmasında İnsülinin Rolü. İnsülinin yağ hücrelerinde yağın depolanmasını sağlayan iki temel etkisi bulunur:

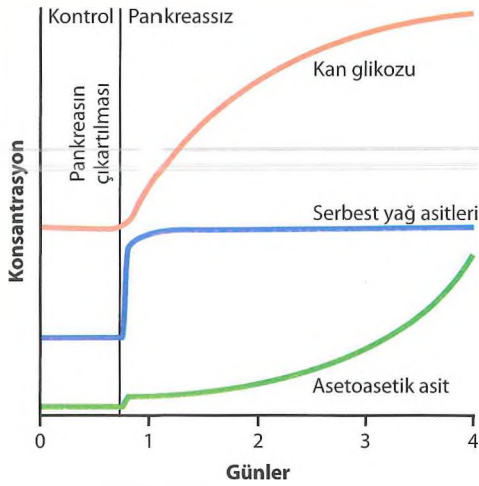
1. *İnsülin, hormona-duyarlı lipazın etkisini baskılar.* Bu enzim yağ hücrelerinde daha önce depolanmış olan trigliseritlerin hidrolizini sağlar. Böylece yağ asitlerinin yağ dokusundan kana serbestlenmesi baskılanmış olur.
2. *İnsülin, glikozun kas hücreleri içine taşınmasını artıran yola benzer bir yolla glikozun hücre zarından yağ hücreleri içine alınmasını hızlandırır.* Bu glikozun bir kısmı daha sonra az miktarda yağ asidi yapımında kullanılırken çok daha önemli bir bölümü α -gliserol fosfatı oluştururlar. Bu madde, yağ hücrelerinde yağın depo şekli olan trigliseritleri oluşturmak üzere, yağ asitleri ile birleşecek olan *gliserolü* oluşturur. Dolayısı ile insülinin bulunmadığı durumlarda karaciğerde çok miktarda yağ asidi depo edilmiş olmasına karşın, lipoproteinlere taşınması neredeyse tümüyle durur.

İnsülin Eksikliği Yağların Enerji İçin Kullanımını Artırır

İnsülin yokluğunda enerji sağlayabilmek için bütün yönleriyle yağların yıkımı ve kullanımı önemli oranda artar. Bu olay insülin salgılanmasının en aza indiği öğünler arası dönemde normal olarak görülmekle beraber, insülin salgılanmasının hemen hemen sıfır olduğu diyabetes mellitusta çok belirgin bir hal alır. Buna bağlı ortaya çıkan etkiler aşağıda sunulmuştur.

İnsülin Eksikliği Depo Yağın Lipolizine ve Serbest Yağ Asitlerinin Serbestlenmesine Neden Olur. İnsülin yokluğunda, insülinin yukarıda anlatılan yağların depolanmasına yol açan etkilerinin tümü tersine döner. Bunlardan en önemlisi, yağ hücrelerindeki *hormona-duyarlı lipaz* enziminin güçlü biçimde aktive olmasıdır. Bu enzim depo edilmiş trigliseritlerin hidrolizine ve bunun sonucunda kana fazla miktarda yağ asitleri ve gliserol salınmasına neden olur. Böylece plazma serbest yağ asitlerinin konsantrasyonu dakikalar içinde artar. Sonuçta serbest yağ asitleri, beyin dışında vücuttaki hemen bütün dokular tarafından kullanılan ana enerji maddesi olma niteliği kazanır.

Şekil 78-5 insülin yokluğunun plazma serbest yağ asitleri, glikoz ve asetoasetik asit konsantrasyonuna olan



Şekil 78-5 Pankreasın çıkarılmasının kan glikozu, plazma serbest yağ asitleri ve asetoasetik asidin yaklaşık konsantrasyonu üzerine etkisi.

etkisini göstermektedir. Burada dikkat edilecek nokta, pankreas çıkarıldıktan hemen sonra plazma serbest yağ asidi konsantrasyonunun yükselmeye başladığı ve bu artışın glikoz konsantrasyonundaki artıştan çok daha hızlı olduğudur.

İnsülin Eksikliği Plazma Kolesterol ve Fosfolipit Konsantrasyonlarını Artırır. İnsülin eksikliğine bağlı olarak yağ asitlerinin plazmada aşırı miktarda bulunması, karaciğerde yağ asitlerinin yağ metabolizmasının iki ana ürünü olan fosfolipitler ve kolesterola dönüştürülmesini de hızlandırır. Bu iki madde ile birlikte karaciğerde oluşan aşırı trigliserit, lipoproteinlerle kana verilir. Bazı durumlarda plazma lipoprotein konsantrasyonu insülin yokluğunda normalin üç katı kadar artar ve toplam plazma lipit konsantrasyonu normal değeri olan %0,6'nın üzerine çıkar. Bu yüksek lipit konsantrasyonu – özellikle de yüksek kolesterol konsantrasyonu- ağır diyabeti olan kişilerde ateroskleroz gelişme hızını artırır.

İnsülin Eksikliğinde Yağların Aşırı Kullanımı Ketozis ve Asidoza Neden Olur. İnsülin yokluğu karaciğer hücrelerinde aşağıdaki nedenlerden dolayı aşırı miktarda *asetoasetik asit* üretilmesine neden olur: Karaciğer hücrelerinde yağ asitlerinin çok miktarda bulunduğu, buna karşın insülin eksikliğinin olduğu durumlarda, yağ asitlerinin mitokondriler içinde taşınmasından sorumlu karnitin taşıma mekanizmasının aktivitesi artmaya başlar. Yağ asitlerinin mitokondrilerde beta oksidasyonunun hızlanması, büyük miktarlarda asetil-KoA serbestlenmesine neden olur. Fazla asetil-KoA'nın önemli bir bölümü daha sonra yoğunlaşarak asetoasetik asiti oluşturur ve izleyen aşamada bu madde de dolaşıma verilir. Dolaşımdaki asetoasetik asitin büyük bir kısmı, tekrar asetil-KoA'ya çevrilip olağan yoldan enerji üretimi için kullanılacakları hücrelere geçerler.

İnsülin yokluğu aynı zamanda, periferik dokularda asetoasetik asit kullanımını da inhibe eder. Bu durum, karaciğerden dokuların metabolize edebileceklerinden çok daha fazla asetoasetik asit serbestleşmesine neden olur.

Şekil 78-5'de gösterildiği üzere, asetoasetik asit konsantrasyonu, insülin salgılanmasının durmasını izleyen günler içinde yükselir ve bazen 10 mEq/L'nin üzerine çıkarak vücut sıvılarında ağır bir asidoza neden olur.

Bölüm 68'de açıklandığı gibi, asetoasetik asitin bir kısmı β -hidroksibütirik asit ve *asetona* çevrilir. Asetoasetik asit ile birlikte bu iki maddeye *keton cisimleri* adı verilir ve bunların vücut sıvılarında büyük miktarda birikmesine *ketozis* denir. İleride ayrıntılarıyla açıklanacağı gibi, asetoasetik asit ve β -hidroksibütirik asit çoğu kez ciddi diyabetik olgularda ölüme yol açan ağır *asidoz* ve *komaya* neden olabilirler.

İnsülinin Protein Metabolizması ve Büyüme Üzerine Etkisi

İnsülin Protein Sentezini ve Depolanmasını Hızlandırır. Fazla miktarda besin maddesinin dolaşımda kullanıma hazır bulunduğu öğün sonrası birkaç saatlik süre içinde, karbonhidratlar, yağlar ve proteinler dokularda depolanır; bu sürecin normal devam edebilmesi için insüline gereksinim vardır. İnsülinin protein depolanmasını nasıl düzenlediği, glikoz ve yağın depolanma mekanizmaları kadar iyi anlaşılamamıştır. Bu konuda saptanan bazı doğrular aşağıda verilmiştir.

1. *İnsülin pek çok amino asitin hücre içine taşınmasını uyarır.* Amino asitler arasında en çok taşınanlar *valin*, *lösin*, *izolösin*, *tirozin* ve *fenilalanin*dir. Böylece insülin, büyüme hormonu ile birlikte amino asitlerin hücreler tarafından alınmasını artırır. Ancak, bu olaydan etkilenen amino asitlerin aynı olma zorunluluğu yoktur.
2. *İnsülin haberci RNA'nın translasyonunu artırır* ve böylece yeni proteinler oluşturur. İnsülin bilinmeyen bir yolla ribozom makinasının çalışmasını başlatır. İnsülin yokluğunda, insülin bir anlamda "açma-kapama" düğmesini çalıştırmıyormuşçasına ribozomların çalışması durur.
3. *İnsülin uzun dönemde, hücre çekirdeklerinde seçilmiş DNA genetik dizgilerinin transkripsiyon hızlarını da artırır* ve böylece RNA miktarını ve dolayısıyla protein sentezini - özellikle karbonhidratlar, yağlar ve proteinlerin depolanması için gerekli enzimleri - artırır.
4. *İnsülin proteinlerin katabolizmasını baskılar* ve böylece hücrelerden ve özellikle de kas hücrelerinden amino asit salgılanma hızını azaltır. Bu olayın olası nedeni, insülinin hücresel lizozomlar aracılığı ile proteinlerin normal yıkımını azaltmasıdır.
5. *İnsülin karaciğerde glikoneojenez hızını baskılar.* Bu etkiyi glikoneojenezi hızlandıran enzimlerin aktivitesini azaltarak gerçekleştirir. Glikoneojenezde glikoz yapımı için kullanılan en önemli substrat plazma amino asitleri olduğundan, glikoneojenezin baskılanması amino asitlerin vücudun protein depolarında korunmasına neden olur.

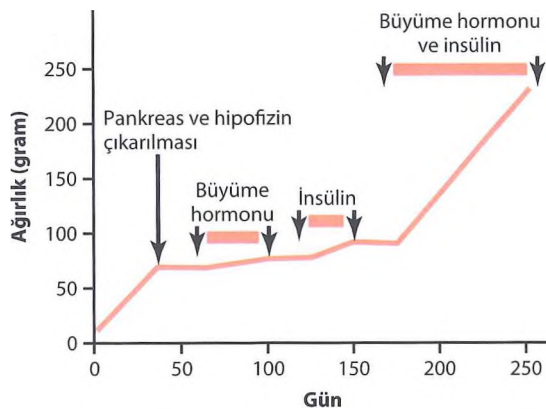
Özetle, insülin protein yapımını destekler ve proteinlerin yıkımını önler.

İnsülin Eksikliği Protein Tüketimine Neden Olur ve Plazma Amino Asitlerini Artırır. İnsülin yokluğunda, protein depolanması hemen hemen tümüyle durur. Protein katabolizması artar; protein sentezi durur ve büyük miktarda amino asit plazmaya bırakılır. Plazma amino asit konsantrasyonu önemli oranda artar ve fazla amino asitlerin büyük bölümü ya doğrudan enerji üretimi için ya da glikoneojenez için kullanılırlar. Amino asitlerin yıkımı idrarla üre atımının artmasına da yol açar. Şiddetli diyabette görülen etkiler içinde en önemlisi proteinlerin tüketimidir. Bu durum ileri derecede kas zayıflığına ve organların işlevlerinde bozukluklara neden olur.

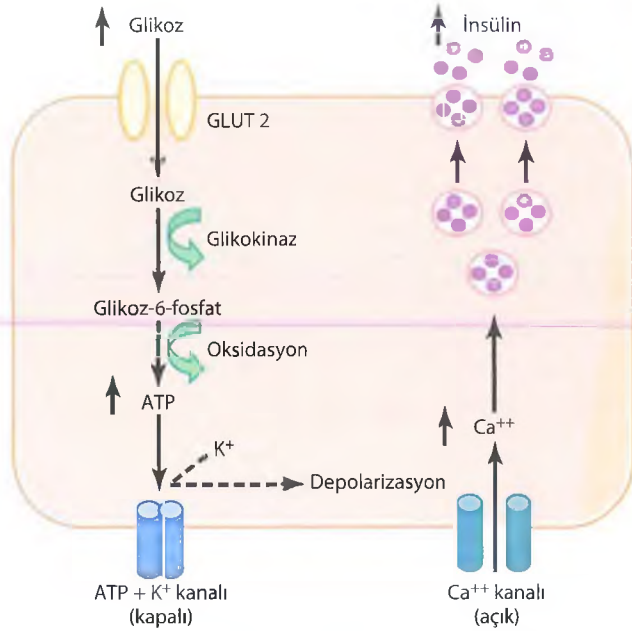
İnsülin ve Büyüme Hormonu Büyümeyi Hızlandırmada Sinerjik Etki Gösterir. Proteinlerin sentezi için insülin gerektiğinden, bir hayvanın büyüebilmesi için büyüme hormonu kadar insüline de gerek vardır. Şekil 78-6'da pankreası ve hipofizi çıkartılmış bir sıçanda, büyümenin herhangi bir tedavi yapılmadığında ne kadar yavaşladığı görülmektedir. Ayrıca büyüme hormonu veya insülinin tek başına kullanılmasının, büyüme üzerinde hemen hemen hiç etkisi olmaz. Oysa bu iki hormonun birlikte uygulanması hayvanda dramatik bir büyümeye yol açar. Bu bilgi, her hormonun farklı özgül işlevleri olmakla beraber, büyümenin hızlanmasında ikisinin de birbirinin etkisini artırdığını göstermektedir. Belki de her iki hormonun bir arada bulunma zorunluluğunun küçük bir bölümü de, hormonlardan her birinin büyüme için gerekli olan farklı amino asitlerin hücre içine girişini hızlandırıyor olmasıdır.

İnsülin Salgılama Mekanizması

Kan glikoz konsantrasyonundaki artış insülin salgısının en önemli düzenleyicisi olmakla beraber, pankreas beta hücrelerinden insülin salgısını sağlayan temel hücresel mekanizmalar Şekil 78-7'de gösterilmektedir. Beta hücreleri, fizyolojik aralıktaki kan glikoz konsantrasyonu ile orantılı olarak, hücre içine glikoz girişini sağlayan çok sayıda *glikoz taşıyıcısına* (GLUT-2) sahiptir. Hücre içinde glikoz, *glikokinaz*la glikoz-6-fosfata fosforillenir. Beta hücresinde



Şekil 78-6 Pankreası ve hipofizi çıkarılmış sıçanda büyüme hormonu, insülin, büyüme hormonu artı insülinin büyüme üzerine etkileri.



Şekil 78-7 Glikozun pankreas beta hücrelerinin insülin salgılanmasını uyarıcı etkisinin temel mekanizması. GLUT, glikoz taşıyıcısı.

bu aşama, glikoz metabolizması için hız kısıtlayıcı olarak görülürken, glikozu algılamada ve kan glikoz düzeyine göre salgılanan insülin miktarını ayarlama temel mekanizma olarak düşünülür.

Glikoz-6-fosfat, bundan sonra hücrelerin ATP'ye-duyarlı potasyum kanallarını baskılayan adenosin trifosfatı (ATP) oluşturmak için okside edilir. Potasyum kanallarının kapanması hücre zarını depolarize eder ve böylece hücre zarındaki voltaj değişikliklerine duyarlı *voltaja-duyarlı kalsiyum kanalları* açılır. Hücre içine kalsiyumun girişi sonucunda depo edilmiş olan ve yapısında insülin bulunduran veziküller hücre zarıyla bütünleşir ve ekzositozla hücre dışı sıvıya insülin salgılanır.

Aralarında belirli amino asitlerin de olduğu başka besinler de hücre içi ATP düzeyini artırıp insülin salgısını uyararak amacıyla beta hücrelerince metabolize edilebilir. Glukagon ve glikoz-bağımlı insülinotropik peptit (gastrik inhibitör peptit) gibi bazı hormonlar ile asetilkolin, farklı sinyal yollarını kullanarak hücre içi kalsiyum düzeyini etkileyerek, glikozun insülin salgılanmasını uyarıcı etkisini artırmakla beraber, ortamda glikozun olmadığı durumlarda herhangi bir etki göstermemektedirler. Somatostatin ve norepinefrin gibi bazı hormonlar ise (α -adrenerjik reseptörleri aktive ederek) insülin ekzositozunu baskılar.

Sülfonilüre grubu ilaçlar ATP'ye-duyarlı potasyum kanallarına bağlanıp onların aktivitesini durdurarak insülin salgısını uyarır. Bu, insülin salgısını tetikleyerek depolarizasyona neden olur ve daha ilerde tartışılacağı gibi bu ilaçların tip II diyabetli hastalarda insülin salgısını uyararak çok etkin olmasını sağlar. Tablo 78-1 insülin salgısını artıran veya azaltan faktörlerin bir kısmını özetlemektedir.

İnsülin Salgısının Kontrolü

Eskiden insülin salgısının hemen tümüyle kan glikoz konsantrasyonu tarafından denetlendiğine inanılmaktaydı.

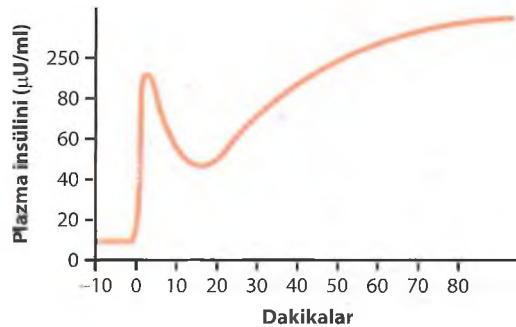
Tablo 78-1 İnsülin Salgısını Artıran ya da Azaltan Etkenler

İnsülin Salgısını Artıranlar	İnsülin Salgısını Azaltanlar
Kan glikozunun artması	Kan glikozunun düşmesi
Kan serbest yağ asitinin artması	Açlık
Kan amino asitlerinin artması	Somatostatin
Gastrointestinal hormonlar (gastrin, kolesistokinin, sekrelin, gastrik inhibitör peptid)	α -Adrenerjik aktivite
Glukagon, büyüme hormonu, kortizol	Leptin
Parasempatik uyarı; asetilkolin	
β -Adrenerjik uyarı	
İnsülin direnci, obezite	
Sulfonilüre grubu ilaçlar (glyburid, tolbutamin)	

İnsülinin protein ve yağ metabolizması ile ilgili işlevleri konusundaki bilgilerimizin giderek artmasıyla insülin salgılanmasının kontrolünde kandaki amino asitlerin ve diğer faktörlerin de önemli roller oynadığı anlaşılmıştır (Tablo 78-1).

Kan Glikoz Düzeyinin Artması İnsülin Salgılanmasını Uyarır. Normalde açlık kan glikozu 80-90 mg/100 ml düzeyindeyken, insülin salgılanma hızı, fizyolojik etkinliği oldukça düşük olan 25 ng/dakika/kg vücut ağırlığı seviyesine karşılık gelir. Plazma insülin konsantrasyonuna ait verilerin gösterildiği Şekil 78-8'de görüldüğü gibi, kan glikoz konsantrasyonunun normalin 2-3 katına aniden yükselmesi ve bu düzeyde kalmaya devam etmesi durumunda, insülin salgılanmasındaki artış iki aşamalı olur.

1. Kan glikozunun akut yükselmesini izleyen 3-5 dakika içinde plazma insülin konsantrasyonu, hemen hemen 10 kat artar; bunun nedeni, Langerhans adacıklarının



Şekil 78-8 Kan glikoz düzeyinin normal sınırın 2-3 katına aniden çıkması sonrasında plazma insülin konsantrasyonunda gözlenen artış. Başlangıçta insülin konsantrasyonunda hızlı bir artış olduğuna ve izleyen 15-20 dakikalık süre sonrasında gecikmiş ama daha yüksek ve sürekli bir yükselme olduğuna dikkat ediniz.

beta hücrelerinde daha önceden üretilmiş halde bulunan insülinin kana hızla boşaltılmasıdır. Ancak, başlangıçtaki bu yüksek salgı hızı sürdürülmez ve insülin konsantrasyonu 5-10 dakika içinde yarıya kadar gerileme gösterir.

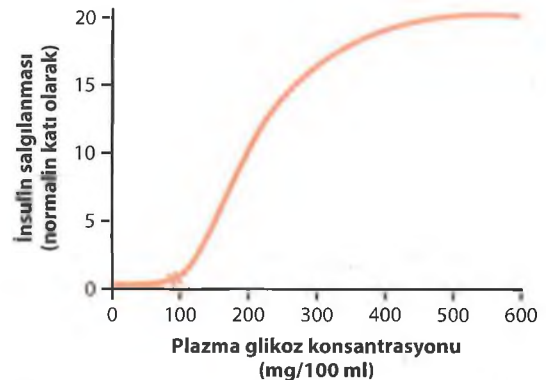
2. Yaklaşık 15 dakika sonra, insülin salgısında ikinci bir artış görülür ve 2-3 saatte yeni bir platoya erişilir ki bu defaki salgı hızı başlangıç fazından daha büyüktür. Bu artışın nedeni, hem hücrelerde yeni insülin sentezleyen ve serbestleştiren enzim sisteminin aktive olması hem de daha önceden üretilmiş olan insülinin salgılanmasıdır.

Kan Glikoz Konsantrasyonu ile İnsülin Salgı Hızı Arasındaki Geribildirim İlişkisi. Kan glikoz konsantrasyonu 100 mg/100 ml'nin üzerine çıktığında, insülin salgı hızı süratle artarken, Şekil 78-9'de gösterildiği gibi kan glikoz konsantrasyonu 400-600 mg/100 ml olduğunda, insülin salgı hızı bazal seviyenin 10-25 katına kadar artabilen bir tepe seviyesine ulaşır. Yani insülin salgılanmasının glikoz ile uyarılması, hem salgı hızındaki artış hem de salgılanan miktar yönünden çok çarpıcıdır. İnsülin salgısı kan glikoz konsantrasyonunun açlık düzeyine inişini izleyen 3-5 dakika içinde, neredeyse salgılanması kadar hızlı sonlanmaktadır.

Kan glikoz konsantrasyonundaki artışa yanıt olarak insülin salgısının artması, kan glikoz konsantrasyonunu düzenleyen son derece önemli bir geribildirim mekanizmasıdır. Yani kan glikozundaki artış, insülin salgısını artırır ve insülin de glikozun karaciğer, kas ve diğer hücreler içine taşınmasını hızlandırarak kan glikoz konsantrasyonunun tekrar normal değere dönmesini sağlar.

İnsülin Salgısını Uyarın Diğer Etkenler

Amino Asitler. Bazı amino asitler de, yüksek kan glikozuna benzer şekilde insülin salgısı için uyarıcı etkiye sahiptir. Bunlar içinde en güçlü olanlar *arjinin* ve *lizin* dir. Etki, glikozun insülin salgısını uyarmasından farklılık gösterir. Kan glikoz düzeyinde herhangi bir değişiklik olmaksızın amino asit uygulaması insülin salgısında küçük bir artışa neden olur. Ancak, amino asitler kan glikoz konsantrasyonu yükseldiği anda verilecek olursa, glikozun insülin salgılanmasını uya-



Şekil 78-9 Farklı plazma glikoz düzeylerindeki yaklaşık insülin salgısı.

ricı etkisi, bu amino asitlerin varlığında beklenilenin iki katı kadar artabilir. Bu, *glikozun insülin salgısını uyarma etkisinin amino asitler tarafından güçlü biçimde artırıldığını gösterir.*

İnsülinin amino asitlerin doku hücrelerine taşınmasını ve hücre içi protein yapımını hızlandırıcı etkisi nedeniyle, salgılanmasının amino asitler tarafından uyarılmasının ayrı bir önemi bulunmaktadır. Artan insülin salgısı, karbonhidratların kullanılmasındaki önemli etkisine benzer şekilde, fazla miktardaki amino asitlerin uygun kullanımı için de önem taşımaktadır.

Gastrointestinal Hormonlar. Birçok önemli gastrointestinal hormonun—*gastrin, sekretin, kolesistokinin ve glikoz bağımlı insülinotropik peptit* (görüldüğü kadarıyla en etkin olanı da budur)—karışımı insülin salgılanmasında orta şiddette bir artışa neden olur. Bu hormonlar birey yemek yedikten sonra gastrointestinal kanaldan salgılanır. Daha sonra besinlerden emilecek glikoz ve amino asitlere “ön hazırlık” olarak kan insülin düzeyinin artışına neden olurlar. Gastrointestinal kaynaklı bu hormonlar, genel olarak amino asitler gibi artmış kan glikozuna insülin yanıtının duyarlılığını artırır ve insülin salgılanma hızı da, kan glikoz düzeyi yükselirken, hemen hemen iki katına çıkar.

Diğer Hormonlar ve Otonom Sinir Sistemi. Aralarında *glukagon, büyüme hormonu, kortizol* ve daha az oranda da *progesteron ve östrojenin* olduğu hormonlar insülin salgısını doğrudan uyarır ya da glikozun insülin salgılatıcı etkisini artırır. Söz konusu hormonların uyarıcı etkilerinin önemi, bunlardan herhangi birinin fazla miktarda uzun süre salgılanmasının nadiren Langerhans adacıklarındaki beta hücrelerinde tükenmeye yol açarak diyabetes mellitusa neden olmalarıdır. Gerçekten de, bu hormonlardan bir kısmını belirli bir süre için yüksek farmakolojik dozlarda kullanan kişilerde çoğu kez diyabet gelişir. Büyüme hormonu salgılayan tümörü bulunan akromegalik veya dev kişilerde, ya da böbreküstü bezleri aşırı miktarda glukokortikoid salgılayan insanlarda diyabet özellikle yaygındır.

Bazı koşullarda, pankreasa giden parasempatik sinirlerin uyarılması insülin salgısını artırabilmekte, öte yandan sempatik aktivasyonun artması insülin salgılanmasında baskılanmaya neden olmaktadır. Ancak bu etkilerin insülin salgısının fizyolojik olarak düzenlenmesindeki rolünün önemi kuşkuludur.

Karbonhidrat ve Lipit Metabolizmaları Arasındaki “Geçişlerde” İnsülinin (ve Diğer Hormonların) Rolü

Daha önce yapılan tartışmalarda da belirtildiği üzere, insülinin enerji için karbonhidrat kullanımını arttırdığı, yağların kullanımını ise baskıladığı bilinmektedir. Bunun aksine, insülin eksikliği, beyin dokusu dışındaki diğer dokularda glikoz kullanımını azaltırken, temel olarak yağ kullanılmasına neden olur. Üstelik bu geçişlerin mekanizmasını denetleyen esas uyarıcı kan glikoz konsantrasyonudur. Glikoz konsantrasyonunun düştüğü durumlarda, insülin salgısı baskılanmakta ve beyin dışındaki hemen her dokuda enerji gereksinimi neredeyse bütünüyle yağlardan karşılanmaktadır. Glikoz konsantrasyonunun yüksek olduğu durumlarda ise, insülin salgısı uyarılmakta ve yağ yerine karbonhidrat kullanılmaktadır. Kandaki glikozun fazlası karaciğer glikojeni, karaciğer yağı ve kas glikojeni şeklinde depo edilmektedir. Bu nedenle insülinin vücuttaki en önemli işlevi hücrelerin enerji elde edebil-

mek amacıyla bu iki tür gıdadan hangisinin ne zaman kullanılacağını her an denetlemektir.

En azından bilinen dört başka hormon da söz konusu geçiş mekanizmalarında rol oynamaktadır: ön hipofiz bezinden salgılanan *büyüme hormonu*, adrenal korteksten salgılanan *kortizol*, adrenal medullasından salgılanan *epinefrin* ve pankreasın Langerhans adacıklarının alfa hücrelerinden salgılanan *glukagon*. Glukagon bu bölümün daha sonraki bölümünde tartışılacaktır. Hipoglisemiye yanıt olarak salgılanan büyüme hormonu ile kortizolün ikisi de yağ kullanımını hızlandırırken hücrelerin glikoz kullanımını baskılar. Bununla birlikte, hormonların her ikisinin de etkisi yavaş gelişir ve genel olarak en belirgin yanıtı ortaya çıkabilmesi için saatler gerekir.

Epinefrinin, sempatik sinir sisteminin uyarılmış olduğu stres durumlarında plazma glikoz konsantrasyonunu yükseltmesinin özel bir önemi vardır. Ancak epinefrin diğer hormonlardan farklı olarak, aynı anda plazma yağ asidi konsantrasyonunu da artırır. Bu etkilerin nedenleri aşağıda sıralanmıştır: (1) epinefrin karaciğerde glikojenolize neden olan güçlü etkisi nedeniyle birkaç dakika içinde kana yüksek miktarda glikoz salgılanmasını sağlar; (2) bu hormon yağ dokusundaki hormona duyarlı lipazı aktive ederek yağ hücreleri üzerine doğrudan lipolitik etki gösterip kan yağ asitlerinin konsantrasyonunu önemli oranda artırır. Nicel olarak yağ asitlerindeki artış kan glikozunda görülen artıştan oldukça fazladır. Bu nedenle özellikle egzersiz, dolaşım şoku ve endişe gibi stresli koşullarda epinefrin yağ kullanımını artırır.

Glukagon ve İşlevleri

Kan glikoz konsantrasyonunun azaldığı durumlarda Langerhans adacıklarının *alfa hücrelerinden* salgılanan glukagon hormonu, insülinin tam tersi birçok işleve sahiptir. Bunlardan en önemlisi, insülin etkisinin aksine kan glikoz konsantrasyonunu yükseltmesidir.

Glukagon da insülin gibi büyük bir polipeptittir. Molekül ağırlığı 3485 olup 29 amino asitlik bir zincirden oluşur. Safılaştırılmış glukagon bir hayvana enjekte edildiğinde belirgin bir *hiperglisemik* etki görülür. Sadece 1 µg/kg glukagon verilmesi kan glikoz konsantrasyonu yaklaşık 20 dakika içinde 20 mg/100 ml (%25’lik bir artış) kadar yükseltir. Bu nedenle glukagona *hiperglisemik hormon* adı da verilir.

Glikoz Metabolizması Üzerine Etkileri

Glukagonun glikoz metabolizması üzerine temel etkileri (1) karaciğer glikojeninin yıkılması (*glikojenoliz*) ve (2) karaciğerde *glükoneojenezin* artmasıdır. Bu etkilerin her ikisi de vücuttaki diğer organlara kullanmaları için sunulan glikozu büyük ölçüde artırır.

Glukagon Glikojenolize Neden Olur ve Kan Glikoz Konsantrasyonunu Artırır. Glukagonun en çarpıcı etkisi, karaciğerde glikojenolize neden olarak, birkaç dakika içinde kan glikoz konsantrasyonunu artırmasıdır.

Glukagon, bu etkisini aşağıda sıralanan karmaşık olaylar dizisi ile gösterir:

1. Glukagon karaciğer hücre zarında *adenil siklazı* aktive eder,
2. Adenil siklaz, *siklik adenosin monofosfat* oluşumuna neden olur,
3. Bu da *protein kinaz düzenleyici proteini* aktive eder,
4. Bu protein, *protein kinazı* aktive eder,
5. Protein kinaz, *fosforilaz b kinazı* aktive eder,
6. Fosforilaz b kinaz, *fosforilaz b'yi fosforilaz a'ya* çevirir,
7. Fosforilaz a, glikojenin glikoz-1-fosfata parçalanmasını hızlandırır,
8. Glikoz-1 fosfat daha sonra defosforile edilir ve glikoz karaciğer hücrelerinden serbestlenir.

Bu olaylar dizisi birçok nedenden ötürü büyük önem taşır. Bunlardan birincisi, bu olayın, siklik adenosin monofosfatın tüm *ikinci haberci* işlevleri içinde en iyi çalışılardan biri olmasıdır. İkinci neden ise tepkimele- rin bir zincir biçiminde gerçekleşmesi sonucu, *her ürünün kendisinden bir önce gelen üründen kat kat daha fazla üretilmesidir*. Dolayısıyla bu sistem güçlü bir *büyütücü* mekanizmayı temsil eder; bu tipteki büyütücü meka- nizma, çoğu kez yanıtta milyon kez büyümeye neden olarak hücrel metabolik sistemlerin tümü değilse de birçoğunun kontrolünde yaygın olarak kullanılır. Bu bilgi *sadece birkaç mikrogram glukagonun birkaç dakika içinde kan glikoz düzeyinde iki kat ve/veya daha üstünde bir artışı nasıl meydana getirebildiğini açıklar*.

Yaklaşık 4 saat süreyle glukagon infüzyonunun, karaci- gerde yapacağı kuvvetli glikojenoliz sonrasında karaciğer glikojen depolarının tümü boşalır.

Glukagon Glikoneojenezi Artırır

Uzun süreli glukagon infüzyonunda, karaciğer glikojen depolarının tükenmesine karşın infüzyon devam ederse hormonun hiperglisemik etkisi devam eder. Bu olay, glu- kagonun karaciğer hücrelerinin amino asit tutma hızını arttırıcı etkisine bağlı olarak, amino asitlerin birçoğu- nun daha sonra glikoneojenezle glikoza çevrilmesin- den kaynaklanmaktadır. Bu işlem başta glikoneojenezde hız-kısıtlayıcı basamak olan pirüvatın fosfoenolpirüvata çevriminden sorumlu enzim sistemi olmak üzere, gliko- neojenez ile amino asit taşınması için gereken çok sayıda enzimin aktive edilmesiyle gerçekleşmektedir.

Glukagonun Diğer Etkileri

Glukagonun diğer etkilerinin önemli bir kısmının görü- lebilmesi için kandaki konsantrasyonunun normalin üst sınırının çok üstüne çıkmış olması gerekir. *Glukagonun* olası en önemli etkisi, *yağ hücre lipazını aktive ederek* vücudun enerji sistemlerine büyük miktarlarda kullanıla- bilir yağ asiti sağlamasıdır. Glukagon karaciğerin kandan yağ asitlerini uzaklaştırmasını engelleyerek trigliseritle- rin karaciğerde depolanmasını da baskılar; bu yolla vücu-

dun diğer dokularının kullanabileceği ek yağ asidi miktarı artırılır.

Glukagon yüksek konsantrasyonlarında (1) kalbin gücünü artırır; (2) başta böbrek olmak üzere bazı doku- lara kan akımını artırır; (3) safra salgılanmasını artırır ve (4) mide asit salgılanmasını baskılar. Bu etkilerin tümü- nün vücudun normal işlevi için pek de önemli olmadığı düşünölmektedir.

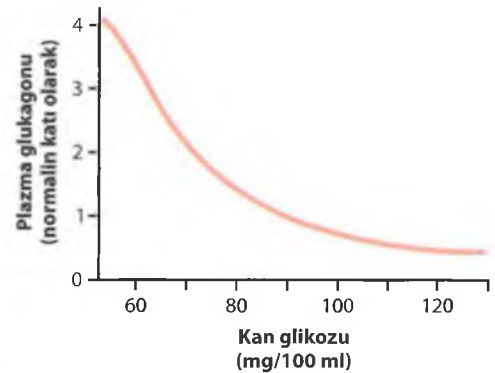
Glukagon Salgısının Düzenlenmesi

Kan Glikozunda Artma Glukagon Salgısını Baskılar. Glukagon salgısını kontrol eden en güçlü faktör, kan gli- koz konsantrasyonudur. Bununla birlikte, özel olarak dik- kat edilmesi gereken konu, *kan glikoz konsantrasyonunun glukagon salgısı üzerindeki etkisinin, insülin salgısı üze- rinde yarattığı etkinin tam tersi yönünde olmasıdır*.

Kan glikoz konsantrasyonunun normal açlık düzeyi olan yaklaşık 90 mg/100 ml'nin altındaki hipoglisemik seviyelere *inmesinin*, plazma glukagon konsantrasyonunu birkaç kat artırdığı Şekil 78-10'da gösterilmektedir. Diğer taraftan, kan glikozunun hiperglisemik düzeylere çıkması, plazma glukagonunu azaltmaktadır. Yani hipog- lisemide fazla miktarda glukagon salgılanmakta; sonra- sında da karaciğerden glikoz çıkışındaki artışa bağlı olarak hipogliseminin düzeltilmesi sağlanmaktadır.

Kan Amino Asit Düzeyinde Artma Glukagon Salgısını Uyarır. Proteinden zengin bir öğünün tüke- tilmesinden sonra, kan amino asit konsantrasyonunun artması (özellikle *alanin* ve *arjinin*) glukagon salgısını *uyarır*. Bu etki amino asitlerin insülin salgısını uyarma- sıyla benzerlik gösterir. *Yani, söz konusu koşullarda glu- kagon ve insülin yanıtları birbirlerinin aksi yönde değildir*. Amino asitlerin glukagon salgısını uyarması, glukagonun daha sonra amino asitlerin hızla glikoza çevrimine neden olması ve böylece dokulara daha fazla glikoz sunulması nedeniyle önemlidir.

Egzersiz Glukagon Salgısını Uyarır. Tüketici bir egzersizde kan glukagon konsantrasyonu çoğu kez 4-5 kat artar. Kan glikoz konsantrasyonunda bir azalma olmaksız- nın bu yanıtın ortaya çıkmasının nedeni anlaşılamamıştır.



Şekil 78-10 Farklı kan glikoz düzeylerindeki yaklaşık plazma glu- kagon konsantrasyonları.

Burada glukagonun sağladığı yararlı etki kan glikozunda azalmayı önlemektir.

Egzersizde glukagon salgısını artırabilecek diğer faktörlerden birisi de dolaşımdaki amino asitlerin artmış olmasıdır. Etkin olabilecek diğer faktörler arasında Langerhans adacıklarının β -adrenerjiklerle uyarılması da sayılabilir.

Somatostatin, Glukagon ve İnsülin Salgısını Baskılar

Langerhans adacıklarının *delta hücreleri*, kanda 3 dakika gibi son derece kısa yarı ömrü olan ve 14 amino asitli polipeptit yapısında *somatostatin* adlı bir hormon salgılar. Besin alınması ile ilişkilendirilen hemen her etken somatostatin salgısını uyarır. Bunlar arasında (1) kan glikozunda artış, (2) amino asitlerde artış, (3) yağ asitlerinde artış ve (4) gıda alınmasına yanıt olarak üst gastrointestinal kanaldan salgılanan hormonların birçoğunun konsantrasyonundaki artış sayılabilir.

Somatostatinin çok sayıdaki baskılayıcı etkisi aşağıda sıralanmıştır:

1. Somatostatin Langerhans adacıklarına yerel etki ile hem insülin hem de glukagon salgısını baskılar.
2. Somatostatin mide, duodenum ve safra kesesinin motilitesini azaltır.
3. Somatostatin gastrointestinal kanalda hem salgıyı hem de emilimi azaltır.

Bütün bu bilgiler bir araya getirildiğinde, somatostatinin temel görevinin besin maddelerinin kana emilme süresini uzatmak olduğu ileri sürülmüştür. Somatostatin aynı zamanda, insülin ve glukagon salgılanmalarını baskılayarak, emilen besinlerin dokular tarafından kullanılmasını azaltıp, alınan besinin hızla tüketimini önleyerek, bu maddelerin daha uzun bir süreyle kullanılabilir durumda kalmasını sağlamaktadır.

Burada hatırlanması gereken bir diğer konu, somatostatinin, hipotalamustan salgılanan ve ön hipofiz bezinden büyüme hormonu salgılanmasını baskılayan *büyüme hormonu baskılayıcı hormon* ile aynı kimyasal madde olduğudur.

Kan Glikozunun Düzenlenmesinin Özeti

Normal bir kişide sabah açlık kan glikoz konsantrasyonu çoğunlukla 80-90 mg/100 ml gibi çok dar bir aralıkta tutulur. Bu konsantrasyon öğünü izleyen ilk bir saatlik süre içinde 120-140 mg/100 ml'ye yükselirse de, kan glikoz kontrolünden sorumlu geribildirim sistemleri genellikle, glikoz konsantrasyonunu karbonhidratların son emilimini izleyen 2 saat içinde hızla kontrol düzeyine indirir. Bunun aksine açlıkta, kan glikoz düzeyinin korunması için gereken glikoz, karaciğerde gerçekleşen glikoneojenez ile sağlanır.

Söz konusu yüksek nitelikli denetimden sorumlu mekanizmalar bölümün daha önceki bölümlerinde verilmiştir. Burada bunları özetleyelim.

1. *Karaciğer önemli bir kan glikoz tampon sistemi olarak işlev yapar.* Yani yemek sonrası kan glikoz konsantrasyonu yükseldiğinde insülin salgı hızı da arttığından, bağırsaktan emilmiş olan glikozun üçte ikisi kadar büyük bir bölümü karaciğerde derhal glikojen şeklinde depolanır. İzleyen saatler içinde, hem kan glikoz konsantrasyonu hem de insülin salgı hızı azalırken, karaciğer glikozu kana geri verir. Bu yolla karaciğer, kan glikoz düzeyinde görülebilecek dalgalanmaları üçte bir oranında azaltır. Gerçekten de ağır karaciğer hastalığı olan kişilerde, kan glikoz düzeyini dar bir aralık içinde tutmak nerdeyse mümkün olamamaktadır.
2. *Hem insülin hem de glukagon, normal kan glikoz konsantrasyonunun dengesini korumak üzere işlev gören önemli geribildirim kontrol sistemleridir.* İnsülin glikoz konsantrasyonu çok yükseldiğinde salgılanır ve bu sayede kan glikoz konsantrasyonu normale düşer. Bunun aksine, kan glikozunda düşme glukagon salgısını uyarır ve glukagon da glikozu normale yükseltecek şekilde aksi yönde işlev yapar. Normal koşulların büyük bir bölümünde insülin geribildirim mekanizması glukagonun etki mekanizmasından çok daha önemli olmakla beraber, glukagonun mekanizması açlık halinde ya da glikozun egzersiz ve diğer streslere bağlı aşırı tüketilmesi durumunda anlam kazanır.
3. *Yine şiddetli hipoglisemide, kan glikozundaki düşüş hipotalamus üzerine doğrudan etki yaparak sempatik sinir sistemini uyarır.* Bunun sonucunda adrenal bezlerinden salgılanan epinefrin karaciğerden daha fazla glikozun serbest bırakılmasını sağlar. Bu da şiddetli hipoglisemiden korunmaya yardımcı olur.
4. *Son olarak, saatler ve günlerle ifade edilen süreler boyunca devam eden uzamış hipoglisemiye yanıt olarak hem büyüme hormonu hem de kortizol salgılanır.* Her iki hormon da vücuttaki hücrelerin büyük çoğunluğunun glikoz tüketim hızını yavaşlatırken, yağ kullanmaya yönlendirir. Bu olay da kan glikoz konsantrasyonunun normale dönmesine yardımcı olur.

Kan Glikoz Düzeyinin Düzenlenmesinin Önemi.

Herhangi bir kişi şu soruyu elbette sorabilir: Dokuların önemli bir bölümü glikoz yokluğunda enerji üretimi için yağlarla proteinlere yönelebildiğine göre, kan glikoz konsantrasyonunun sabit bir düzeyde tutulması neden bu kadar önemlidir? Bu sorunun yanıtı glikozun normalde *beyin, retina ve gonadların germinal epitel* tarafından kullanılabilen tek besin maddesi olması ve bu dokuların enerji gereksinimi için yeterli miktarda glikoz gereksinimi olmasıdır. Dolayısı ile gerekli besin maddesini sağlamak amacıyla kan glikoz düzeyinin yeterince yüksek olması önemlidir.

Öğünler arası dönemde glikoneojenez ile oluşan glikozun büyük bölümü beyin metabolizması için kullanılır. Gerçekten de, bu süre içinde pankreasın insülin salgılamıyor olması önemlidir; aksi takdirde az miktar-

daki glikozun tamamı kaslara ve diğer periferik dokulara yöneleceğinden beyin bu besin ögesinden yoksun kalacaktır.

Öte yandan kan glikoz konsantrasyonunun çok yüksek düzeylere çıkmamasının dört önemli nedeni vardır: (1) Glikoz hücre dışı sıvılara büyük bir ozmotik basınç uyguladığından, glikoz konsantrasyonunun çok artması ciddi hücre dehidratasyonuna neden olabilir. (2) Kan glikoz düzeyinin ileri derecede yükselmesi glikozun idrarla kaybına neden olur. (3) İdrarda glikoz kaybı böbreklerden osmotik diürece neden olur ve bu nedenle vücuttan sıvı ve elektrolit kaybı olur. (4) Kan glikoz düzeyinin uzun süre yüksek kalması başta kan damarları olmak üzere birçok dokuda hasara yol açabilir. Kontrolsüz diyabete bağlı gelişen vasküler hasar kalp krizi, inme, son-dönem böbrek hastalığı ve körlük riskini artırır.

Diyabetes Mellitus

Diyabetes mellitus, insülin salgısının yokluğuna veya dokuların insüline duyarlılığında azalmaya bağlı olarak karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarının bozukluğuyla tanımlanan bir sendromdur. Diyabetes mellitusun 2 tipi vardır:

1. *İnsüline-bağımlı diyabetes mellitus* (İDDM) olarak da adlandırılan *Tip I diyabet*, insülin salgısının yokluğu nedeniyle ortaya çıkar.
2. *İnsüline-bağımlı-olmayan diyabetes mellitus* (NIDDM) olarak da isimlendirilen *Tip II diyabet*, hedef dokularda insülinin metabolik etkilerine duyarlılıklarının azalmasına bağlı olarak gelişir. İnsülin duyarlılığındaki azalmaya çoğunlukla *insülin direnci* de denir.

Diyabetes mellitusun her iki tipinde de, ana besin maddelerinin metabolizmaları değişmiştir. İnsülin yokluğunun veya insülin direncinin glikoz metabolizmasına başlıca etkisi, glikozun beyin dışındaki birçok hücre tarafından etkin olarak alınmasının ve kullanılmasının engellenmiş olmasıdır. Sonuç olarak, kan glikoz konsantrasyonunun yükselmesiyle beraber, glikozun kullanımı giderek azalır ve yağlarla proteinlerin kullanımı artar.

Tip I Diyabet- Pankreasın Beta Hücrelerinin İnsülin Yapamaması

Pankreas beta hücrelerinin hasarı veya insülin yapımını bozan hastalıklar Tip I diyabet gelişimine neden olabilir. Tip I diyabetli hastaların birçoğunda *viral enfeksiyonlar* ya da *otoimmün bozukluklar* beta hücrelerinde hasar oluşturabilirken, kalıtım bu hücrelerin kolay hasarlanabilmesinde belirleyici rol oynayabilmektedir. Bazı durumlarda, beta hücrelerinde kalıtsal olarak dejenerasyona yatkınlık viral enfeksiyon veya otoimmün bozukluk olmaksızın da görülebilmektedir.

Birleşik Devletler'de Tip I diyabet çoğunlukla 14 yaş civarında ortaya çıktığından sıklıkla *juvenil diyabetes mellitus* olarak isimlendirilir. Ancak Tip I diyabet pankreas beta hücrelerinin hasarlanmasına neden olan herhangi bir hastalığa bağlı olarak yaşamın, erişkin yaş gruplarını da içeren herhangi evresinde ortaya çıkabilir. Tip I diyabet birkaç gün

veya hafta içinde üç önemli bulguyla aniden başlayabilir: (1) kan glikozunun artması, (2) karaciğerde kolesterol yapımı ve enerji için yağ kullanımının artması ve (3) vücut proteinlerinin azalması. Diyabet tanısı almış insanların yaklaşık % 5 - 10'unda Tip I diyabet bulunmaktadır.

Diyabetes Mellitusta Kan Glikoz Konsantrasyonu Çok Yüksek Seviyelere Ulaşır. İnsülin eksikliğinde hem periferik dokularda glikoz etkin kullanımının azalması hem de glikoz yapımının artması sonucunda kan glikoz konsantrasyonunu 300-1200 mg/100 ml'ye kadar yükseltir. Yüksek plazma glikoz düzeyi izleyen süreçte vücutta birçok etkiye neden olur.

Yüksek Kan Glikoz Düzeyi İdrarla Glikoz Kaybına Neden Olur. Kan glikoz düzeyinin artmasına bağlı olarak süzülen glikoz, böbrek tübüllerinde geri emilebilenden fazla olduğunda, glikozun emilemeyen bölümü idrarla atılır. Bu olay normalde kan glikoz konsantrasyonunun 180 mg/100 ml üzerine çıktığı durumda görülür ve bu düzeyde glikozun idrarda belirlediği kan "eşiği" adı verilir. Kan glikoz düzeyi 300-500 mg/100 ml gibi değerlere yükseldiğinde - kontrolsüz diyabet olgularında sıklıkla karşılaşılır - her gün 100 gram veya daha fazla glikoz idrarla kaybedilir.

Yüksek Kan Glikoz Düzeyi Dehidratasyona Yol Açar. Kan glikoz düzeyinin çok yüksek olması (şiddetli ve kontrolsüz diyabet olgularında, kan glikoz düzeyi normalin 8 - 10 katı artabilir) vücuttaki tüm hücrelerde dehidratasyona yol açabilir. Bu olay glikozun hücre zarındaki deliklerden kolaylıkla sızamaması ve hücre dışı sıvılardaki osmotik basınç artışının, suyu hücre dışına osmozla taşımasına bağlı olarak ortaya çıkar.

Aşırı glikozun hücreyi doğrudan dehidrate edici etkisine ek olarak, glikozun idrarla kaybı *ozmotik diürece* neden olur. Yani renal tübüllerde glikozun osmotik etkisi sıvının tübüllerden geri emilimini büyük oranda azaltır. Olayın geneli irdelendiğinde idrarla kaybedilen aşırı miktardaki sıvı hacminin, hücre dışı sıvıda dehidratasyona yol açması sonucunda, Bölüm 26'da açıklanan nedenlerle kompensasyon sonucu hücre içi sıvıda da dehidratasyon gelişmektedir. Bu nedenle *poliüri* (idrar miktarının artması), *hücre içi ve hücre dışı dehidratasyon* ve *susama* diyabetin klasik semptomları arasında yer alır.

Glikozun Kronik Olarak Yüksek Kalması Doku Hasarına Neden Olur. Diyabette kan glikoz düzeyi uzun bir süre kontrol altında tutulmadığında, birçok dokudaki kan damarlarının işlevleri bozulur ve doku kanlanmasını olumsuz etkileyecek türde yapısal değişiklikler ortaya çıkar. Buna bağlı olarak kalp krizi, inme, son dönem böbrek hastalığı, retinopati ve körlük yanında ekstremitelerde iskemi ve gangren gelişme riski artar.

Kan glikoz düzeyinin kronik olarak yüksek kalması aynı zamanda diğer birçok dokuda da hasara yol açar. Örneğin, periferik sinirlerin işlev bozukluğu olan *periferik nöropati* ve *otonom sinir sistemi işlev bozukluğu*, kronik, kontrolsüz diyabetin sık rastlanan komplikasyonlarıdır. Bu anormallikler kardiyovasküler reflekslerin bozulmasına, mesane kontrolünün olumsuz etkilenmesine, ekstremitelerde duyunun azalmasına ve periferik sinir hasarı ile ilgili diğer semptomlara yol açabilir.

Diyabette doku hasarı oluşturan mekanizmalar kesin olarak anlaşılamamış olmakla beraber, yüksek glikoz düzeyi ile endotel ve vasküler düz kas hücreleri yanında diğer dokuların proteinlerindeki farklı metabolik bozukluklardan kaynaklanan çok sayıdaki etken süreçte rol oynamaktadır. Ayrıca, diyabetli hastalarda böbrek hasarına ikincil olarak gelişen *hipertansiyon* ve lipit metabolizmasındaki bozukluğa ikincil olarak gelişen *ateroskleroz* sık olarak görülmekte ve bu tablo yüksek glikoza bağlı doku hasarını daha da artırmaktadır.

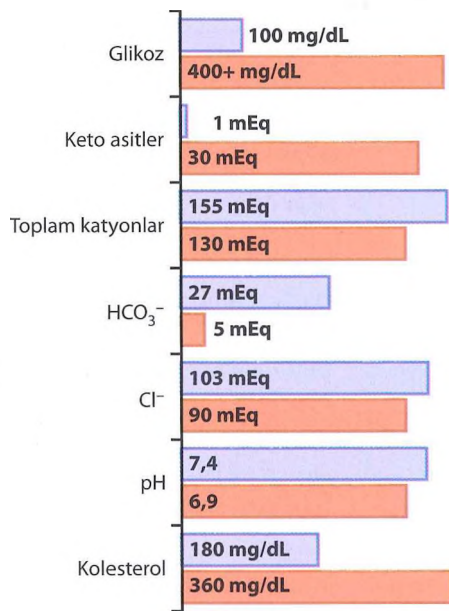
Diyabetes Mellitus Yağların Kullanımını Artırır ve Metabolik Asidoza Yol Açar. Diyabette karbonhidrat metabolizması yerine yağ metabolizmasının ön plana çıkması, dokuların okside edebilme kapasitesinden daha fazla miktarda asetoasetik ve β -hidroksibütirik asit gibi keto asitlerin plazmada birikmesine neden olur. Bu hastalarda keto asit miktarındaki artış *metabolik asidoza* neden olurken, tabloya aşırı miktarda idrar kaybına bağlı olarak gelişen dehidratasyon eklenmesi ise asidozun şiddetini artırır. Tablo yüksek dozda insülinle acil tedavi edilmediğinde hızla *diyabetik koma* ve ölüme neden olur.

Metabolik asidozda görülen fizyolojik kompensasyon mekanizmalarının tümü, diyabetik asidozda da gerçekleşir. Bunların arasında, ekspirasyonla aşırı karbondioksitin atılmasını sağlamak amacıyla yapılan *hızlı ve derin solunum* da bulunur; bu sayede asidoz tamponlanırken, eşzamanlı olarak hücre dışı sıvıdaki bikarbonat miktarı belirgin olarak azalır. Böbrekler bikarbonat atılmasını azaltma yanında hücre dışı sıvıya ilave edilmek üzere yeni bikarbonat yaparak tabloyu kompanse eder.

Aşırı asidoz sadece en ağır kontrolsüz diyabetlilerde görülmekle birlikte, kan pH'sının yaklaşık 7,0'nin altına düşmesi durumunda, *asidoz koması* ve *ölüm* saatler içinde gelişebilir. Şiddetli diyabetik asidoz sonucu kan elektrolitlerinde görülen genel değişiklikler Şekil 78-11'de sunulmuştur.

Karaciğerde uzun süreli yağ kullanımının artması, kandaki kolesterol düzeyini artırarak arter duvarlarında kolesterol birikimine neden olur. Bu durum, daha önceki bölümlerde tartışıldığı gibi ağır *arteriyosklerozis* ve diğer vasküler lezyonlara yol açar.

Diyabet Vücut Proteinlerinde Azalmaya Neden Olur. Glukozun enerji için kullanılamaması, yağlar kadar proteinlerin de kullanımını artırıp depolanmasını azaltır. Böylece, ciddi ve tedavi edilmemiş diyabetik hastalarda aşırı miktarda besin tüketilmesine karşın (*polifaji*), hızlı kilo kaybı ve *asteni* (*enerji azlığı*) gibi sorunlar görülür. Söz konusu metabolik bozukluklara yönelik herhangi bir tedavi uygulanmaması, vücut dokularının ciddi kaybıyla beraber birkaç hafta içinde ölüme neden olabilir.



Şekil 78-11 Diyabet komasında kan bileşenlerinde görülen değişiklikler; normal değerler lavanta renkli sütunlarda, diyabet komasındaki değerler kırmızı renkli sütunlarda gösterilmiştir.

Tip II Diyabet-İnsülinin Metabolik Etkilerine Direnç

Diyabetes mellitus vakalarının yaklaşık %90-95'ini Tip I diyabetten çok daha yaygın olan, tip II diyabet oluşturur. Olguların çoğunda hastalık 30 yaşından sonra başlamakla beraber en sık 50-60 yaşlarında ortaya çıkar ve yavaş ilerler. Öte yandan, sendroma çoğu kez *erişkin tipi diyabet* adı da verilir. Ancak son yıllarda bazıları 20 yaşının altında olmak üzere genç insanlar arasında da Tip II diyabet görülme sıklığının düzenli olarak arttığı bildirilmektedir. Diyabete olan eğilim, tip II için en önemli risk faktörü olan obezitenin erişkinlerde olduğu kadar çocuklarda da artmış olmasıyla ilişkilendirilebilir.

Obezite, İnsülin Direnci ve "Metabolik Sendrom" Genellikle Tip II Diyabetin Gelişiminden Önce Görülür. Tip II diyabette, Tip I'in aksine, plazma insülin konsantrasyonu *artmıştır* (*hiperinsülinemi*). Bu durum, insülinin metabolik etkilerine hedef dokuların azalmış duyarlılığı nedeniyle pankreasın beta hücrelerinin kompensatuvar yanıtı olarak *gözükür* ve *insülin direnci* olarak tanımlanır. İnsülin duyarlılığındaki azalma, karbonhidrat kullanımını ve depolanmasını bozar; kan glukoza artar ve insülin salgılanması kompensatuvar olarak artar.

İnsülin direncinin gelişmesi ve glüköz metabolizmasının bozulması, çoğu kez aşırı kilo alma ve şişmanlıkla başlayan, sonrasında da uzun zaman dilimlerinde yavaş gerçekleşen bir olaydır. Ancak insülin direnci ile obezite arasındaki ilişkinin mekanizmaları tam olarak açıklanamamıştır. Bazı çalışmalar, şişman kişilerin özellikle iskelet kası, karaciğer ve yağ dokusundaki insülin reseptörlerinin sayısının zayıf insanlara oranla daha az olduğuna işaret etmektedir. Ancak insülin direncinin önemli bir kısmının, çoklu hücresel etkiye yol açan reseptör-sinyal yolağı bozukluğuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Aşırı kilo almaya ikincil olarak iskelet kası ve karaciğer gibi dokularda lipit toplanmasının toksik etkileriyle bozulmuş insülin sinyali arasında yakın ilişki olduğu görülmektedir.

"*Metabolik sendrom*" olarak isimlendirilen bozukluklar serisinin bir parçasını çoğu kez insülin direnci oluşturur. Metabolik sendromun bazı özellikleri arasında: (1) özellikle karında yağın toplandığı şişmanlık; (2) insülin direnci; (3) açlık hiperglisemisi; (4) kan trigliseritlerinin artması ve yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterolün kanda azalması gibi lipit anormallikleri; (5) hipertansiyon sayılabilir. Metabolik sendromun bütün özellikleri, karın boşluğunda özellikle iç organların etrafında yağ dokusunun toplanmasıyla birlikte görülen aşırı kilo artışıyla yakından ilişkilidir.

Kan glüköz konsantrasyonundaki artışın birincil nedeni insülin direnci olmakla beraber, insülin direncinin metabolik sendromun bazı bileşenlerine olan katkısı bilinmemektedir. Metabolik sendromun istenmeyen en önemli sonucu, vücuttaki çeşitli organların harabiyeti yanında aralarında arteriyosklerozun da olduğu kalp damar sistemi hastalıklarıdır. Sendromla ilişkili metabolik anormalliklerin birçoğu kardiyovasküler hastalıkların riskini artırmakta ve insülin direnci, kardiyovasküler hastalığın başlıca nedeni olan tip II diyabetes mellitusun gelişimine de yatkınlığı artırmaktadır.

İnsülin Direncine ve Tip II Diyabete Neden Olan Diğer Faktörler. Tip II diyabetli hastaların çoğu fazla kilolu ya da viseral yağlanması önemli miktarda artmış kişiler olmakla beraber, şiddetli insülin direnci ve tip II diyabet, periferik dokularda insülin sinyalini bozan genetik ya da edinsel diğer koşulların sonucunda da ortaya çıkabilmektedir (Tablo 78-2).

Tablo 78-2 İnsülin Direncinin Bazı Nedenleri

- Şişman/kilolu (özellikle fazla visceral yağlanma)
- Glikokortikoid fazlalığı (Cushing sendromu veya steroid tedavisi)
- Büyüme hormonu fazlalığı (akromegali)
- Gebelik, gebelik diyabeti
- Polikistik over hastalığı
- Lipodistrofi (edinsel veya genetik; karaciğerde lipid birikimi ile ilişkili)
- İnsülin reseptörüne karşı otoantikolar
- İnsülin reseptörünün mutasyonları
- Peroksizom proliferatörü aktivatör reseptörü γ mutasyonları (PPAR γ)
- Genetik şişmanlığa neden olan mutasyonlar (ör. melanokortin reseptörü mutasyonları)
- Hemokromatozis (dokularda demir birikmesine neden olan kalıtsal bir hastalık)

Kadınların en önemli endokrinolojik problemlerinden birisi olan ve üreme dönemindeki tüm kadınların yaklaşık %6'sını etkileyen *polikistik over sendromunda* (PKOS), overde androjen yapımında ve insülin direncinde belirgin artışlar olmaktadır. Kadınlarda en yaygın endokrin bozukluklardan biri olan PKOS'un patogenezi bilinmemekle beraber, etkilenen kadınların yaklaşık %80'inde insülin direnci ile hiperinsülinemi görülür. Uzun dönemdeki sonuçları, diyabetes mellitus riskinin artması, kan lipitlerinin yükselmesi ve kardiyovasküler hastalıklarda artıştır.

Glikokortikoidlerin (Cushing sendromu) veya *büyüme hormonunun aşırı yapımı* (akromegali), çeşitli dokularda insülinin metabolik etkilerine duyarlılığı azaltır ve diyabetes mellitus gelişmesine yol açabilir. Şişmanlığın ve insülin direncinin genetik nedenlerinin yeterli kadar ağır olması durumunda, tip II diyabet ile metabolik sendromun, aralarında kardiyovasküler hastalıkların da bulunduğu birçok farklı sonucu olabilir.

Uzun Süreli İnsülin Direnci Sırasında Tip II Diyabetin Gelişimi. Uzun süreli ve şiddetli insülin direncinde, artmış insülin düzeyi bile uzun süreli normal glikoz düzenlenmesi için yeterli olmamaktadır. Bu nedenle hastalığın erken döneminde karbonhidrat alımından sonraki evrede orta derecede hiperglisemi görülür.

Tip II diyabetin ilerlemiş evrelerinde, pankreasın beta hücrelerinin "tükenmiş olması" veya hasarlanması nedeniyle yeterli miktarda insülin yapamaması nedeniyle, bireyin özellikle karbonhidrattan zengin gıda almasından sonra görülen belirgin hiperglisemiyi engellemek mümkün olmaz.

Bazı şişman kişilerde belirgin insülin direnci nedeniyle öğün sonrası kan glikoz düzeyindeki artış normalden fazla olmakla beraber, pankreasın glikoz metabolizmasının bozulmasını önleyecek kadar insülin yapması nedeniyle, bu insanlarda hiçbir zaman klinik olarak anlamlı bir diyabet gelişmemektedir. Ancak, başka insanlarda ise, aşırı miktarda insülin yapımının pankreası dereceli olarak tüketmesi ve pankreas hücrelerinin lipid birikmesine bağlı olarak hasarlanması sonucunda diyabet hastalığı tüm bulgularıyla ortaya çıkmaktadır. Bazı çalışmalarda, Tip II diyabetiklerde glikoz metabolizmasının ciddi bozukluklarının önlenmesi için gereken yüksek insülini pankreasın uzun yıllar salgılayabilmesinde genetik faktörlerin de önemli olduğu gösterilmiştir.

Çoğu kez Tip II diyabet, egzersiz, kalori kısıtlaması ve kilo kaybıyla etkin bir şekilde tedavi edilebilmekte ve dışarıdan insülin alınmasına gerek kalmamaktadır. *Tiazolidindionlar* gibi insüline duyarlılığı artıran ilaçlar, *metformin* gibi karaciğer glikoz üretimini baskılayan ilaçlar ile *sulfonilüre* gibi pankreastan daha fazla insülin salgılanmasına yol açan ilaçlar kullanılabilmektedir. Ancak Tip II diyabetin ilerlemiş evrelerinde plazma glikozunu kontrol altına almak için genellikle dışarıdan insülin kullanılması gerekir.

Diyabetes Mellitus Tanısının Fizyolojisi

Tip I ve Tip II diyabetes mellitusun klinik özelliklerinin bir kısmı Tablo 78-3'de karşılaştırılmıştır. Diyabet tanısı için kullanılan genel yöntemlerin esasını idrar ve kanda yapılan çeşitli kimyasal testler oluşturur.

İdrar Glikozu. İdrarla kaybedilen glikoz miktarını belirleyebilmek amacıyla kullanılan basit klinik testlerin yanında daha karmaşık niceliksel laboratuvar testleri de kullanılabilmektedir. Genellikle normal bir kişinin idrarındaki glikoz miktarı analiz edilemeyecek kadar az iken, diyabetli bir kişi, hastalığın şiddeti ve karbonhidrat alımı ile orantılı olarak, az veya çok miktarda glikoz kaybeder.

Açlık Kan Glikozu ve İnsülin Düzeyleri. Sabah erken saatte alınan açlık kan şekeri düzeyi normalde 80-90 mg/100 ml olup, 110 mg/100 ml normalin üst sınırı olarak kabul edilir. Açlık kan şekerinin bu değerin üzerinde olması çoğu kez diyabetes mellitusu ya da en azından insülin direncini gösterir.

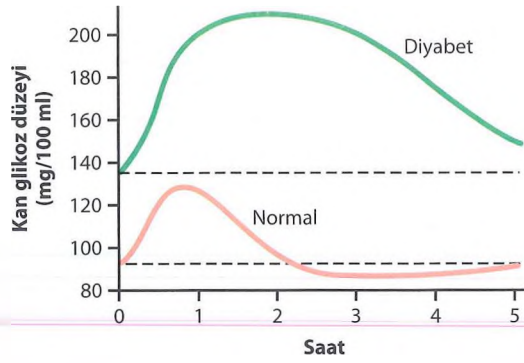
Tip I diyabette, plazma insülini açlıkta ve hatta yemek sonrasında çok düşük düzeyde veya belirlenemeyecek bir seviyededir. Tip II diyabette ise plazma insülin konsantrasyonu normalin birçok kat üzerinde olabilir ve genellikle glikoz tolerans testi sırasındaki standart glikoz yüklemesini izleyen sürede belirgin bir artış gösterir (sonraki paragrafa bakınız).

Glikoz Tolerans Testi. Şekil 78-12'nin alt kısmındaki "glikoz tolerans eğrisi" adı verilen egride gösterildiği üzere, normal ve aç bir kişiye vücut ağırlığının kilogramı başına 1 gram glikoz verildiğinde, kan glikoz düzeyi iki saatlik bir zaman dilimi içinde 90 mg/100 ml'den 120-140 mg/100 ml'ye yükselir ve izleyen 2 saatlik sürede de normalin altına geri döner.

Diyabetli kişilerin hemen tümünde açlık kan glikoz konsantrasyonu, 110 mg/100 ml'nin, ve çoğunlukla da 140

Tablo 78-3 Tip I ve Tip II Diyabetes Mellitusun Klinik Özellikleri

Özellik	Tip I	Tip II
Başlangıç yaşı	Genellikle <20 yaş	Genellikle >30 yaş
Vücut kütlesi	Düşük (zayıflamış) ya da normal	Şişman
Plazma insülini	Düşük ya da yok	Başlangıçta normal ya da yüksek
Plazma glukagonu	Yüksek, baskılanabilir	Yüksek, baskılanmaya dirençli
Plazma glikozu	Yükselmiş	Yükselmiş
İnsülin duyarlılığı	Normal	Azalmış
Tedavi	İnsülin	Kilo kaybı, tiazolidindionlar, metformin, sulfanilüreler, insülin



Şekil 78-12 Normal bir birey ve diyabetli bir bireyin glikoz tolerans eğrisi.

mg/100 ml'nin üzerindedir. Ayrıca glikoz tolerans testi de neredeyse hepsinde anormaldir. Şekil 78-12'nin üst eğrisinde de gösterildiği üzere bu kişilere glikoz verildikten sonra, kan glikoz düzeyindeki artış normalden çok daha fazla olmakta ve glikoz kontrol seviyesine ancak 4-6 saat sonra inmekte ancak kontrol düzeyinin altına düşmemektedir. Eğrideki yavaş düşüş ve kontrol düzeyinin altına inememesi; (1) insülin salgısında glikoz alınmasından sonra meydana gelen artışın normal olmadığını veya (2) insülin duyarlılığındaki azalmayı gösterir. Genellikle diyabetes mellitusun kesin tanısı bu tip bir eğriye dayanarak konabilmektedir. Plazma insülini Tip I diyabette tespit edilemeyecek kadar düşük bir seviyede iken Tip II diyabette yüksek olması noktasından hareketle, plazma insülin düzeylerinin ölçülmesi Tip I ve Tip II diyabet ayırıcı tanısında kullanılmaktadır.

Nefesin Aseton Kokması. Bölüm 68'de işaret edildiği gibi, kanda düşük miktarda bulunan asetoasetik asit, ağır diyabette büyük artış göstererek asetona çevrilir. Bu madde uçucu olup ekspirasyon havasında buharlaşır. Sonuç olarak, Tip I diyabetes mellitus tanısı çoğu kez hastanın nefesinde aseton kokusunu almakla bile basitçe konabilir. Ayrıca, keto asitlerini kimyasal yöntemlerle idrarda saptamak mümkün olmakla beraber, nicelendirilmesi diyabetin şiddetini saptamaya yardımcı olur. Ancak, Tip II diyabetin erken evresinde çoğu kez fazla miktarda keto asit bulunmaz. Bununla birlikte, Tip II diyabetli kişilerde keto asit oluşumu insülin direnci çok şiddetlendikten ve enerji için yağ kullanımı arttıktan sonra başlar.

Diyabet Tedavisi

Tip I diyabetes mellitusun etkin tedavisinde, teorik olarak hastanın karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmalarını mümkün olduğunca normal sınırlar içinde tutabilmek için yeterli miktarda insülin vermek gerekir. İnsülinin kullanımları birkaç tipi vardır. "Basit" insülinin etki süresi 3 saatten 8 saate kadar değişirken, diğer insülin tipleri (çinko ya da çeşitli protein türevleri ile çöktürülmüş) enjeksiyon yerinden yavaş emilir ve dolayısı ile 10-48 saat kadar uzun bir etki gösterebilirler. Kural olarak şiddetli Tip I diyabeti olan hastaya gün içi genel karbonhidrat metabolizmasını artırabilmek amacıyla günlük uzun etkili insülin tek doz olarak verilir. İzleyen süreçte kan glikoz düzeyinin aşırı yükselme eğilimi gösterdiği öğün zamanları gibi saatlerde ek basit insülin dozu uygulanır. Böylece, her hastaya gereksinimine göre düzenlenmiş özel bireysel bir tedavi uygulanır.

Tip II diyabetli kişilerde insülin direncini ortadan kaldırmak ve kilo kaybını başlatabilmek için çoğunlukla diyet ve

egzersiz önerilmektedir. Bu uygulamaların başarısız olması durumunda, insüline duyarlılığı artırmak veya pankreasın insülin yapımını uyarmak amacıyla ilaç kullanılabilir. Ancak, pek çok hastada kan glikozunu düzenlemek amacıyla dışarıdan insülin vermek gerekir.

Eskiden tedavi amacıyla hayvan pankreaslarından elde edilen insülin kullanılırdı. Birçok hastada hayvan insülinine karşı bağışıklık ve duyarlılık gelişmesi etkinliği sınırlamış ve günümüzde rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen insan insülini kullanımına başlanmıştır.

Tedavinin Arteriyoskleroz ile ilişkisi. Diyabetik hastalarda, temel olarak dolaşımdaki kolesterol ve diğer lipidlerin yüksek düzeyde bulunması nedeniyle, normal kişilere oranla ateroskleroz, arteriyoskleroz, ağır koroner kalp hastalığı ve çeşitli mikrodolaşım lezyonları çok daha kolay gelişmektedir. Gerçekten de, çocukluk çağından itibaren diyabeti tam olarak kontrol altına alınmamış olgular, büyük bir olasılıkla erken erişkinlik çağına kalp hastalığı ile kaybedilirler.

Diyabetin tedavisinin ilk günlerindeki genel eğilim, insülin gereksinimini en aza indirmek amacıyla diyetle karbonhidrat alımını ileri derecede kısıtlamaktır. Bu yolla kan glikoz düzeyi normal değerlerde tutulmuş ve idrarla glikoz kaybını önlenmiş, ancak sonuçta uygulama yağ metabolizmasındaki bozuklukların birçoğunu önlemek için yeterli olmamıştır. Bu nedenle, günümüzdeki eğilim, yeterli insülinle beraber hastanın karbonhidratları metabolize edebilmesi amacıyla neredeyse normal bir karbonhidrat diyeti almasına izin verilmesidir. Sonuçta yağ metabolizmasının hızı yavaşlar ve kan kolesterol düzeyindeki artış baskılanır.

Ateroskleroz, enfeksiyon eğiliminin artması, diyabetik retinopati, katarakt, hipertansiyon ve kronik böbrek hastalığı gibi diyabet komplikasyonlarının kan glikoz ve lipid düzeyi ile yakın ilişki göstermesi nedeniyle, hekimlerin önemli bir kısmı bu bozuklukları önleyebilmek amacıyla yağ düşürücü ilaçları kullanmaktadır.

İnsülinoma-Hiperinsülinizm

Diyabete oranla çok daha ender görülen bir hastalık da, Langerhans adacıklarının adenomuna bağlı olarak aşırı miktarda insülin salgılanmasıdır. Bu adenomların yaklaşık %10-15'i habis olup Langerhans adacıklarından kaynaklanan metastazların bütün vücuda yayılması sonucunda hem primer odak hem de metastatik habis hücrelerden çok fazla miktarda insülin salgılanır. Gerçekten de, bu olguların bazılarında hipoglisemiyi önleyebilmek için her 24 saatte 1000 gramdan fazla glikoz kullanılması zorunlu olabilir.

İnsülin Şoku ve Hipoglisemi. Daha önce de vurgulandığı üzere, merkezi sinir sistemi normalde enerji gereksiniminin tümünü glikoz metabolizmasından karşılar ve glikozun kullanımı için insüline gerek yoktur. Bununla birlikte, insülinin kan glikoz düzeyini çok düşürmesi durumunda, merkezi sinir sisteminin metabolizması baskılanır. Sonuç olarak, insülin salgılayan tümörü olan hastalar ya da kendilerine yüksek dozda insülin enjekte etmiş diyabetiklerde, *insülin şoku* adı verilen ve aşağıda tanımı yapılan bir sendrom gelişebilir.

Kan glikoz düzeyi 50-70 mg/100 ml'e düştüğünde, bu seviyedeki hipogliseminin nöral aktiviteyi duyarlı hale getirmesi nedeniyle, merkezi sinir sisteminin uyarılabilirliği artar. Bazen çeşitli halüsinasyon biçimleri gelişmekle beraber, hastada çoğu kez sadece aşırı sinirlilik, titremeler ve terleme nöbetleri görülür. Kan glikoz düzeyi 20-50 mg/100 ml'e düştüğünde klonik çarpınmalar ve bilinç kaybı gelişir. Glikoz düzeyi daha da düşmeye devam ederse, klonik ataklar orta-

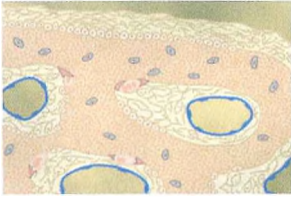
dan kalkar ve koma hali başlar. Gerçekten de, sadece klinik gözlem yaparak, insülin eksikliğine bağlı asidoz sonucu gelişmiş bir diyabet koması ile aşırı insüline bağlı hipoglisemi koması arasındaki ayırımı yapmak bazı durumlarda çok da kolay olmaz. Hipoglisemik komada nefes aseton kokmaz; hızlı ve derin solunum da görülmez.

Hipoglisemik çok veya komadaki bir hastanın uygun tedavisi, vakit geçirmeksizin intravenöz yolla büyük miktarda glikoz verilmesidir. Bu uygulama genellikle hastayı bir veya birkaç dakika içinde şoktan çıkarır. Ayrıca glukagon (veya daha az etkili olarak epinefrin) verilmesi karaciğerde glikojenolize neden olarak kan glikoz düzeyini çok büyük bir hızla artırabilir. Tedaviye başlarken zaman kaybedilmesi, çoğu kez santral sinir sistemindeki nöronlarda kalıcı hasara yol açar.

Kaynaklar

- Ahrén B: Islet G protein-coupled receptors as potential targets for treatment of type 2 diabetes, *Nat Rev Drug Discov* 8:369, 2009.
- Bansal P, Wang Q: Insulin as a physiological modulator of glucagon secretion, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 295:E751, 2008.
- Barthel A, Schmoll D: Novel concepts in insulin regulation of hepatic gluconeogenesis, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285:E685, 2003.
- Bashan N, Kovsan J, Kachko I, et al: Positive and negative regulation of insulin signaling by reactive oxygen and nitrogen species, *Physiol Rev* 89:27, 2009.
- Bryant NJ, Govers R, James DE: Regulated transport of the glucose transporter GLUT4, *Nat Rev Mol Cell Biol* 3:267, 2002.
- Civitaresse AE, Ravussin E: Mitochondrial energetics and insulin resistance, *Endocrinology* 149:950, 2008.
- Concannon P, Rich SS, Nepom GT: Genetics of type 1A diabetes, *N Engl J Med* 360:1646, 2009.
- Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, et al: The metabolic syndrome, *Endocr Rev* 29:777, 2008.
- Dunne MJ, Cosgrove KE, Shepherd RM, et al: Hyperinsulinism in infancy: from basic science to clinical disease, *Physiol Rev* 84:239, 2004.
- Hall JE, Summers RL, Brands MW, et al: Resistance to the metabolic actions of insulin and its role in hypertension, *Am J Hypertens* 7:772, 1994.
- Hattersley AT: Unlocking the secrets of the pancreatic beta cell: man and mouse provide the key, *J Clin Invest* 114:314, 2004.
- Holst JJ: The physiology of glucagon-like peptide 1, *Physiol Rev* 87:1409, 2007.
- Hussain MA, Theise ND: Stem-cell therapy for diabetes mellitus, *Lancet* 364:203, 2004.
- Ishiki M, Klip A: Recent developments in the regulation of glucose transporter-4 traffic: new signals, locations, and partners, *Endocrinology* 146:5071, 2005.
- Kowluru A: Regulatory roles for small G proteins in the pancreatic beta-cell: lessons from models of impaired insulin secretion, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285:E669, 2003.
- MacDonald PE, Rorsman P: The ins and outs of secretion from pancreatic beta-cells: control of single-vesicle exo- and endocytosis, *Physiology (Bethesda)* 22:113, 2007.
- Møller N, Jørgensen JO: Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects, *Endocr Rev* 30:152, 2009.
- Reece EA, Leguizamón G, Wiznitzer A: Gestational diabetes: the need for a common ground, *Lancet* 373:1789, 2009.
- Roden M: How free fatty acids inhibit glucose utilization in human skeletal muscle, *News Physiol Sci* 19:92, 2004.
- Salehi M, Aulinger BA, D'Alessio DA: Targeting beta-cell mass in type 2 diabetes: promise and limitations of new drugs based on incretins, *Endocr Rev* 29:367, 2008.
- Saltiel AR: Putting the brakes on insulin signaling, *N Engl J Med* 349:2560, 2003.
- Savage DB, Petersen KF, Shulman GI: Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance, *Physiol Rev* 87:507, 2007.
- Scheuner D, Kaufman RJ: The unfolded protein response: a pathway that links insulin demand with beta-cell failure and diabetes, *Endocr Rev* 29:317, 2008.
- Stefan N, Kantartzis K, Häring HU: Causes and metabolic consequences of fatty liver, *Endocr Rev* 29:939, 2008.
- Thaler JP, Cummings DE: Hormonal and metabolic mechanisms of diabetes remission after gastrointestinal surgery, *Endocrinology* 150:2518, 2009.
- Williams DL: Finding the sweet spot: peripheral versus central glucagon-like peptide 1 action in feeding and glucose homeostasis, *Endocrinology* 150:2997, 2009.
- Wang H, Eckel RH: Lipoprotein lipase: from gene to obesity, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 297:E271, 2009.

Paratiroid Hormonu, Kalsitonin, Kalsiyum ve Fosfat Metabolizması, D Vitamini, Kemik ve Dişler



Kalsiyum ve fosfat metabolizmasının fizyolojisi, kemik ve diş yapımı ile *D vitamini*, *paratiroid hormonu (PTH)* ve *kalsitonin*'in düzenlenmesi birbirleriyle sıkı ilişki içindedir. Örneğin, hücre-

dışı kalsiyum konsantrasyonu kalsiyumun ince bağırsaktan emilimi, böbreklerden atılması, kemikler tarafından tutulması veya serbestlenmesi ile belirlenir. Bu olayların herbiri yukarıda adı geçen hormonlar tarafından düzenlenir. Fosfat ve kalsiyum homeostazı birbirleriyle yakından ilişkili oldukları için bu bölümde her iki olay birlikte tartışılacaktır.

Hücre dışı Sıvıda ve Plazmada Kalsiyum ve Fosfat Düzeylerinin Düzenlenmesine Genel Bakış

Hücre dışı sıvıda kalsiyum konsantrasyonu normalde çok hassas bir şekilde düzenlenir. Bu nedenle, yaklaşık 9,4 mg/dl (2,4 mmol/L) olan normal değerden çok küçük oranda sapma gösterir. Bu hassas kontrol çok önem taşır; zira kalsiyum iskelet kası, kalp kası ve düz kas kasılması, pıhtılaşma ve sinir uyarılarının iletilmesi gibi pek çok fizyolojik olayda önemli rol oynar. Nöronlar gibi uyarılabilen hücreler kalsiyum konsantrasyonundaki değişikliklere ileri derecede hassastırlar. Kalsiyum konsantrasyonunun normalin üzerine çıkması (*hiperkalsemi*) sinir sisteminin giderek baskılanmasına; aksine kalsiyum konsantrasyonunun azalması (*hipokalsemi*) sinir sisteminin uyarılabilirliğinin artmasına neden olur.

Hücre dışı kalsiyumunun düzenlenmesinin önemli bir özelliği, vücudun toplam kalsiyumunun sadece yüzde 0,1'inin hücre dışı sıvıda, yaklaşık olarak yüzde 1 kadarının hücrelerde organellerinde ve geri kalanının da kemiklerde bulunmasıdır. Bu nedenle, kemikler hücre dışı kalsiyum düzeyi düştüğünde kalsiyum salıveren, kalsiyum düzeyi arttığında da fazla kalsiyumu depolayan geniş bir depo görevi yapar.

Vücuttaki fosfatın yaklaşık yüzde 85'i kemiklerde, yüzde 14-15'i hücrelerde ve yüzde 1'den azı da hücre dışı

sıvıda bulunur. Hücre dışı fosfat düzeyinin kontrolü kalsiyumun kontrolü kadar hassas olmamakla birlikte, fosfat iyonu çeşitli önemli işlevlere sahiptir ve kalsiyumun düzenlenmesini sağlayan faktörlerin birçoğu tarafından kontrol edilir.

Plazma ve İnterstisyel Sıvıda Kalsiyum

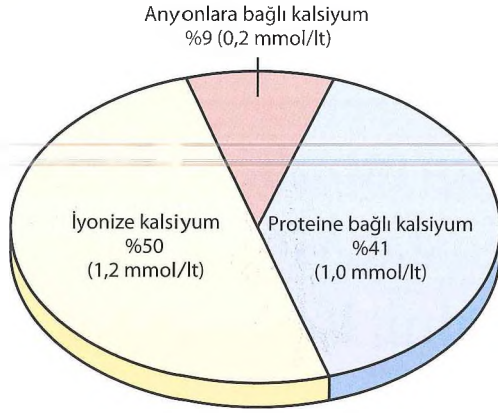
Şekil 79-1'de görüldüğü gibi, kalsiyum plazmada üç ayrı şekilde bulunmaktadır: (1) Kalsiyumun yaklaşık %41 kadarı (1,0 mmol/litre) plazma proteinleriyle birleşmiş olarak bulunur ve böylece kapiller zarlardan difüzyona uğramaz. (2) Kalsiyumun yaklaşık %9 kadarı (0,2 mmol/litre) kapiller zarlardan difüzyona uğrayabilir; ancak plazma ve interstisyel sıvılarda başka maddelere (sitrat ve fosfat gibi) bağlanmıştır; bu nedenle iyonize durumda değildir. (3) Plazma kalsiyumunun %50 kadarı ise kapiller zarlardan difüzyona uğrayabilen iyonize durumdadır.

Böylece plazma ve hücrelerarası kalsiyum *iyon* konsantrasyonu normal olarak 1,2 mmol/litre (ya da 2,4 mEq/litre, çünkü iki değerli bir iyonudur) kadardır. Bu da, plazmanın toplam kalsiyum konsantrasyonunun ancak yarısıdır. Kalsiyumun kalp, sinir sistemi ve kemik yapımı gibi vücut işlevlerine etkilerinde bu iyonize şekli önem taşır.

Hücre dışı Sıvılardaki İnorganik Fosfat

Plazmadaki inorganik fosfat başlıca iki şekilde bulunur. HPO_4^{2-} veya $\text{H}_2\text{PO}_4^{2-}$. HPO_4^{2-} 'nin konsantrasyonu yaklaşık 1,05 mmol/litre ve $\text{H}_2\text{PO}_4^{2-}$ 'ün konsantrasyonu da 0,26 mmol/litredir. Hücre dışı sıvıda fosfat miktarı arttığında zaman, iki tip fosfat iyonunun her birinin konsantrasyonu da yükselir. Ayrıca hücre dışı sıvının pH'sı daha asidik olduğu zaman, $\text{H}_2\text{PO}_4^{2-}$ göreceli olarak artarken, HPO_4^{2-} miktarı azalır. Bunun tersine, hücre dışı sıvı alkalik olursa, tam ters bir etki gösterir. Bu ilişkiler, Bölüm 30'da asit-baz dengesi tartışılırken belirtilmiştir.

Kandaki HPO_4^{2-} ve $\text{H}_2\text{PO}_4^{2-}$ miktarlarını kimyasal yolla tam olarak saptamak zor olduğu için, genel olarak toplam fosfat miktarı 100 ml kanda mg *fosfor* olarak ifade edilir. Ortalama toplam inorganik fosfor miktarı her iki fosfat iyonunu içerir ve 4 mg/100 ml kadardır. Erişkinlerde 3-4 mg/100 ml, çocukta ise 4-5 mg/100 ml arasındadır.



Şekil 79-1 (1) İyonize kalsiyumun (Ca^{++}), (2) difüzyona uğrayabilen ancak anyonlara bağlı olan iyonize olmayan kalsiyumun ve (3) difüzyona uğramayan proteine bağlı kalsiyumun plazmadaki dağılımı.

Vücut Sıvılarında Kalsiyum ve Fosfat Konsantrasyonundaki Değişimlerin Kemik Dışındaki Fizyolojik Etkileri

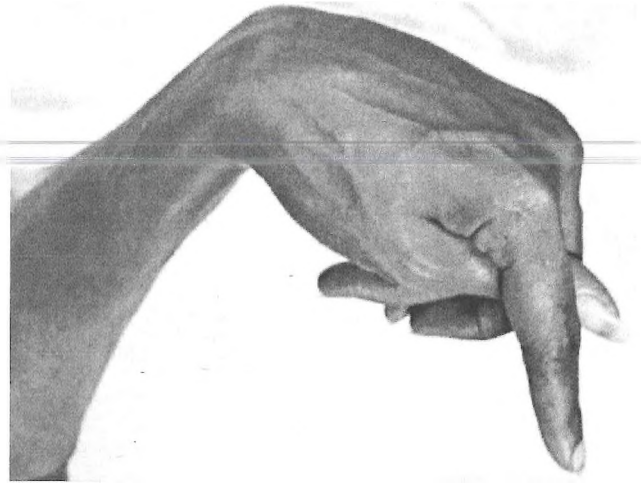
Hücre dışı sıvıda fosfat düzeyinin, normalden çok aşağı değerlere düşmesi ya da normalin 2-3 katına yükselmesi vücutta büyük bir etkiye hızlı biçimde yol açmaz. Öte yandan, hücre dışı sıvı kalsiyum konsantrasyonunun hafifçe artması ya da azalması çok büyük ve çok hızlı etkiler yaratır. Ayrıca, kronik hipokalsemi ve hipofosfateminin her ikisi de, bu bölümde daha sonra açıklanacağı gibi, kemik mineralizasyonunu önemli ölçüde azaltır.

Hipokalsemi Sinir Sisteminin Uyarılmasına ve Tetaniye Yol Açar. Hücre dışı sıvının kalsiyum konsantrasyonu normalin altına indiğinde, nöron zarlarında sodyum geçirgenliğinin artmasıyla sinir sistemi giderek daha kolay uyarılabilir duruma gelir. Bu da aksiyon potansiyellerinin daha kolay başlamasını sağlar. Plazma kalsiyum konsantrasyonu normalin %50 kadar altına indiğinde periferik sinirler çok kolay uyarılabilir hale gelirler ve spontan deşarjlar oluşturmaya başlarlar. Bu deşarjların başlattığı sinir uyarıları iskelet kaslarında tetanik kasılmalara neden olur. Böylece, hipokalsemi sonuçta tetaniye yol açar. Ayrıca beyinde uyarılabilirliği artırarak nediren konvülsiyonlara da neden olur.

Şekil 79-2, vücudun diğer bölümlerinde tetani ortaya çıkmadan önce genellikle elde oluşan tetaniyi göstermektedir. Buna "karpopedal spazm" adı verilmektedir.

Tetani genellikle kan kalsiyum konsantrasyonu normal değeri olan 9,4 mg/dl'den yaklaşık 6 mg/dl'ye düştüğü zaman ortaya çıkar ve bu da kalsiyum konsantrasyonunun yüzde 35 kadar azalmasına eşdeğerdir. Konsantrasyonunun 4 mg/dl'ye düşmesi genellikle ölüme yol açar.

Deney hayvanlarında kalsiyum düzeyi aşamalı olarak ölümcül değerin altına indirildiğinde hastalarda nadiren görülebilen diğer etkiler ortaya çıkabilir. Bunlar arasında,



Şekil 79-2 Karpopedal spazm adı verilen elde hipokalsemik tetani.

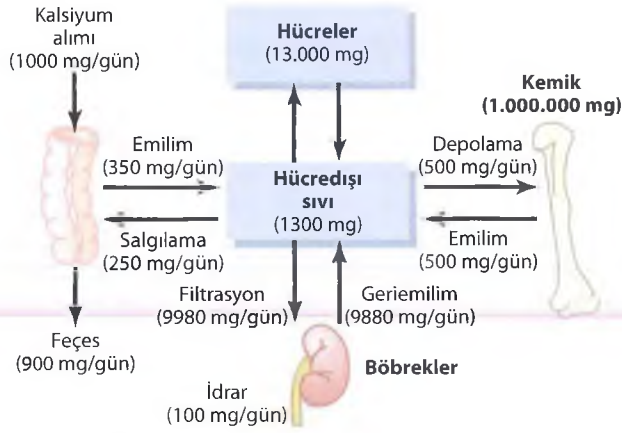
kalpte belirgin dilatasyon, hücresel enzim aktivitelerinde değişme, bazı hücre zarlarında (sinir hücrelerine ek olarak) geçirgenliğin artması ve kan pıhtılaşmasında bozukluk yer alır.

Hiperkalsemi Sinir Sistemini ve Kas Aktivitesini Baskılar. Vücut sıvılarında kalsiyum konsantrasyonu normalin üstüne çıktığında sinir sistemi baskılanır ve merkezi sinir sisteminin refleks aktivitesi yavaşlar. Kalsiyum konsantrasyonunun artması, aynı zamanda, kalpte Q-T aralığını kısaltır ve gastrointestinal kanaldaki kas kasılabilirliğini azaltarak kabızlığa ve iştah kaybına yol açar.

Kalsiyum düzeyinin yükselmesinin bu baskılayıcı etkileri, kan kalsiyum düzeyi 12 mg/dl'yi aştığı zaman ortaya çıkar ve 15 mg/dl olduğu zaman iyice belirginleşir. Vücut sıvılarında kalsiyum düzeyi 17 mg/dl'yi aştığında ise bütün vücutta kalsiyum fosfat kristalleri çökme eğilimi gösterir. Bu durum paratiroid zehirlenmesiyle ilişkili olarak daha sonra tartışılacaktır.

Kalsiyum ve Fosfatın Emilimi ve Atılması

Kalsiyum ve Fosfatın Bağırsaktan Emilimi ve Dışkıyla Atılması. Günlük alınan kalsiyum ve fosfor miktarı genelde 1000 mg'dır ve bu da 1 litre sütteki miktara eşittir. Normalde, kalsiyum iyonu gibi iki değerlikli kanyonlar bağırsaklardan kolay emilmezler. Ancak, daha sonra tartışılacağı gibi, *D vitamini* kalsiyumun bağırsaklardan emilimini artırır. Böylece alınan kalsiyumun yaklaşık olarak yüzde 35'i (350 mg/gün) emilir ve bağırsakta kalan kalsiyum dışkı ile atılır. Ayrıca buna ek olarak gastrointestinal sıvıların salgısı ve dökülen mukoza hücreleri ile günde 250 mg kalsiyum daha bağırsaklara girer. Böylece, alınan kalsiyumun yaklaşık olarak yüzde 90'ı (900 mg/gün) dışkıyla atılmış olur (Şekil 79-3).



Şekil 79-3 Günde 1000 mg kalsiyum alan bir kişide farklı dokular arasında kalsiyumun değişimi. Böbreklerin tübüllerde kalsiyum geri emilimini azaltarak bol miktarda kalsiyum atabilme yeteneklerine rağmen, alınan kalsiyumun büyük kısmının feçes yoluyla atıldığına dikkat ediniz.

Fosfat iyonu, bağırsaklardan çok kolay emilir. Emilmeyen kalsiyum ile birlikte dışkıyla atılan fosfat bölümü dışında besinlerle alınan fosfatın hemen tümü bağırsaklardan kana emilir ve daha sonra da idrarla atılır.

Kalsiyum ve Fosfatın Böbreklerden Atılması. Alınan kalsiyumun yaklaşık yüzde 10'u (100 mg/gün) idrarla atılır. Plazmada kalsiyumun yaklaşık olarak yüzde 41'i plazma proteinlerine bağlıdır ve bu nedenle glomerül kapillerlerinden filtre edilemezler. Geri kalanı fosfat gibi anyonlarla bağlı durumdadır (yüzde 9) veya iyonize durumdadır (yüzde 50) ve glomerülden böbrek tübüllerine filtre olurlar.

Normalde böbrek tübüllerini filtre olan kalsiyumun yüzde 99'unu geri emer ve günde yaklaşık 100 mg kalsiyum idrarla atılır. Glomerül filtratına geçen kalsiyumun yaklaşık yüzde 90'ı proksimal tübüller, Henle kıvrımı ve distal tübüllerin başlangıcında geri emilir.

Daha sonra, geri kalan yüzde 10 kadarı da kan kalsiyum konsantrasyonuna göre distal tübüllerin son kısmı ve toplayıcı kanallarda, seçici olarak geri emilir.

Kan kalsiyum düzeyi düşükse idrarla neredeyse hiç kalsiyum çıkmayacak şekilde, tümü geri emilir. Diğer yandan, kalsiyum iyon konsantrasyonundaki çok küçük artışlar bile kalsiyumun atılmasını belirgin olarak artırır. Bölümde daha sonra görüleceği gibi, nefronun distal kısmında kalsiyumun geri emilmesini ve dolayısıyla kalsiyumun atılma hızını kontrol eden en önemli faktör, paratiroid hormonudur.

Fosfatın böbreklerden atılması Bölüm 29'da açıklandığı gibi, *taşma mekanizması* ile kontrol edilir. Yani, fosfat plazma konsantrasyonu kritik değer olan yaklaşık 1 milimol/litre'nin altında olduğu zaman, idrarla fosfat kaybı olmaz; çünkü glomerül filtratındaki fosfatın tümü geri emilir. Ancak bu kritik değerin üzerinde fosfat kaybı plaz-

madaki konsantrasyonunda artış ile doğru orantılıdır. Böylece böbrekler, plazma fosfat konsantrasyonuna göre fosfatın atılma hızını ayarlayarak, hücre dışı fosfat konsantrasyonunu düzenler.

Bununla birlikte, bölümde daha sonra tartışılacağı gibi, paratiroid hormonu fosfatın böbreklerle atılmasını ileri derecede artırabilir. Bu nedenle, paratiroid hormonu plazmadaki kalsiyum konsantrasyonunun yanı sıra fosfat konsantrasyonunun kontrolünde de önemli rol oynamaktadır.

Kemik ve Kemiğin Hücre Dışında Bulunan Kalsiyum ve Fosfatla İlişkisi

Kemik, *kalsiyum tuzlarının* çökmesiyle güçlenen sert *organik bir matriksten* ibarettir. *Kompakt kemikte* ağırlığın yaklaşık %30 kadarı matriks ve %70 kadarı tuzlardan oluşur. Bununla beraber, *yeni oluşan kemikte* matriksin oranı tuzlara göre daha fazla olabilir.

Kemiğin Organik Matriksi. Kemiğin organik matriksi %90-95 *kollajen lifler*, geri kalanı da ana madde denilen homojen jelatinöz bir ortamdan ibarettir. Kollajen lifler başlıca kemiğin kuvvet çizgileri boyunca uzanır. Bu lifler kemiğe kuvvetli bir gerilme direnci sağlar.

Ana madde, hücre dışı sıvı ile *proteoglikanlardan*, özellikle *kondroitin sülfat* ve *hiyalüronik asitten* oluşur. Bunların kesin işlevi bilinmemekle beraber, kalsiyum tuzlarının depolanmasının kontrolüne yardım ederler.

Kemik Tuzları. Kemiğin organik matriksinde depolanan kristal tuzlar başlıca, *kalsiyum* ve *fosfattan* oluşur. Kristal tuzların başlıcası olan *hidroksiapatit*'in formülü aşağıda görülmektedir:



Her kristal-yaklaşık 400 Å uzunluğunda, 10-30 Å kalınlığında ve 100 Å genişliğinde uzun, yassı plak şeklindedir. Kalsiyumun fosfor oranı beslenme koşullarına göre farklılık gösterebilir. Bu oran, ağırlık temeline göre 1,3 ile 2,0 arasında değişir.

Magnezyum, *sodyum*, *potasyum* ve *karbonat* iyonları da kemik tuzlarından olmalarına rağmen, X-ışınları difraksiyon yöntemiyle incelendiklerinde belirgin kristaller oluşturmadıkları gözlenmiştir. Kemik tuzları arasında yer alan bu iyonların belirgin kristaller şeklinde organize olmaktan çok, hidroksiapatit kristallerine bağlandıkları sanılmaktadır. Farklı tipte birçok iyonların kemik kristallerine bağlanma özelliğine sahip olmaları nedeniyle, normalde kemiğe yabancı olan *stronsiyum*, *uranyum*, *plutonyum*, öteki *transuranik elementler*, *kurşun*, *altın* ve diğer ağır metaller ve hidrojen bombasının patlamasıyla serbestlenen ana radyoaktif elementlerin 14'ünden en az 9'u kemikte birikebilir. Radyoaktif maddelerin kemikte

depolanması kemik dokusunun uzun süreli ışın almasına neden olarak, eğer yeteri kadar radyoaktif madde depolanmışsa hemen hemen kaçınılmaz şekilde osteojenik sarkom (kemik kanseri) gelişmesine yol açar.

Kemiğin Gerilme ve Sıkışma Direnci. *Kompakt* kemiğin her bir kollajen lifi, uzunluğu boyunca her 640 Å'da tekrarlayan segmentlerden oluşur. Hidroksiapatit kristalleri lif segmentlerine bitişiktir ve onlara sıkıca bağlıdır. Bu yakın bağlanma kemikte "yırtılmayı" önler; yani, kristal ve kollajenin yerlerinden ayrılmasını engeller. Bu komşu kollajen liflerinin parçaları üstüste gelerek hidroksiapatit kristallerinin duvar tuğlaları gibi birbiri üzerine dizilmelerine yol açar.

Kemiğin kollajen lifleri, tendonlardaki lifler gibi büyük bir gerilme direncine sahiptirler. Kalsiyum tuzları da sıkışmaya karşı büyük bir dirence sahiptir. Bu kombine özelliklere, kollajen lifler ve kristaller arasındaki bağların da eklenmesiyle kemik yapısı gerilme ve sıkışmaya karşı büyük bir direnç kazanır.

Kalsiyum ve Fosfatın Kemikte Çökmesi ve Emilmesi-Hücre dışı Sıvılarla Dengelenme

Hidroksiapatit Kalsiyum ve Fosfat iyonları ile Aşırı Doymuş Olmasına Rağmen Hücre dışı Sıvıda Çökmez. Kalsiyum ve fosfatın hücre dışı sıvıdaki konsantrasyonu, hidroksiapatit çökmesini sağlayacak miktarın çok üzerindedir. Bununla birlikte, vücuttaki dokuların çoğunda ve plazmada bulunan baskılayıcılar bu çökmeyi önler. Bu baskılayıcılardan biri, *pirofosfattır*. Bu nedenle iyonların aşırı doymuş olmasına karşın, kemik dışındaki dokularda hidroksiapatit kristalleri çökmez.

Kemik Kalsifikasyonunun Mekanizması. Kemik yapımının başlangıç aşamasında, *osteoblastlar kollajen moleküllerini* (kollajen monomerleri de denir) ve *zemin maddeyi* (başlıca proteoglikanlar) salgılar. Kollajen monomerleri hızla polimerize olarak kollajen lifleri oluşturur ve *osteoid doku* oluşur. Bu yapı kıkırdak dokusuna benzemekle beraber, içinde kalsiyum tuzlarının çökmesiyle ondan ayrılır. Osteoid oluştuğu zaman bazı osteoblastlar da bu doku içinde tutulur, bunlara artık *osteosit* adı verilir.

Osteoid oluşuktan birkaç gün sonra kollajen liflerin yüzeyinde kalsiyum tuzları çökmeye başlar. Her kollajen lif boyunca aralıklarla kalsiyum tuzları çöker. Önce çöken tuz bir nüve oluşturur; sonra, günler ya da haftalar süren bir dönem içinde bu nüve hızla çoğalıp büyüyerek son ürün olan *hidroksiapatit kristalleri* gelişir.

İlk çöken kalsiyum tuzları, hidroksiapatit değil, $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ya da başka tuzların bir karışımı olan şekilsiz (kristal olmayan) bileşiklerdir. Daha sonra yer değiştirme işlemi ve atomların eklenmesi ya da emilme ve yeni çökmelerle bu tuzlar haftalar ya da aylar

sonra hidroksiapatit kristallerine dönüşür. Ancak çok az miktarı şekilsiz (amorft) durumda kalır. Bu çok önemlidir; çünkü hücre dışı sıvıda kalsiyum gereksinimi olduğunda bu amorf tuzlar hızla emilebilir.

Kalsiyum tuzlarının osteoid içinde depolanmasına yol açan faktörler bilinmemektedir. Bu konuda ileri sürülen teorilerden birine göre, kollajen lifleri kalsiyum tuzlarının çökmesini sağlayan özel bir yapıya sahiptir. Bu teorinin değişik bir şeklinde de osteoblastların, osteoid içine salgıladıkları bir maddenin, normalde hidroksiapatit kristallerinin oluşumunu engelleyen baskılayıcıyı (belki pirofosfatı) etkisizleştirdiği ileri sürülmektedir. Pirofosfat nötralize edilince, kollajen liflerin kalsiyum tuzlarına olan doğal afinitesi çökmeye neden olur.

Anormal Koşullarda Kemik Dışı Dokularda Kalsiyum Çökmesi. Kemik dışındaki normal dokularda kalsiyum tuzlarının hiçbir zaman çökmemesine karşın, bazı anormal koşullar altında çökme görülür. Örneğin, arteriyoskleroz adı verilen durumda kalsiyum tuzları arteriyel duvarlarda çökerek, arterleri kemiğe benzer tüplere dönüştürür. Buna benzer bir olay da, kalsiyumun dejenerasyona uğrayan dokularda ve eski kan pıhtılarında çökmesidir. Bu vakalarda, belki de normalde kalsiyum tuzlarının çökmesini engelleyen baskılayıcı faktörler dokularda kaybolmakta, böylece çökmeye uygun ortam oluşmaktadır.

Kalsiyumun Kemik ile Hücre dışı Sıvı Arasında Değişimi

Eğer eriyebilen kalsiyum tuzları, intravenöz olarak enjekte edilirse, kalsiyum iyon konsantrasyonu hızla artar. Bununla beraber, yarım saat ile bir saat arasında süre geçtikten sonra kalsiyum iyon konsantrasyonu normale döner. Benzer şekilde, eğer vücut sıvılarından fazla miktarda kalsiyum uzaklaşırsa, kalsiyum konsantrasyonu yarım saat ile bir saat içerisinde tekrar normale döner. Bu durum büyük oranda, kemiğin hücre dışı sıvıdaki kalsiyum iyon konsantrasyonu ile dengeye gelen *değişebilir* tipte kalsiyum içermesinden kaynaklanır.

Bu değişebilir kalsiyumun küçük bir bölümü, bütün doku hücrelerinde, özellikle karaciğer ve gastrointestinal sistemdeki ileri derecede geçirgen hücrelerde bulunmaktadır. Bununla beraber, değişebilir kalsiyumun büyük çoğunluğu kemiklerde toplanmıştır. Kemikteki değişebilir kalsiyum miktarı toplam kemik kalsiyumunun yüzde 0,4-1,0'i kadardır. Bu kalsiyumun büyük bölümü kemikte, çabuk mobilize olabilen CaHPO_4 ya da diğer amorf tuzlar şeklinde depolanmıştır.

Değişebilir kalsiyumun vücut için büyük önemi vardır. Çünkü bu sayede, geçici olarak kalsiyumun arttığı ya da azaldığı koşullarda hızlı bir *tampon* mekanizması sağlanarak, hücre dışı sıvıların kalsiyum düzeyinin aşırı artması ya da azalması önlenmektedir.

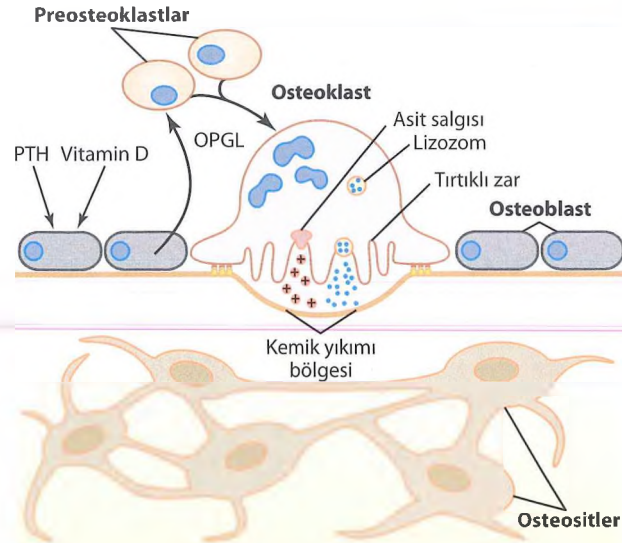
Kemiğin Oluşumu ve Yıkımı-Kemiğin Şekillenmesi

Kemiğin Osteoblastlar Tarafından Oluşumu. Kemik *osteoblastlar* tarafından sürekli yapılır ve *osteoklastların* etkinliğiyle de sürekli yıkılır (Şekil 79-4). Osteoblastlar kemiklerin dış yüzeyinde ve kemik boşluklarında bulunur. Tüm yaşayan kemiklerde sürekli olarak hafif bir osteoblastik etkinlik görülür (erişkinde kemik yüzeylerinin yüzde 4 kadarında her zaman etkinlik vardır), böylece sürekli olarak yeni kemik yapımı olmaktadır.

Kemik Yıkımı-Osteoklastların İşlevi. Osteoklastların yardımıyla kemik sürekli olarak yıkılmaktadır. Osteoklastlar, kemik iliğindeki monosit ya da monosit benzeri hücrelerden kaynaklanan, çok çekirdekli (50 kadar çekirdek) büyük fagositik hücrelerdir. Normalde erişkinlerde kemik yüzeyinin yüzde birinden daha az bir bölümünde aktivite gösterirler. Bölümde daha sonra göreceğimiz gibi, kemiğin osteoklastlarla yıkımı paratiroid hormonla kontrol edilir.

Histolojik olarak kemik yıkımı osteoklastlara hemen bitişik kemik bölümünde gerçekleşir. Yıkımın şöyle gerçekleştiğine inanılmaktadır: Osteoklastlar villusa benzer çıkıntılarını kemiğe doğru uzatırlar (Şekil 79-5). Bu villuslardan iki tip madde salgılanır: (1) Osteoklast lizozomlarından serbestlenen proteolitik enzimler ve (2) Sitrik asit ile laktik asidin de bulunduğu ve mitokondri ile salgı veziküllerinden serbestlenen bazı asitler. Enzimler, kemiğin organik matriksini sindirir ya da eritirler; asitler de kemik tuzlarını eritirler. Aynı zamanda, osteoklastlar kemik matriksinin ve kristallerin küçük parçalarını fagosit edip eriterek oluşturdukları ürünleri kana verirler.

Daha sonra tartışılacağı gibi, paratiroid hormon (PTH) osteoklastik aktiviteyi ve kemik yıkımını dolaylı yoldan uyarır. Komşu osteoblastlardaki reseptörlerine bağlanan PTH, *RANK ligandı* da denilen *osteoprotegerin ligandı* (OPGL) gibi sitokinlerin salgılanmasına yol açar. OPGL pre-osteoklast hücreler üzerindeki reseptörleri aktive ederek onların çok çekirdekli olgun osteoklastlar haline farklılaş-



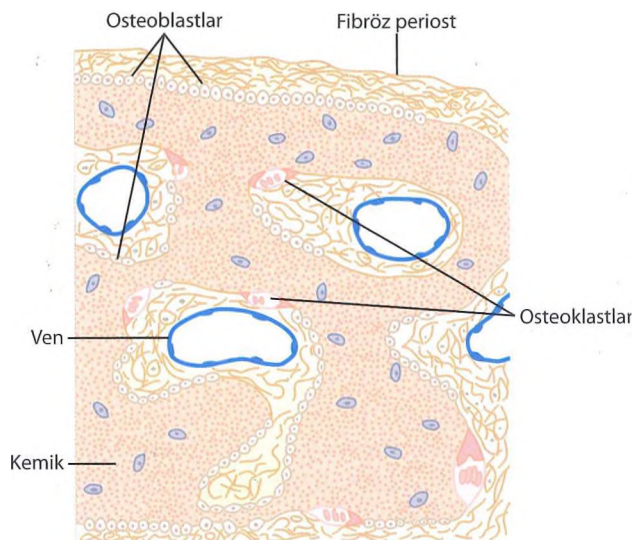
Şekil 79-5 Osteoklastlar yoluyla kemik yıkımı. Paratiroid hormon (PTH) osteoblastlar üzerindeki reseptörlere bağlanarak osteo-protegerin ligandı (OPGL) serbestlenmesine neden olur ki, o da proosteoklast hücreler üzerindeki reseptörlere bağlanır. Bu, hücrelerin olgun osteoklastlar haline dönüşmesini sağlar. Osteoklastlar da kemik yıkımını sağlayacak olan lizozomal enzimleri salgırlar. Kemik oluşumu sırasında osteositler ve osteoblastlar kemik matriksini tümüyle kaplarlar. Böylece osteositler tüm kemik boyunca hücreleri birbirine bağlayan bir sistem oluştururlar.

malarını sağlar. Bunlar daha sonra tırtıklı bir sınır oluşturup kemiğin yıkımına neden olacak asit ve enzimleri salgırlar.

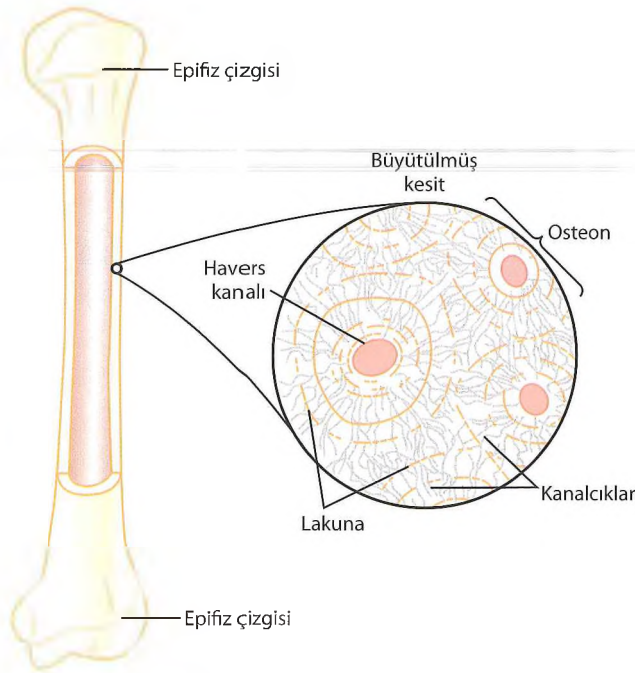
Osteoblastlar bazen *osteoklastojenez baskılayıcı faktör* (OCIF) adını alan, kemik rezorpsiyonunu engelleyen bir sitokin olan osteoprotegenin (OPG)'i de üretirler. OPG sahte reseptör gibi davranarak OPGL'ye bağlanır ve OPGL'nin kendi reseptörüne bağlanmasını önler. Böylece preosteoklastların olgun osteoklastlar haline gelmesini önlemiş olurlar. OPG, PTH'nın kemik yıkıcı etkisine karşı koyucudur. Genetik olarak OPG taşımayan farelerin kemik kütlesi, normal farelere göre önemli oranda azdır. Her ne kadar OPG'yi düzenleyen faktörler henüz iyi anlaşılmamışsa da, D vitamini ve PTH, gerek OPG oluşumunu önleyerek gerekse OPGL oluşumunu uyararak, olgun osteoklastların oluşumunu sağlamaktadır. Östrojen hormonu da OPG yapımını uyarır.

OPG-OPGL yolunun tedavi amaçlı kullanımı ve önemi henüz araştırılmaktadır. OPGL'nin reseptörüne bağlanmasını önleyerek, OPG'nin etkilerini taklit edebilecek yeni ilaçlar, bazı kemik kanserli hastalarda ve menopoz sonrası kadınlarda görülen kemik erimesini tedavi etmede etkili olabilir.

Normalde Kemik Oluşumu ve Yıkımı Denge İçindedir. Büyümekte olan kemikler dışında, normal olarak kemiğin yapım ve yıkım hızları birbirine eşit olduğu için, kemiğin toplam kütlesi sabit kalır. Osteoklastlar genellikle küçük yoğun kütleler halinde bulunurlar ve bu kütleler gelişirken üç hafta kadar kemiği yiyerek 0,2-1 mm genişliğinde ve birkaç mm uzunluğunda tüneller açarlar. Bu sürecin sonunda osteok-



Şekil 79-4 Aynı kemikte osteoblastik ve osteoklastik etkinlik.



Şekil 79-6 Kemik yapısı.

lastlar kaybolur, yerine tüneller osteoblastlarla dolar ve yeni kemik yapımı başlar. Sonra aylarca süren kemik yapımıyla, tüneller doluncaya kadar boşlukların iç yüzünde konsantrik halkalar (*lameller*) şeklinde yeni kemik oluşur. Yeni kemik yapımı, o alanın kanını sağlayan damarlara ulaşınca durur. Bu damarların geçtiği kanallara *havers kanalları* denir. Şekil 79-6'da gösterildiği gibi, bu yolla oluşan yeni kemik depolama alanlarına *osteon* denir.

Kemikte Sürekli Şekillenmenin Değeri. Kemikte sürekli yapım ve yıkımın birçok önemli fizyolojik işlevi vardır. İlk olarak, kemik uğradığı stresle orantılı olarak gücünü artırmaktadır. Böylece ağır bir yüke maruz kalan kemik kalınlaşır. İkinci olarak, kemiğin şekli bile, stres kalıbına göre mekanik gücü desteklemek için yeniden düzenlenebilir. Üçüncüsü, yaşlanan kemik görece olarak daha zayıf ve kırılabilir hale geldiği için organik matriks dejenere oldukça yeni organik matrikse gereksinim duyulur. Bu yolla kemiğin normal dayanıklılığı devam ettirilir. Gerçekten de, yapımı ve yıkımı çok hızlı olan çocuklardaki kemikler, yapım ve yıkım hızı azalmış olan yaşlıların kemiklerine göre daha az kırılmalıdır.

Kemik Depolama Hızının Kemiğin Maruz Kaldığı "Strese" Bağlı Kontrolü. Kemik yapımı, kemiğin taşımak zorunda olduğu sıkışma yüküyle orantılıdır. Örneğin atletlerin kemikleri, atlet olmayanlarınkine göre daha ağırdır. Ayrıca, kişi bir bacağı alçıda olduğunda öteki bacağı ile yürüyorsa, birkaç hafta içinde alçıdaki bacak inceler ve kalsifikasyon yüzde 30'a iner. Halbuki öteki bacak normal kalsifikasyonla kalınlığını korur. Yani, sürekli fiziksel stres kalsifikasyonu ve kemiğin osteoblastik depolanmasını uyarır.

Kemik stresi, bazı koşullarda kemiğin şeklini de belirler. Örneğin, eğer bacağın uzun kemiği ortasından kırılır ve aç yapacak şekilde iyileşirse, açının iç tarafındaki sıkışma stresi kemik depolanmasını artırırken, açının basınca uğra-

mayan tarafında ise emilimin fazlaştığı görülür. Böylece yıllar sonra açının iç tarafındaki kemik depolaması ve dışta incelişmesiyle kemik hemen hemen düzleşir. Bu durum özellikle, kemiğin yeniden şekillenmesinin hızlı olduğu çocukluk çağında görülmektedir.

Kırığın Onarımı Osteoblastları Uyarır. Kemikteki kırık, periosttaki ve kemik içindeki osteoblastları en üst düzeyde uyarır. Keza, "*kemik zarı*" denilen, kemik yüzey dokusunda yer alan ve kemiğin, kök hücreleri olarak adlandırılan *osteoprogenitör* hücrelerden çok sayıda yeni osteoblastlar oluşur. Böylece kısa süre içinde, kemiğin iki kırık ucu arasında, büyük bir osteoblastik doku kütlesi, yeni organik kemik matriksi ve kısa bir süre sonra da kalsiyum tuzlarının depolanması görülür. Buna *kallus* adı verilmektedir.

Birçok kemik cerrahı, kırığın iyileşmesini hızlandırmak için, kemik stresi olayından yararlanır. Özel mekanik sabitleme aygıtları kullanılarak, kırılan kemiğin parçaları ucuca getirilip, hastanın bu kemiği hemen kullanabilmesi sağlanır. Bu da, kuşkusuz kırılan kemiğin karşı uçlarında stres yaratarak, osteoblastik aktiviteyi artırır ve iyileşme sürecini kısaltır.

D Vitamini

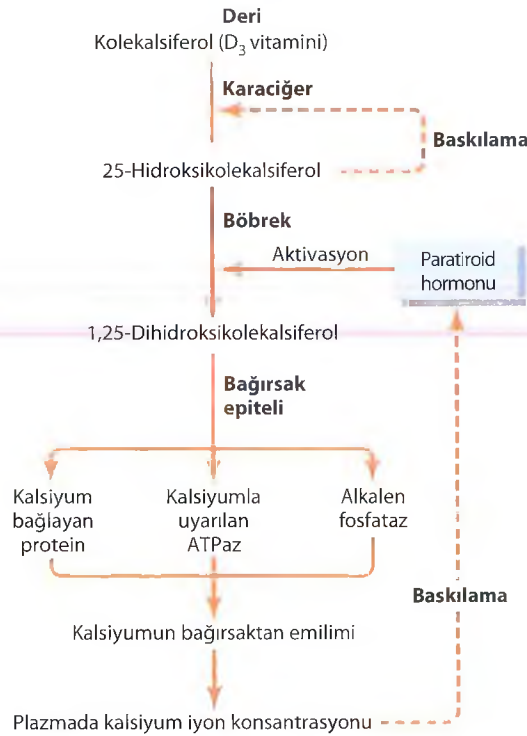
D vitamini bağırsak kanalından kalsiyum emilimini artıran güçlü bir etkiye sahiptir. Daha sonra tartışılacağı gibi, D vitamininin aynı zamanda hem kemik depolaması hem de kemik rezorpsiyonu üzerinde önemli etkileri vardır. Ancak D vitamini kendi başına bu etkileri yapabilen aktif bir madde değildir. Önce karaciğer ve böbreklerde birbirini izleyen reaksiyonlarla, D vitamininin aktif ürünü olan *1,25-dihidroksikolekalsiferol'e* [$1,25 (OH)_2D_3$ de denir] dönüşmesi gerekir. Şekil 79-7'de, bu maddenin D vitamininden yapım aşamaları görülmektedir. Şimdi bu aşamaları inceleyelim:

Kolekalsiferol (Vitamin D_3) Deride Yapılır.

Sterollerden türeyen birkaç bileşik D vitamini ailesini oluşturur. Hepsi de az çok aynı işlevi yürüten bu bileşiklerin en önemlisi vitamin D_3 , *kolekalsiferol*dür. Kolekalsiferol büyük ölçüde derideki *7-dehidrokolesterolden*, güneşin ultraviyole ışınlarının etkisi sonucu oluşmaktadır. Böylece, yeterli şekilde güneşe maruz kalma D vitamini yetersizliğini önler. Besinlerle alınan D vitamini bileşikler, işlevi etkilemeyen bir ya da daha fazla atom değişikliği dışında, kolekalsiferolün aynıdır.

Kolekalsiferol Karaciğerde 25-Hidroksikolekalsiferole Dönüşür.

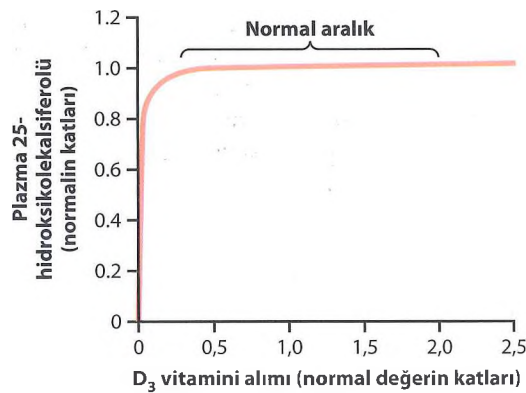
Kolekalsiferolün uyarılmasında ilk basamak 25-hidroksikolekalsiferole dönüşümüdür; bu basamak karaciğerde gerçekleşir. Bu süreç aynı zamanda kendi kendini sınırlamaktadır; çünkü 25-hidroksikolekal-



Şekil 79-7 D₃ vitamininin 1,25-dihidroksikolekalsiferol oluşturmak üzere uyarılması ve plazma kalsiyum konsantrasyonunun kontrolünde D vitamininin rolü.

siferol, dönüşüm reaksiyonlarına geribildirim ve baskılayıcı etki yapmaktadır.

Bu geribildirim etkisi iki nedenle çok önemlidir: İlk olarak, Şekil 79-8'de gösterilen etkisiyle, geribildirim mekanizması, plazma 25-hidroksikolekalsiferol konsantrasyonunu çok duyarlı bir şekilde düzenler. D₃ vitamini alımının birçok kat değişebilmesine karşın, 25-hidroksikolekalsiferolün, ortalama normal değerin ancak yüzde birkaçı kadar değiştiğine dikkat ediniz. Bu yüksek derecedeki geribildirim, besinlerde çok fazla miktarda D vitamini bulunsun bile, aşırı etkilerin ortaya çıkmasını önler.



Şekil 79-8 D₃ vitamininin alımındaki artışın, plazmadaki 25-hidroksikolekalsiferol konsantrasyonuna etkisi. Şekilde D vitamini alımındaki çok büyük değişikliklerin sonuçta oluşan uyarılmış D vitamini miktarı üzerine etkisinin çok küçük olduğu görülmektedir.

İkinci olarak, D₃ vitamini, 25-hidroksikolekalsiferole bu şekildeki kontrollü dönüşümünden sonra vücutta ancak birkaç hafta kalabilirken, dönüşüme uğramamış şekilde karaciğerde aylarca depo edilebilir.

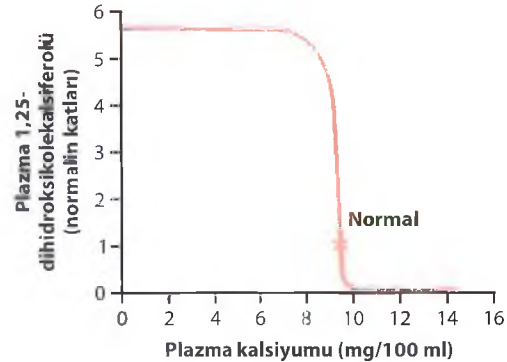
1,25-Dihidroksikolekalsiferolün Böbreklerde Yapımı ve Paratiroid Hormonu Tarafından Kontrolü.

Şekil 79-7 aynı zamanda 25-hidroksikolekalsiferolün böbreklerin proksimal tübüllerinde 1,25-dihidroksikolekalsiferole dönüşüm mekanizmasını da göstermektedir. Bu madde D vitamininin en aktif şeklidir. Şekil 79-7'de görülen ilk ürünler D vitamininin binde birden daha az etkisine sahiptir. Bu nedenle, böbreklerin yokluğunda, D vitamini etkisinin büyük bir bölümünü kaybeder.

Şekil 79-7'de, 25-hidroksikolekalsiferolün 1,25-dihidroksikolekalsiferole dönüşümü için paratiroid hormonunun gerekli olduğuna da dikkat ediniz. Bu hormon bulunmazsa 1,25-dihidroksikolekalsiferol hiç ya da hemen hemen hiç oluşmaz. Bu nedenle, paratiroid hormonu, D vitamininin vücuttaki işlevsel etkileri bakımından çok güçlü bir rol oynamaktadır.

Kalsiyum İyon Konsantrasyonu 1,25-Dihidroksikolekalsiferol Yapımını Kontrol Eder.

Şekil 79-9'da görüldüğü gibi, plazma 1,25-dihidroksikolekalsiferol konsantrasyonu plazma kalsiyum konsantrasyonu ile ters orantılı olarak kontrol edilir. Bunun iki nedeni vardır. İlk olarak, kalsiyum iyonunun kendisi 25-hidroksikolekalsiferolün 1,25-dihidroksikolekalsiferole dönüşümünü engelleyen zayıf bir etkiye sahiptir. İkinci ve hatta daha önemli olarak, bölümde daha sonra görüleceği gibi, plazmada kalsiyum iyon konsantrasyonu 9-10 mg/100 ml'nin üzerine yükseldiği zaman paratiroid hormonunun salgı hızı önemli ölçüde baskılanır. Kalsiyum iyon konsantrasyonu bu değerlerin altında olduğu zaman paratiroid hormonu, böbreklerde 25-hidroksikolekalsiferolün, 1,25-dihidroksikolekalsiferole dönüşümünü sağlar. Kalsiyum konsantrasyonunun yükseldiği durumlarda, paratiroid hormonunun



Şekil 79-9 Plazma kalsiyum konsantrasyonunun plazma 1,25-dihidroksikolekalsiferol konsantrasyonuna etkisi. Şekilde kalsiyum konsantrasyonunun hafifçe normalin altına düşmesinin, D vitamini oluşumunu belirgin şekilde artırdığı ve buna bağlı olarak da kalsiyumun ince bağırsaktan emiliminin büyük ölçüde arttığı görülmektedir.

baskılanması sonucu 25-hidroksikolekalsiferol, neredeyse hiç D vitamini etkisi olmayan başka bir maddeye, 24, 25-dihidroksikolekalsiferole dönüşür.

Bu nedenle, plazma kalsiyumu yüksek olduğunda, 1,25-dihidroksikolekalsiferol oluşumu büyük çapta baskılanır. Bu madde bulunmadığı zaman da kalsiyumun bağırsak kanalından, kemikten ve böbrek tübüllerinden emilimi azalır. Böylece kalsiyum iyon konsantrasyonu normal düzeye iner.

D Vitamininin Etkileri

D vitamininin aktif şekli olan 1,25-dihidroksikolekalsiferol ince bağırsaklar, böbrekler ve kemikler üzerine çeşitli etkiler göstererek kalsiyum ve fosfat iyonlarının hücre dışı sıvıya emilimini artırır ve bu maddelerin geribildirim kontrolüne katkıda bulunur.

D vitamini reseptörleri vücutta birçok hücrede bulunur ve başlıca hedef hücrelerin çekirdeklerinde yer alır. Steroidler ve tiroid hormonu reseptörleri gibi D vitamini reseptörlerinin de hormon bağlayıcı ve DNA bağlayıcı bölgeleri vardır. D vitamini reseptörü bir başka hücre içi reseptör olan *retinoid-X reseptörü* ile bir kompleks oluşturur. Bu kompleks DNA'ya bağlanarak genellikle transkripsiyon olayını aktive eder. Ancak bazı durumlarda D vitamininin transkripsiyonu baskıladığı görülür. Her ne kadar D vitamini reseptörü birçok kolekalsiferol formunu bağlarsa da, 1,25-dihidroksikolekalsiferol'e ilgisi 25-hidroksikolekalsiferolden 1000 kat daha fazladır. Bu durum 1,25-dihidroksikolekalsiferolün görece biyolojik güçlülüğünü açıklar.

D Vitamininin Bağırsaktan Kalsiyum Emilimini Artıran "Hormon" Benzeri Etkisi. 1,25-Dihidroksikolekalsiferolün kendisi bir "hormon" gibi etki göstererek kalsiyumun bağırsaktan emilimini artırır. Bu etkiyi başlıca, bağırsak epitel hücrelerindeki, *kalbindin* denilen *kalsiyum-bağlayıcı protein*'in, 2 günlük bir süre sonunda sentezini artırmak yoluyla yapar. Bu protein, kalsiyumu hücrelerin fırçası kenarından sitoplazmaya taşır. Daha sonra kalsiyum, kolaylaştırılmış difüzyonla hücrelerin bazolateral zarından geçer. Kalsiyumun emilim hızı, kalsiyum-bağlayan proteinin miktarıyla doğru orantılıdır. Ayrıca, 1,25-dihidroksikolekalsiferol vücuttan uzaklaştıktan sonra, protein daha haftalarca hücrede kalarak kalsiyum emilimini uzun bir süre etkiler.

1,25-dihidroksikolekalsiferolün kalsiyum emiliminde rol oynayan diğer etkileri de, (1) epitel hücrelerinin fırçası kenarında, kalsiyumla uyarılan ATPaz yapımını sağlaması ve (2) epitel hücrelerinde alkalen fosfat yapımını sağlamasıdır. Bu etkilerin ayrıntıları tam olarak açık değildir.

D Vitaminini Bağırsaklardan Fosfat Emilimini Uyarır. Fosfat bağırsaklardan çok kolay bir şekilde absorbe olmakla birlikte, fosfatın bağırsak epitelinden geçişi D vitamini ile hızlandırılmaktadır. Bu olayın 1,25-dihidroksikolekalsiferolün doğrudan etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir, ancak sekonder olarak hormonun kalsiyum absorpsiyonu

üzerine olan etkilerine de bağlı olabilir. Kalsiyum daha sonra, fosfat için bir taşıyıcı görevi yapar.

D Vitaminini Böbreklerden Kalsiyumun ve Fosfatın Atılmasını Azaltır. D Vitaminini ayrıca böbrek tübüllerinde kalsiyum ve fosfat iyonlarının emilimini artırarak bu maddelerin idrarla atılmalarını azaltır. Ancak, bu zayıf bir etkidir ve olasılıkla bu maddelerin hücre dışı sıvıdaki konsantrasyonlarının kontrolünde çok önemli bir role sahip değildir.

D Vitamininin Kemiklere Etkisi ve Paratiroid Hormon Aktivitesi ile İlişkisi. D Vitaminini hem kemik yıkımı hem de kemik depolaması üzerinde önemli etkilere sahiptir. *Aşırı miktarda D vitamini uygulanması, kemiklerin yıkımına yol açar.* D vitamini eksikliğinde, paratiroid hormonunun kemik absorpsiyonu üzerine etkisi (ileride tartışılacak) büyük ölçüde azalır veya engellenir. D vitamininin bu etkisinin mekanizması bilinmemektedir, ancak 1,25-dihidroksikolekalsiferolün hücre zarlarından kalsiyum taşınmasını artırıcı etkisine bağlı olduğuna inanılmaktadır.

Düşük miktarlardaki D vitamini kemik kalsifikasyonunu sağlar. Bu etkinin mekanizmalarından birisi, D vitamininin kalsiyum ve fosfatın ince bağırsaklardan emilimini artırmasıdır. Ancak, böyle bir artış olmadığı durumlarda bile kemik mineralizasyonunu artırmaktadır. Burada, yine mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Büyük olasılıkla 1,25-dihidroksikolekalsiferolün kalsiyumun hücre zarlarından taşınmasını sağlamasına bağlıdır. Ancak, bu durumda taşınma osteoblastik veya osteositik hücre zarlarında ters yönde olmaktadır.

Paratiroid Hormonu

Paratiroid hormonu, kalsiyumun ve fosfatın bağırsaklardan geri emilimini, böbreklerden atılmalarını ve hücre dışı sıvı ile kemikler arasındaki değişimlerini düzenleyerek bu iyonların hücre dışı sıvıdaki düzeylerini kontrol eden güçlü bir hormondur. Paratiroid bezi aktivitesinin artması kemikten kalsiyum tuzlarının hızla emilimine yol açarak hücre dışı sıvıda *hiperkalsemi* oluşturur. Bunun aksine, paratiroid bezlerinin hipofonksiyonu ise *hipokalsemiye* ve sıklıkla tetaniye neden olur.

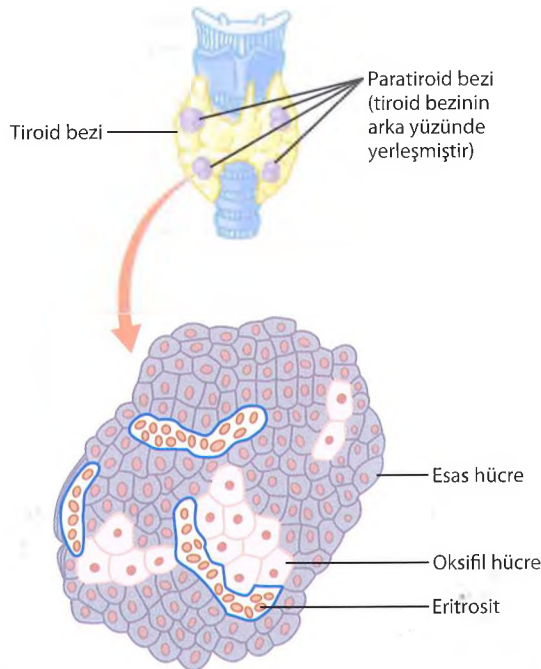
Paratiroid Bezlerin Fizyolojik Anatomisi. İnsanda normal olarak dört adet paratiroid bezi bulunmaktadır. Bunlar tiroid bezinin hemen arkasında yer alır-tiroid bezinin her iki tarafta üst ve alt kutuplarında birer tane olacak şekilde yerleşmişlerdir. Her bir bez yaklaşık 6 mm uzunluğunda, 3 mm genişliğinde ve 2 mm kalınlığındadır. Makroskopik görünüşleri koyu kahverengi yağa benzer. Bu nedenle, tiroid ameliyatları sırasında paratiroid bezleri lokalize etmek güçtür, Çünkü çoğu kez tıpkı tiroid bezinin

bir lobülü gibi görünürler. Bu bezlerin önemi bilinmeden önce, tam ya da tama yakın tiroidektomi sırasında sıklıkla paratiroidler de çıkarılmaktaydı.

Paratiroid bezlerinin yarısının çıkarılması önemli fizyolojik anormalliklere yol açmaz. Bununla birlikte, dört bezden üçünün çıkarılması, genellikle geçici bir hipoparatiroidizme yol açar. Ancak, paratiroid bezlerinden geride kalan küçük bir doku parçası hipertrofiye olarak tüm bezlerin işlevini üstlenebilir.

Şekil 79-10'da görüldüğü gibi, erişkin paratiroid bezleri başlıca *esas hücreler* ve *oksifil hücreleri* içerir. Oksifil hücreler genç insanlarda ve hayvanların birçoğunda bulunmamaktadır. Paratiroid hormonunun çoğu esas hücreler tarafından salgılanır. Oksifil hücrelerin işlevi kesin olarak bilinmemektedir. Bunların hormon salgılamayan esas hücrelerin boşalmış ya da değişikliğe uğramış şekilleri olduklarına inanılmaktadır.

Paratiroid Hormonunun Kimyası. PTH saf şekilde elde edilmiştir. Hormon önce 110 amino asit zincirinden oluşan bir polipeptit olan preprohormon halinde ribozomlarda sentez edilir. Preprohormon endoplazmik retikulum ve Golgi aygıtında önce 90 amino asitlik prohormona, sonra 84 amino asitlik hormona parçalanır ve daha sonra hücrenin sitoplazmasında salgı granülleri halinde paketlenir. Hormon son şekliyle yaklaşık 9500 molekül ağırlığındadır. Paratiroid bezlerden molekülün N terminal ucuna yakın 34 amino asitlik daha küçük bileşikler de izole edilmiştir; bunlar da tüm paratiroid



Şekil 79-10 Dört paratiroid bezi tiroid bezinin hemen arkasında yer alır. Paratiroid hormonunun (PTH) neredeyse tamamı esas hücreler tarafından sentez edilir ve salgılanır. Oksifil hücrelerin işlevi belirsizdir; fakat bunlar değişime uğramış veya artık PTH salgılayamayacak şekilde içleri boşalmış esas hücreler olabilirler.

hormon aktivitesine sahiptirler. Böbrekler 84 amino asitlik büyük molekülü hormonu dakikalar içerisinde uzaklaştırabilirken, bu küçük molekülü bileşikler saatler içerisinde bile uzaklaştıramamaktadır. Bu nedenle, hormon aktivitesinin büyük bir bölümünden bu küçük moleküller sorumludur.

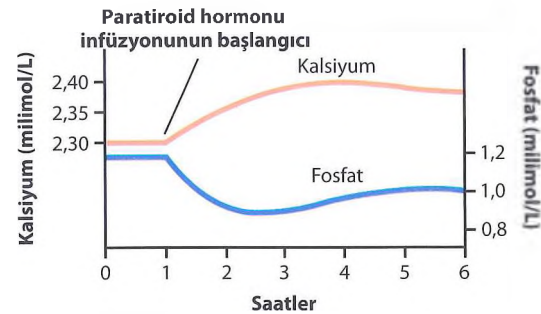
Paratiroid Hormonunun Hücre dışı Sıvıdaki Kalsiyum ve Fosfat Konsantrasyonuna Etkisi

Şekil 79-11'de bir hayvana ani olarak paratiroid hormonu infüzyonuna başlanarak, birkaç saat devam edilmesi durumunda, hormonun kandaki kalsiyum ve fosfat konsantrasyonuna etkisi görülmektedir. Infüzyonun başlamasıyla, kalsiyum iyon konsantrasyonunun artarak yaklaşık dördüncü saatte platoya ulaştığına dikkat ediniz. Öte yandan, fosfat konsantrasyonu çok daha hızlı azalarak, bir veya iki saat içinde düşük bir değere ulaşmaktadır. Kalsiyum konsantrasyonunun artması başlıca iki etkiye bağlıdır: (1) Paratiroid hormonunun kemikten kalsiyum ve fosfat emilimine yol açması ve (2) paratiroid hormonunun hızlı etkisiyle böbreklerden kalsiyum atılmasının azalması. Fosfat konsantrasyonunun azalması ise paratiroid hormonunun böbreklerden fosfat atılmasını artıran etkisine dayanır ve bu etki kemikteki fosfat emiliminin artışından daha baskındır.

Paratiroid Hormonu Kalsiyumun ve Fosfatın Kemikten Emilimini Artırır

Paratiroid hormonunun kemikten kalsiyum ve fosfat emilimine neden olan iki ayrı etkisi vardır. Bunlardan ilki, dakikalar içinde ortaya çıkar ve birkaç saat boyunca giderek artar. Bu dönem mevcut kemik hücrelerinin (başlıca osteositler) kalsiyum ve fosfat emilimini artırmalarına bağlıdır. İkinci dönem ise, daha yavaş olan ve tam gelişmesi için günler, hatta haftalar gerektiren dönemdir. Bu dönemde osteoklastların çoğalması söz konusudur. Bunu kemikten kalsiyum fosfat tuzlarının emiliminden çok, kemiğin osteoklastik rezorpsiyonunda artış izlemektedir.

Kalsiyum ve Fosfat Emiliminin Hızlı Dönemi Osteoliz. Büyük miktarda paratiroid hormonu enjekte edildiğinde, yeni kemik hücreleri gelişmeden çok daha önce, birkaç dakika içinde kandaki kalsiyum konsant-



Şekil 79-11 Orta hızda paratiroid hormonu infüzyonunun ilk beş saati sırasında kalsiyum ve fosfat konsantrasyonlarındaki değişikliklerin yaklaşık düzeyleri.

rasyonu yükselir. Histolojik ve fizyolojik araştırmalar PTH'nın kemikte iki bölgeden (1) kemikte osteositlere yakın kemik matriksinden ve (2) kemik yüzeyindeki osteoblastlara yakın bölgelerden kemik tuzlarını uzaklaştırdığını göstermektedir.

Ancak hem osteoblast hem de osteositler osteoblastik özellikleriyle normal olarak kemik depolaması ve kalsifikasyonu ile ilgili görev yaparlar. Bu nedenle, bu iki hücrenin kemik tuzlarının emilimine yol açabileceklerini düşünmek zordur. Bununla birlikte, yakın zamanlarda yapılan araştırmalar, osteoblast ve osteositlerin, osteoklastlara komşu küçük yüzey alanları dışında bütün kemik yüzeyine yayılan, birbirine bağlı bir hücre sistemi oluşturduğunu göstermiştir (Bk. Şekil 79-5) Ayrıca, bütün kemik yapıda osteositten osteosite uzun ince çıkıntılar uzanmakta ve bu çıkıntılar yüzeydeki osteosit ve osteoblastları birleştirmektedir. Bu yaygın sisteme *osteositik zar sistemi* adı verilir. Bu sistemin, kemiği hücre dışı sıvıdan ayıran bir zar görevi yaptığı sanılmaktadır.

Osteositik zarla kemik arasında bulunan az miktardaki sıvıya *kemik sıvısı* denir. Deneyler, osteositik zarın, kalsiyum iyonlarını kemik sıvısından hücre dışı sıvıya pompalayarak bu sıvıdaki kalsiyum iyon konsantrasyonunun, hücre dışı sıvıdaki ancak üçte biri değerinde kalmasını sağladığını göstermektedir. Osteositik pompa aşırı aktif olduğu zaman, kemik sıvısında kalsiyum konsantrasyonu daha da düşük bir düzeye indiğinden kalsiyum fosfat tuzları kemikten absorbe olur. *Osteoliz* adı verilen bu olay kemiğin fibröz ve jel matriksi absorbe olmadan meydana gelir. Pompa inaktif olduğu zaman, kemik sıvısında kalsiyum konsantrasyonu çok yükselerek kalsiyum fosfat tuzları yeniden kemik matriksinde depolanır.

Acaba, bu tabloda paratiroid hormonunun yeri neresidir? Öncelikle osteoblast ve osteositlerin hücre zarlarında paratiroid hormonun bağlanabileceği reseptörler vardır. PTH kalsiyum pompasını kuvvetli biçimde aktive ederek, kalsiyum fosfatı hücrelerin yakınında bulunan amorf kemik kristallerinden uzaklaştırır. Paratiroid hormonunun, osteositik zarın kemik sıvısı tarafından kalsiyum geçirgenliğini artırarak, bu pompayı uyardığı sanılmaktadır. Böylece, kemik sıvısından hücre zarlarına kalsiyumun difüzyonu sağlanır. Daha sonra kalsiyum hücre zarlarının öbür yüzüne pompalanarak hücre dışı sıvıya verilir.

Kemik Emiliminin Yavaş Dönemi ve Kalsiyum Fosfatın Serbestlenmesi-Osteoklastların Uyarılması. Paratiroid hormonunun çok daha iyi bilinen ve açık kanıtları olan etkisi osteoklastları uyarıcı yeteneğidir. Osteoklastların hücre zarlarında paratiroid hormon için reseptör proteinler bulunmaz. Ancak aktive olmuş osteosit ve osteoblastlar, ikinci bir "sinyali" osteoklastlara gönderirler. Yukarıda da tartışıldığı gibi, ana ikincil sinyal, *osteoprotegerin Ligandı*dır; bu, preosteoklast hücreleri üzerindeki reseptörleri aktive ederek olgun osteoklastlara dönüştürür; böylece haftalar ya da aylar süren dönemler boyunca kemiğin yıkım görevini yapmalarını sağlar.

Osteoklastik sistemin aktivasyonu iki aşamada gerçekleşir: (1) Mevcut osteoklastların hızla aktivasyonu ve (2) yeni osteoklastların oluşumu. Genellikle paratiroid hor-

monunun birkaç gün aşırı salgılanması ile osteoklastik sistem aktive olarak iyice gelişir; ancak bu kuvvetli PTH uyarısı altında büyüme genellikle aylarca devam eder.

Aşırı PTH salgısından birkaç ay sonra osteoklastik kemik yıkımı kemiklerin zayıflamasına yol açarak, sekonder osteoblast aktivasyonuna, böylece zayıflamış durumun düzeltilmesine neden olur. Dolayısıyla, geç etki ile genellikle hem osteoklastik hem de osteoblastik aktivite artar. Ancak daha da ileri dönemde, paratiroid hormonunun sürekli aşırı salgılanması durumunda, kemik absorpsiyonu depolamasından daha fazladır.

Kemikte, hücre dışı sıvısının içerdiği toplam kalsiyum miktarına göre çok daha fazla (yaklaşık 1000 kat) kalsiyum bulunmaktadır; böylece paratiroid hormonu vücut sıvılarındaki kalsiyum konsantrasyonunu çok artırdığı zaman bile, bunun kemiklerde ani bir değişikliğe neden olması beklenmez. Ancak paratiroid hormonunun aylarca ya da yıllarca alınması ya da fazla salgılanması, sonuçta tüm kemiklerde aşırı absorpsiyon sonucu, çok çekirdekli osteoklastlarla dolu geniş boşlukların oluşumuna yol açar.

Paratiroid Hormonu Böbrekten Kalsiyum Atılmasını Azaltır, Fosfat Atılmasını Artırır

Paratiroid hormonunun vücuda dışarıdan verilmesi, idrarla derhal hızlı bir şekilde fosfat atılmasına yol açar. Bu etki, fosfat iyonlarının proksimal tübüllerde geri emiliminin azalmasına bağlıdır.

Paratiroid hormon, fosfatın geri emilmesini azaltırken, aynı zamanda, kalsiyumun geri emilimini artırır. Ayrıca, fosfat iyonlarına benzer şekilde, sodyum, potasyum ve amino asit iyonlarının geri emilmesini azaltırken, magnezyum ve hidrojen iyonlarının geri emilim hızını da artırır. Artmış kalsiyum emilimi temel olarak *distal tübüllerin son kısımları, toplayıcı tübüller* ve toplayıcı kanalların ilk bölümlerinde ve olasılıkla daha az olarak da çıkan Henle kolunda yer almaktadır.

Paratiroid hormonunun, böbreklerde kalsiyum geri emilimini artıran etkisi olmasaydı, kalsiyumun sürekli olarak idrarla kaybedilmesi, sonunda hücre dışı sıvıların ve kemiğin bu mineralden yoksun kalmasına neden olurdu.

Paratiroid Hormonunun Kalsiyumun ve Fosfatın Bağırsaklardan Emilimini Artırıcı Etkisi

Burada, paratiroid hormonunun, kalsiyumun ve fosfatın her ikisinin de bağırsaktan emilmesini çok artırdığını hatırlatalım. Bölümde daha önce açıklandığı gibi, paratiroid hormonu bu görevi D vitamininden 1,25-dihidroksi-kolekalsiferol yapımını artırarak yürütmektedir.

Paratiroidin Etkilerinde Aracı Olarak Siklik AMP'nin Rolü. Paratiroid hormonunun hedef organlarındaki etkisinin büyük bir bölümü siklik AMP *ikinci haberci* mekanizması aracılığı ile ortaya çıkar. Paratiroid hormonu verildikten birkaç dakika sonra, osteosit, osteoklast ve diğer hedef hücrelerde siklik AMP kon-

santrasyonu artar. Bu siklik AMP, osteoklastlardan kemik yapan enzim ve asitlerin salgılanması, böbreklerde 1,25-dihidroksikolekalsiferol oluşumu gibi etkilere sorumlu olabilir. Bununla birlikte, PTH'nın olasılıkla ikinci haberci mekanizmasından bağımsız doğrudan etkileri bulunmaktadır.

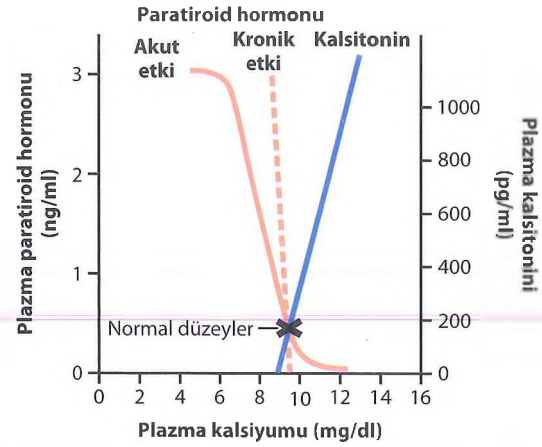
Paratiroid Salgısının Kalsiyum İyon Konsantrasyonu ile Kontrolü

Hücre dışı sıvının kalsiyum konsantrasyonundaki çok hafif bir azalma bile, birkaç dakika içinde paratiroid bezlerinde salgı hızını artırır ve kalsiyum konsantrasyonundaki azalma devam ederse, bezler bazen beş kat ya da daha fazla hipertrofiye uğrar. Örneğin, *raşitizmde* kalsiyum düzeyi genellikle hafifçe azaldığı halde, paratiroid bezler önemli ölçüde genişler. *Hamilelik* sırasında da annenin hücre dışı sıvısında kalsiyum azalması güçlükle ölçülebilecek derecede az olsa bile, bezler çok büyür; *emzirme* sırasında da kalsiyum süt yapımında kullanıldığı için bezler yine büyümektedir.

Öte yandan, kalsiyum iyon konsantrasyonunu artıran herhangi bir durumda, paratiroid bezleri küçülür ve aktiviteleri azalır. Bu koşullar arasında, (1) diyetle fazla miktarda kalsiyum bulunması, (2) diyetle D vitamininin artması ve (3) PTH dışındaki faktörlerle (örneğin; kullanılmayan kemiklerdeki kemik absorpsiyonu gibi) ortaya çıkan kemik absorpsiyonu sayılabilir.

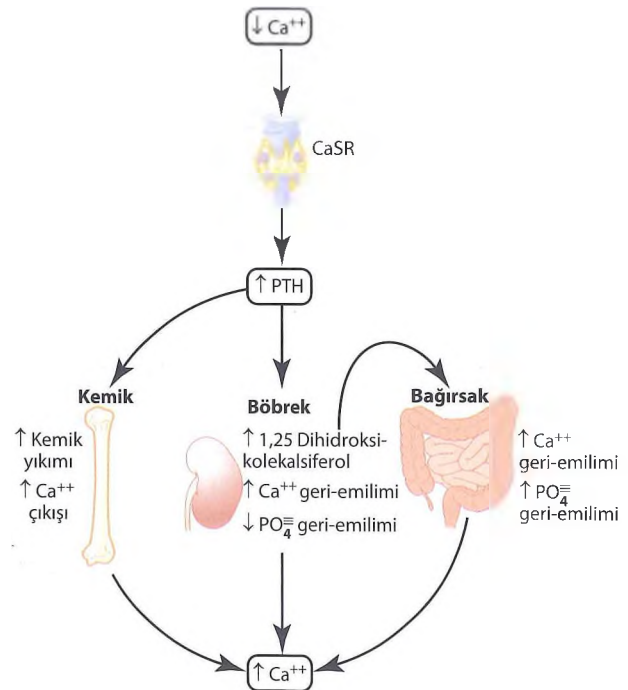
Hücre dışı sıvıdaki kalsiyum iyon konsantrasyonundaki değişiklikler paratiroid hücrelerin zarlarındaki *kalsiyuma-duyarlı reseptör* (CaSR) tarafından algılanır. CaSR G proteinle eşleşen reseptördür ve kalsiyum iyonlarıyla uyarılınca, fosfolipaz C aktive olur ve hücre içinde inozitol 1,4,5-trifosfat ile diaçilgliserol oluşumu artar. Bu hücre içi depolardan kalsiyum salgılanmasını uyarır ki bu da PTH salgılanmasını azaltır. Tersine hücre dışı sıvıda kalsiyum iyon konsantrasyonu azalırsa, bu yollar inhibe olur ve PTH salgılanması uyarılır.

Şekil 79-12, plazma kalsiyum konsantrasyonu ile plazma paratiroid hormonu konsantrasyonu arasındaki yaklaşık ilişkiyi nicel olarak göstermektedir. Kırmızı kesiksiz çizgi ile belirtilen eğri, kalsiyum konsantrasyonu birkaç saatlik süreyle değiştiğinde ortaya çıkan akut etkiyi göstermektedir. Eğride görüldüğü gibi, kalsiyum konsantrasyonunun normalden hafifçe azalması bile, plazma PTH'sını iki ya da üç kat artırmaktadır. Öte yandan, kesikli kırmızı çizgi ile belirtilen eğride görüldüğü gibi, kalsiyum iyon konsantrasyonunun haftalar süresince değişmesiyle ortaya çıkan kronik etkide, bezlerin fazlaca hipertrofiye uğraması için yeterli bir süre vardır. Böylece plazma kalsiyum konsantrasyonunda % 0,1 mg gibi küçük bir düşme bile PTH salgısını iki katına çıkarabilmektedir. Bu, vücudun plazma kalsiyum konsantrasyonunu uzun süreli kontrol eden çok güçlü geribildirim sistemin temelini oluşturmaktadır.



Şekil 79-12 Plazma kalsiyum konsantrasyonunun, plazma paratiroid hormonu ve kalsitonin konsantrasyonları üzerine yaklaşık etkisi. Özellikle kalsiyum konsantrasyonundaki çok küçük kronik değişikliklerin paratiroid hormonu konsantrasyonunu yüzde 100 gibi yüksek oranda değiştirebildiğine dikkat ediniz.

Paratiroid Hormonunun Etkilerinin Özeti. Şekil 79-13 hücre dışı sıvıda kalsiyum iyon konsantrasyonu azaldığında artan PTH salgısının etkilerini özetlemektedir: 1) PTH kemik yıkımını uyararak hücre dışı sıvıya kalsiyum serbestlenmesini sağlamakta, 2) PTH böbrek tübüllerinden kalsiyumun geri emilimini artırırken fosfatın geri emilimini azaltmakta, böylece kalsiyumun atılmasını azaltırken fosfatın atılmasını artırmaktadır. 3) PTH, 25-hidroksi kolekalsiferolün 1,25-dihidroksi kolekalsife-



Şekil 79-13 Hücre dışı sıvıda kalsiyum iyon konsantrasyonu azaldığında, paratiroid hormonun (PTH) kemik, böbrekler ve bağırsaklar üzerine etkilerinin özeti. CaSR, kalsiyuma-duyarlı reseptör.

role dönüşümünü sağlayarak da kalsiyumun bağırsaklardan emilimini artırmaktadır. Bu etkiler birlikte hücre dışı sıvıdaki kalsiyum konsantrasyonunun sıkı bir şekilde düzenlenmesini sağlamaktadır.

Kalsitonin

Kalsitonin tiroid bezinden salgılanan ve plazma kalsiyum konsantrasyonunu *düşüren*, peptit yapısında bir hormondur. Etkileri paratiroid hormonunun etkilerine ters yöndedir. Ancak kalsiyum iyon konsantrasyonunun kontrolünde PTH'ya göre etkileri nicel olarak daha azdır.

Hormon tiroid bezindeki foliküller arasında bulunan *parafoliküler hücreler* ya da *C hücreleri* adı verilen hücreler tarafından sentezlenir ve salgılanır. Bu hücreler insanda tiroid bezinin ancak %0,1 kadarını oluştururlar ve balıklar, kurbağalar, kuşlar ve sürüngenler gibi aşağı sınıf hayvanlarda *ultimobrakiyal bezlerin* kalıntılarıdır. Kalsitonin 32 amino asitten oluşan yaklaşık 3400 molekül ağırlığında bir peptittir.

Plazmadaki Kalsiyum Konsantrasyonunda Artma Kalsitonin Salgılanmasını Uyarır. Kalsitonin salgılanmasının primer uyarısı plazmadaki kalsiyum konsantrasyonunda artmadır. Bu etki, PTH'nın tamamen tersidir; çünkü PTH kalsiyum konsantrasyonunda azalma ile uyarılır.

Genç hayvanlarda, daha az oranda da yaşlı hayvanlarda ve insanlarda plazmadaki kalsiyum konsantrasyonunda yüzde 10 kadar bir artış bile kalsitonin salgılanmasında 2 veya daha fazla kat ani bir artışa yol açar. Bu durum, Şekil 79-12'de mavi çizgi ile gösterilmiştir. Bu da plazmadaki kalsiyum iyonu konsantrasyonunun kontrolünde ikinci bir geribildirim kontrol mekanizmasını oluşturur. Ancak bu mekanizma kısmen daha zayıftır ve PTH sistemine zıt olarak çalışır.

Kalsitonin Plazmanın Kalsiyum Konsantrasyonunu Azaltır. Bazı genç hayvanlarda, kalsitonin enjeksiyonundan sonra birkaç dakika içinde plazmada kalsiyum konsantrasyonu hızla azalır. Bu etkisini en az iki yolla gerçekleştirir:

1. İlk hızlı etkisi kemiklerde, osteoklastların emilim etkisini ve olasılıkla osteositik zarın osteolitik etkisini azaltmaktır. Böylece kalsiyum tuzlarının hızla değişebilen havuzunda dengeyi kalsiyumun depolanması yönünde değiştirir. Bu etki özellikle genç hayvanlarda çok önemlidir; çünkü bunlarda absorbe edilen ya da depolanan kalsiyumun değişimi çok hızlıdır.
2. Kalsitoninin ikinci ve daha uzun etkisi, yeni osteoklast oluşumunu azaltmaktır. Ayrıca, kemiğin osteoklastik yıkımı, sekonder olarak osteoblastik aktiviteyi uyardığı için, osteoklastların azalmasını osteoblastların da azalması izlemektedir. Bu nedenle, uzun bir süre sonunda

osteoklastik aktiviteyle birlikte osteoblastik aktivite de azalmaktadır. Böylece, uzun dönemde düşününce plazmanın kalsiyum iyon konsantrasyonu üzerinde önemli bir etki ortaya çıkmamaktadır. Yani, plazmanın kalsiyum konsantrasyonuna etkisi en fazla birkaç saatte, birkaç gün süren geçici bir etkidir.

Kalsitonin aynı zamanda kalsiyumun böbrek tübüllerinde ve bağırsak kanalında tutulması üzerine de hafif derecede etkilidir. Buralardaki etkileri de yine PTH'nın etkilerine zıttır; ancak, kalsitoninin bu etkisi o kadar küçüktür ki çoğu kez hiç dikkate alınmaz.

Erişkinde Plazmadaki Kalsiyum Konsantrasyonu Üzerine Kalsitoninin Etkisi Zayıftır. Bunun iki nedeni vardır. İlk olarak, kalsitonin etkisiyle plazmanın kalsiyum iyon konsantrasyonunda bir düşmenin başlaması ile birkaç saat içinde PTH salgısı güçlü bir şekilde uyarılır ve böylece kalsitonin etkisi bastırılmış olur. Tiroid bezi çıkarıldığında ve kalsitonin salgılanmadığı durumda, kandaki kalsiyum konsantrasyonunda uzun sürede büyük bir değişiklik gözlenmez ve bu da yine PTH sisteminin kontroldeki baskın rolünü gösterir.

İkinci olarak, erişkinde, günlük kalsiyumun günlük emilim ve depolanma hızları çok yavaştır. Hatta, kalsitoninin etkisiyle emilim hızı yavaşlarsa bile, plazmadaki kalsiyum konsantrasyonuna etkisi yine de azdır. Öte yandan, çocuklarda kemiğin yeniden şekillenmesi çok daha hızlı olduğu için, kalsitoninin etkisi daha belirgindir. Çocuklarda kalsiyumun emilimi ve depolanması tüm hücre dışı sıvıdaki toplam kalsiyumun beş-on katı olmak üzere günde 5 gr ya da daha fazla olabilir. Ayrıca, Paget hastalığı gibi osteoklastik aktivitenin çok arttığı bazı kemik hastalıklarında kalsitonin, kalsiyumun emilimini azaltan çok güçlü bir etki gösterir.

Kalsiyum İyon Konsantrasyonunun Kontrolünün Özeti

Vücut sıvılarına alınan ya da bu sıvılardan kaybedilen kalsiyum miktarı saatte en fazla 0,3 gr kadardır. Örneğin, diyare vakalarında her gün bağırsak sıvılarına salgılanan çok miktarda kalsiyum bağırsak kanalına geçer ve dışkıyla atılarak kaybedilir.

Bunun aksine, fazla miktarda kalsiyum alımından sonra, özellikle D vitamini aktivitesi de yüksekse, kişi saatte 0,3 gr kadar kalsiyumu emebilir. Bu miktar, tüm hücre dışı sıvılardaki yaklaşık 1 g kadar kalsiyuma yakındır. Hücre dışı sıvıya 0,3 gr kalsiyum eklenmesi ya da çıkarılması ciddi bir hiperkalsemi ya da hipokalsemi yaratacaktır. Bu durumun ortaya çıkmasını engelleyen, paratiroid ve kalsitonin hormonlarının geribildirim sistemlerinden önce harekete geçen bir ilk savunma mekanizması bulunmaktadır.

Kemiklerde Değişebilen Kalsiyumun Tampon İşlevi-İlk Savunma Hattı. Bölümde daha önce tartışılan, kemiklerdeki değişebilen kalsiyum tuzları, başlıca CaHPO_4 veya bazı benzeri amorf kalsiyum fosfat bileşikleridir ve kemiğe gevşek olarak bağlı olup, hücre dışı sıvıdaki kalsiyum ve fosfat iyonlarıyla dönüşebilir denge içindedirler.

Değişime hazır olan bu tuzların miktarı, kemikteki toplam kalsiyum tuzlarının % 0,5-1'i kadar, yani toplam olarak 5-10 gr kalsiyum kadardır. Bu değişebilen tuzların depolanması ve erimesi kolay olduğu için, hücre dışı sıvıdaki kalsiyum ve fosfat iyonlarının normalin üzerine çıkması, değişebilen tuzların derhal depolanmasına yol açar. Aksine, bu iyonların konsantrasyonu düştüğü zaman değişebilen tuz derhal emilir. Bu reaksiyon o kadar hızlı gelişir ki, kalsiyum konsantrasyonu yüksek olan kanın, kemikten bir kez geçişinde, kalsiyumun fazlası hemen tümüyle alınır. Bu hızlı etki amorf kemik kristallerinin son derece küçük olmalarından ve kemik sıvısına maruz kalan yüzey alanlarının toplam 4047 m² ya da daha fazla olmasından kaynaklanır.

Ayrıca, dakikada tüm kan akımının yüzde 5 kadarı kemiklerden geçer; bu her dakika tüm hücre dışı sıvının yaklaşık %1'inin kemiklerden geçtiği anlamına gelir. Böylece hücre dışı sıvıda görülen bir kalsiyum fazlalığı, kemiklerin tampon işlevi yoluyla yaklaşık 70 dakikada yarı yarıya azaltılır.

Kemiklerin tamponlama işlevine ek olarak vücuttaki birçok dokuların *mitokondrileri*, özellikle karaciğerde ve bağırsaktakiler, bir miktar değişebilen kalsiyum içerdiklerinden hücre dışı sıvıda kalsiyum iyon konsantrasyonunun sabit kalmasına yardımcı ek bir tampon sistem oluştururlar.

Kalsiyum İyon Konsantrasyonunun Hormon Aracılı Kontrolü-İkinci Savunma Hattı. Kemiklerdeki değişebilen kalsiyum mekanizması, hücre dışı kalsiyumunu "tamponlarken", aynı zamanda, PTH ve kalsitonin hormon sistemleri de çalışmaya başlar. Kalsiyum iyon konsantrasyonu akut olarak yükseldiği zaman 3-5 dakika içinde PTH salgı hızı azalır. Bu durumda daha önce açıklandığı gibi, çeşitli mekanizmalarla kalsiyum iyon konsantrasyonu tekrar normale döner.

PTH azalırken aynı zamanda kalsitonin artmaktadır. Genç hayvanlarda, belki çocuklarda da (erişkinlerde de az miktarda), kalsitonin kemiklerde ve belki başka dokularda da hızla kalsiyum depolanmasına yol açar. Bu nedenle, çok genç hayvanlarda aşırı kalsitonin, yükselmiş olan kalsiyum iyon konsantrasyonunu, değişebilen kalsiyumun tamponlama etkisinden çok daha hızlı bir şekilde normale döndürür.

Uzun süre devam eden aşırı kalsiyum fazlalığı ya da uzun süreli kalsiyum yetersizliği durumunda, plazmadaki kalsiyum iyon konsantrasyonunun düzenlenmesinde, sadece PTH mekanizması önemli gibi gözükmemektedir. Diyetle yeteri kadar kalsiyum alınmasını engelleyen koşullar uzun zaman devam ederse, PTH kalsiyumun kemik-

lerden emilimini uyarak plazmadaki kalsiyum iyon konsantrasyonunun bir yıl ya da daha uzun bir süre normal düzeyde tutulmasını sağlar. Ancak sonunda kemiklerin kalsiyumu da tükenecektir. Böylece, kemikler PTH tarafından kullanılabilen geniş bir kalsiyum deposu oluştururlar. Bu depo kalsiyumu bitirir veya aksine kalsiyumla ileri derecede doygun hale gelirse, hücre dışı kalsiyum iyon konsantrasyonunun kontrolü hemen tamamen PTH ve D vitamininin kalsiyumun bağırsaklardan absorpsiyonuna ve idrarla atılmasına etkisi yoluyla gerçekleşir.

Paratiroid Hormonunun Fizyopatolojisi, D Vitamini ve Kemik Hastalıkları

Hipoparatiroidizm

Paratiroid bezleri yeterli miktarda paratiroid hormonu salgılamadığı zaman, kemikteki değişebilen kalsiyumun osteositik geriemişimi azalır ve kemiğin osteoklastları hemen tümüyle inaktif duruma gelirler. Sonunda, kemikten kalsiyumun geriemişimi o kadar azalır ki, vücut sıvılarında kalsiyum düzeyi de düşer. Ancak kemikten kalsiyumun ve fosfatın emilimi olmadığı için, kemikler genellikle dayanıklılıklarını kaybetmezler.

Paratiroid bezleri birdenbire çıkarılırsa, 2-3 gün içinde kandaki kalsiyum düzeyi normal değeri olan 9,4 mg/dl'den 6-7 mg/dl'ye düşer ve kanın fosfat konsantrasyonu iki katına çıkar. Kalsiyum konsantrasyonu bu derece azaldığında, genellikle tetani belirtileri ortaya çıkar. Vücut kasları arasında özellikle larinks kasları tetanik spazma duyarlıdır ve bu kasların spazmı solunumu engeller. Gerekli tedavi uygulanmazsa bu durum ölüme yol açar.

Hipoparatiroidizmin PTH ve D Vitamini ile Tedavisi. Hipoparatiroidizmi tedavi etmek için PTH seyrek olarak kullanılır. Çünkü, hormon pahalı olduğu gibi, etkisi en fazla birkaç saat sürmekte ve vücudun hormona karşı antikor üretme eğilimi nedeniyle, vücuttaki etkisi giderek azalmaktadır. Hipoparatiroidizmin PTH ile tedavisi bugün için çok seyrek başvurulan bir yöntemdir.

Hastaların çoğunda, günde 100.000 ünite gibi yüksek dozda D vitamini ile birlikte 1-2 gr. kalsiyum uygulanması kalsiyum konsantrasyonunu normal sınırlar içinde tutar. Bazı durumlarda aktif olmayan D vitamini vermek yerine 1,25-dihidroksikolekalsiferol kullanmak gerekebilir. Ancak, D vitamininden daha güçlü ve çabuk etkili olan bu maddenin de bazı sakıncaları vardır. D vitamininin aktif şekli olan bu maddenin aşırı aktivitesini engellemek bazen çok zor olabilir.

Primer Hiperparatiroidizm

Primer hiperparatiroidizmde paratiroid bezindeki bir bozukluk uygunsuz, aşırı miktarda PTH salgılanmasına yol açmaktadır. Nedeni genellikle paratiroid bezlerinden birinde yer alan bir tümördür. Bu tümörler erkeklerden ve çocuklardan çok daha sıklıkla kadınlarda görülür. Belki de kadınlarda gebelik ve emzirme ya da başka nedenlerle paratiroid bezler uyarılmakta ve tümörün gelişmesine uygun bir durum oluşmaktadır.

Hiperparatiroidizmde kemiklerde osteoklastik aktivite ileri derecede artmıştır. Bu durum hücre dışı sıvıdaki kalsi-

yum konsantrasyonunu yükseltirken, her zaman olmamakla beraber, fosfatın böbreklerden atılmasını da artırarak, fosfat iyonlarının konsantrasyonunu düşürür.

Hiperparatiroidizmde Kemik Hastalığı. Hafif hiperparatiroidizm vakalarında, kemiğin artan osteoklastik yıkımını karşılayacak kadar hızlı bir kemik depolaması olduğu halde, ağır hiperparatiroidizmde osteoklastik absorpsiyon, osteoblastik depolamayı çok aştığı için kemik tümüyle yıkıma yani fagositoza uğrayabilir. Gerçekten, hiperparatiroidili hastalar çoğu kez bir kemik kırığı nedeniyle doktora başvururlar. Kemiklerin radyografik incelenmesinde, yaygın dekalsifikasyon, bazen delinmiş gibi geniş kistik alanlar görülür. Bu kistik alanlar dev hücre osteoklast "tümörleri" denilen osteoklastlarla dolu bulunur. Özellikle kistlerin bulunduğu yerlerde, çok hafif travmalara bağlı çok sayıda kırıklar oluşabilir. Hiperparatiroidizme bağlı kistik kemik hastalığına *osteitis fibroza kistika* adı verilir.

Yaşlı kemiklerin osteoklastik aktivite ile absorbe edilmesi yanında, yeni kemik oluşumu için osteoblastik aktivite de çok artar. Bölümde daha önce açıklandığı gibi, osteoblastlar aktive olduğu zaman, çok miktarda *alkalen fosfataz* salgırlar. Bu nedenle, hiperparatiroidizmde önemli bir tanı bulgusu da plazmada alkalin fosfataz düzeyinde artıştır.

Hiperparatiroidizmde Hiperkalseminin Etkisi. Hiperparatiroidizm zaman zaman, plazmada kalsiyumunun 12-15 mg/dl veya nadiren daha da yüksek bir düzeye çıkmasına neden olur. Bu aşırı düzeyde kalsiyum, ayrıntıları daha önce belirtildiği gibi, merkezi ve periferik sinir sisteminde depresyon, kabızlık, karın ağrısı, kaslarda zayıflık, peptik ülser, iştah kaybı, diastolde kalbin gevşemesinin azalması gibi etkilere yol açar.

Paratiroid Zehirlenmesi ve Metastatik Kalsifikasyon. Çok seyrek de olsa, aşırı miktarda PTH salgılanması, vücut sıvılarında kalsiyum düzeyinin hızla artmasına neden olur. Hatta hücre dışı sıvıda fosfat konsantrasyonu da genellikle görüldüğü gibi düşeceği yerde, belirgin olarak yükselir. Çünkü böbrekler fosfatı, kemikten absorbe olduğu hızda vücuttan atamazlar. Böylece, vücut sıvılarındaki kalsiyum ve fosfat, aşırı doymuş duruma gelir. Kalsiyum fosfat (CaHPO_4) kristalleri akciğer alveollerinde, böbrek tübüllerinde, tiroid bezinde, mide mukozasının asit salgılayan bölümünde ve tüm vücutta arterlerin çeperlerinde çökmeye başlar. Bu yaygın *metastatik* kalsiyum fosfat çökmesi, birkaç gün içinde ortaya çıkabilir.

Genellikle, paratiroid zehirlenmesinin ortaya çıkması için kandaki kalsiyum düzeyinin 17 mg/dl'nin üzerine çıkması gerekir. Ancak bu artış beraberinde fosfat artışı ile birlikte bir kez ortaya çıktığında birkaç gün içinde ölümle sonuçlanabilir.

Hiperparatiroidizmde Böbrek Taşı Oluşumu. Hafif hiperparatiroidili hastaların çoğunda kemik hastalığı belirtilerinin ve kalsiyum düzeyinin artmasına bağlı bozuklukların oldukça seyrek görülmesine karşın, bu hastalar böbrek taşı oluşumuna aşırı yatkın olurlar. Bunun nedeni, hiperparatiroidizmde bağırsaktan absorbe edilen ya da kemikten mobilize olan kalsiyumun ve fosfatın böbrekler tarafından atılması sırasında idrardaki konsantrasyonlarının çok artmasıdır. Sonuçta, kalsiyum fosfat kristalleri böbreklerde çökmeye başlar ve böylece kalsiyum fosfat taşları oluşur. Aynı zamanda idrarda normal oksalat düzeyi ile birlikte yüksek

düzeyde kalsiyumun bulunması, kalsiyum oksalat taşlarının da oluşmasına yol açar.

Böbrek taşlarının çoğunun alkali ortamda eriyebilirlikleri az olduğu için, taş oluşumu asit idrardan daha çok alkali idrarda ortaya çıkar. Bu nedenle, böbrek taşlarının tedavisinde sıklıkla asit içeren diyet ya da asit içeren ilaçlar kullanılır.

Sekonder Hiperparatiroidizm

Sekonder hiperparatiroidizmde, PTH artışı paratiroid bezindeki primer bir bozukluk yerine *hipokalsemi*'nin kompensasyonu sonucu ortaya çıkar. Bu durum hiperkalsemi ile ilişkili olan primer hiperparatiroidizmin zıttıdır.

Sekonder hiperparatiroidizm D vitamini eksikliği veya D vitamininin aktif şekli olan 1,25-dihidroksikolekalsiferolün yeterli bir miktarda oluşumunu sağlayamayan kronik böbrek hastalığı durumlarında ortaya çıkabilir. Sonraki bölümde daha detaylı olarak tartışılacağı gibi D vitamini eksikliği *osteomalaziye* (kemik mineralizasyonunun yetersizliği) yol açar ve yüksek PTH düzeyleri kemiklerin absorpsiyonuna neden olur.

Raşitizm-D Vitamini Eksikliği

Raşitizm, başlıca çocuklarda görülür. Hücre dışı sıvıda kalsiyum ya da fosfat yetersizliği sonucu ve genellikle D vitamini eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkar. Eğer çocuk uygun şekilde güneş ışınlarına maruz bırakılırsa, deride bulunan 7-dehidrokolesterol, morötesi ışınlarla aktive olarak D_3 vitaminini oluşturur. D_3 vitamini de, bölümde daha önce belirtildiği gibi ince bağırsaklardan kalsiyum ve fosfat emilimini sağlayarak raşitizmi önler.

Bütün kış güneş görmeyen çocuklar, eğer destekleyici bir diyet tedavisi uygulanmıyorsa, yeteri kadar D vitamini alamazlar. Raşitizm, genellikle bahar aylarında ortaya çıkar; çünkü bir önceki yaz mevsiminde karaciğerde depo edilen D vitamini kış aylarında kullanılmaktadır. Ayrıca, kemiklerden kalsiyum ve fosfat emilimi D vitamini yetersizliğinin ilk aylarında raşitizmin klinik belirtilerinin ortaya çıkmasını önler.

Raşitik Hastada Plazmada Kalsiyum ve Fosfat Konsantrasyonları Azalır. Genel olarak, raşitizmde plazmada kalsiyum düzeyi hafifçe, fosfat düzeyi ise ileri derecede azalmıştır. Çünkü kalsiyum düzeyi azalmaya başladığında paratiroid bezleri kemikten kalsiyum emilimi ile kalsiyumun azalmasını önler. Öte yandan, fosfat azalmasını önleyen iyi bir düzenleme mekanizması bulunmamaktadır. Paratiroid aktivitesinin artması, gerçekte, idrarla fosfat atılmasını da artırmaktadır.

Raşitizm Kemikleri Zayıflatır. Uzun süreli raşitizmde PTH'nın kompensasyon olarak aşırı miktarda artması, kemikte osteoklastik yıkımı artırarak, kemiklerin giderek zayıf düşmesine neden olur ve kemiğe bir fiziksel stres yükleyerek osteoblastik aktiviteyi de hızlandırır. Osteoblastlar çok miktarda osteoid biriktirdiklerinden bu doku kalsifiye olmaz. Sonuçta, rezorpsiyona uğrayan eski kemiğin yerini giderek yeni oluşan, kalsifikasyona uğramamış çok zayıf osteoid alır.

Raşitizmde Tetani. Tetani, raşitizmin erken döneminde hemen hemen hiç görülmez. Çünkü paratiroid bezleri sürekli olarak osteoklastik absorpsiyonu uyarak hücre dışı sıvının kalsiyum düzeyinin hemen hemen normal düzeyde kalmasını sağlamaktadır. Bununla birlikte, kemik kalsiyumu tüken-

diği zaman, kalsiyum düzeyi hızla düşer. Kandaki kalsiyum düzeyi 7 mg/dl'nin altına indiği zaman, tetani belirtileri gelişir ve intravenöz kalsiyum verilerek tetani derhal iyileştirilmezse, çocuk solunum sistemindeki tetanik spazm sonucu kaybedilir.

Raşitizmin Tedavisi. Raşitizmin tedavisi, diyetle yeterli miktarda kalsiyum ve fosfat bulunmasına ve yüksek doz D vitamini uygulanmasına dayanır. Eğer D vitamini verilmezse, bağırsaktan kalsiyum ve fosfat emilimi çok az olur.

Osteomalazi- "Erişkin Raşitizmi" Erişkinlerde *diyete bağlı* D vitamini ya da kalsiyum yetersizliği oldukça seyrek. Çünkü çocuklardaki gibi kemik büyümesi için çok miktarda kalsiyum gerekmez. Bununla birlikte, bazen, *steatore* (yağların emilememesi) sonucu ağır D vitamini ve kalsiyum yetersizliği görülür. D vitamini yağda eriyen bir vitamin olduğu için steatorede emilemez; öteki yağlar gibi kalsiyumla birlikte erimeyen sabunları oluşturur ve böylece hem D vitamini hem de kalsiyum dışkıyla atılır. Bu koşullarda, kalsiyum ve fosfat absorpsiyonu yetersizliğine bağlı olarak erişkin raşitizmi gelişir. Tetani oluşacak kadar ağır bir devreye girmemekle beraber, ciddi kemik bozuklukları sıkır.

Böbrek Hastalığına Bağlı Osteomalazi ve Raşitizm. "Renal raşitizm" denilen tipteki osteomalazi uzun süren böbrek hasarından kaynaklanır. Bunun nedeni, hasarlanan böbreklerin, D vitamininin aktif şekli olan 1,25-dihidroksikolekalsiferolü oluşturmamasıdır. Böbrekleri tümüyle çıkarılan ya da haraplandığı için hemodiyalizle tedavi edilen hastalarda renal raşitizm çok ciddi bir problem olarak karşımıza çıkar.

Raşitizm ve osteomalaziye götüren başka bir böbrek hastalığı da, böbrek tübüllerinde konjenital olarak fosfatların geri emiliminin azaldığı *konjenital hipofosfatemidir*. *D vitaminine-dirençli raşitizm* adı verilen bu tip raşitizm, kalsiyum ve D vitamini yerine, fosfat bileşikleriyle tedavi edilir.

Osteoporoz-Kemik Matriksinin Azalması

Osteoporoz, erişkinlerde ve özellikle ileri yaşlarda en yaygın görülen kemik hastalığıdır. Kemik kalsifikasyonunun zayıf olmasından ziyade organik kemik matriksinin azalmasıyla karakterize olan osteoporoz, osteomalazi ve raşitizmden farklı bir hastalıktır. Osteoporozda genellikle kemikte osteoblastik aktivite normalden daha az olduğu için osteoid depolama hızı da azalmıştır. Fakat bazen kemiğin azalması, hiperparatiroidizmde olduğu gibi, osteoklastik aktivitenin aşırı artmasına bağlıdır.

Osteoporozun en sık görülen nedenleri: (1) Aktivite yokluğuna bağlı olarak, *kemikler üzerinde fiziksel stres bulunmaması*; (2) *kötü beslenmeye* bağlı yeterli protein matriksin oluşamaması; (3) osteoblastlar tarafından osteoid oluşumu için gerekli olduğu gibi, tüm hücrelerden, hücrelerarası maddelerin salgılanması için gerekli olan *C vitamininin bulunmaması*; (4) osteoklastları uyarıcı etkiye sahip *östrojen hormonunun menopozdan sonra salgılanmaması*; (5) *ileri yaşlarda* büyüme hormonu ve diğer büyüme faktörlerinin önemli miktarda azalması ile birlikte, birçok protein anabolik işlevlerin zayıflaması, böylece kemik matriksinin de yeterli şekilde depolanamaması ve (6) *Cushing hastalığı*, çünkü bu hastalıkta aşırı glukokortikoid salgısı, bütün vücutta protein depolanmasını azaltarak, protein katabolizmasını artırdığı gibi, osteoblastik aktiviteyi azaltan özel bir etki de gösterir. Böylece protein metabolizması yetersizliği bulunan pek çok hastalık osteoporozu neden olabilir.

Dişlerin Fizyolojisi

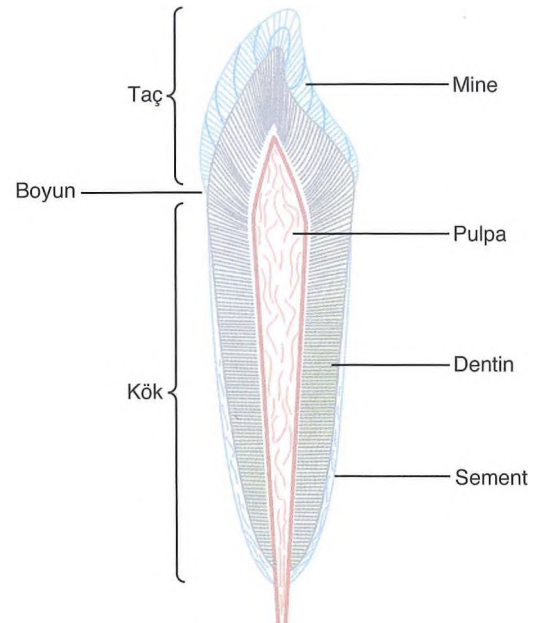
Dişler, yenilen besinleri keser, öğütür ve karıştırırlar. Bu görevleri yapmak için çeneler çok güçlü kaslara sahiptir. Bu sayede, ön dişler arasında 25-45 kg, azı dişleri arasında 75-90 kg'lık bir kapanma gücü oluşur. Ayrıca, üst ve alt dişlerdeki girinti ve çıkıntılar birbirine uyacak şekilde üstüste gelirler. Bu uyuma *oklüzyon* denir. Kapanma sayesinde küçük besin parçaları bile diş yüzeyleri arasında tutularak öğütülür.

Dişlerin Farklı Bölümlerinin İşlevleri

Şekil 79-14, bir dişin uzunlamasına kesitini göstermektedir. Burada dişin başlıca, *mine*, *dentin*, *sement* ve *pulpa* bölümleri görülmektedir. Diş, ayrıca dişetinden ağıza doğru uzayan *taç* ve çenenin kemik çukuruna gömülü *kök* kısımlarına ayrılabilir. Taç ile kök arasında dişin, dişetiyle çevrili bölgesine de *boyun* adı verilir.

Mine. Dişin dış yüzü, diş çıkmadan önce, *ameloblast* denilen özel epitel hücreleri tarafından oluşan bir mine tabakasıyla kaplıdır. Diş çıktıktan sonra artık mine oluşmaz. Mine, geniş ve yoğun hidroksiapatit kristalleri ile karbonat, magnezyum, sodyum, potasyum ve öteki iyonların ince ve güçlü ancak hemen hemen hiç erimeyen bir örgü içine absorbe olduğu, fiziksel karakterleri (kimyasal değil) saçın keratinine benzer bir yapı gösterir.

Tuzların kristal yapısı, mineyi son derece güçlü ve dentinden çok daha dayanıklı yapar. Ayrıca, özel protein lifçiklerinden yapılmış bir ağ, mine kütlesinin yüzde 1 kadarını



Şekil 79-14 Dişin işlevsel bölümleri.

oluşturmakla beraber, mineyi asit, enzim ve öteki yakıcı ajanlara karşı çok dayanıklı yapmaktadır. Çünkü bu özel protein, bilinen proteinler arasında en çözünmez ve dirençli olanıdır.

Dentin. Dişin ana gövdesi, güçlü bir kemik yapıya sahip olan dentindir. Dentin, ilke olarak, kemikteki benzeyen, fakat ondan daha yoğun olan hidroksiapatit kristallerinden oluşur. Bunlar güçlü bir kollajen lif ağı içine gömülüdür. Başka bir deyimle, dentinin ana yapısı kemikle aynıdır. Önemli fark, histolojik yapılarındadır. Çünkü dentinde osteoblast, osteosit, osteoklast veya kan damarları veya sinirler için boşluklar bulunmaz. Bunun yerine, pulpanın iç yüzeyinin çevresinde bulunan *odontoblast* adı verilen hücre tabakasından depolama ve beslenme sağlanır.

Dentinde bulunan kalsiyum tuzları dişi sıkıştırıcı güçlere karşı son derece dirençli yaparken, kollajen lifler de dişin katı cisimlere çarpmasıyla ortaya çıkan gerilme güçlerine karşı dayanıklı kılar.

Sement. Diş çukurunu kaplayan *periodontal zar* tarafından salgılanan kemiksi bir maddedir. Çene kemiğinden birçok kollajen lifler doğrudan periodontal zardan geçerek, sement içine girmektedir. Bu kollajen lifler ve sement dişleri yerinde tutmaktadır. Dişler bir yük altında bırakılırsa sement tabakası kalınlaşarak daha dayanıklı olur. Ayrıca yaşla da sementin kalınlığı ve dayanıklılığı artarak, erişkinde ve ileri yaşlarda dişlerin daha düzgün bir şekilde çene kemiğine yerleşmesini sağlar.

Pulpa. Dişlerin pulpa boşluğu, sinir lifleri, kan damarı ve lenfatiklerle donatılmış bağ dokusundan oluşan pulpa ile doludur. Pulpa boşluğunun iç yüzünü örten odontoblastlar dişlerin oluşum yıllarında dentinin altında uzanır ve dentin geliştikçe pulpa boşluğunu küçültürler. Daha sonraki yıllarda dentinin gelişmesi tamamlanınca, pulpanın hacmi sabit kalır. Bununla beraber, odontoblastlar canlılıklarını sürdürürler ve dentini baştan başa geçen ince *dentin tüp* uzantılarını göndermeye devam ederler. Bunlar dentin ile kalsiyum, fosfat ve öteki minerallerin değişimini sağlama bakımından önemlidir.

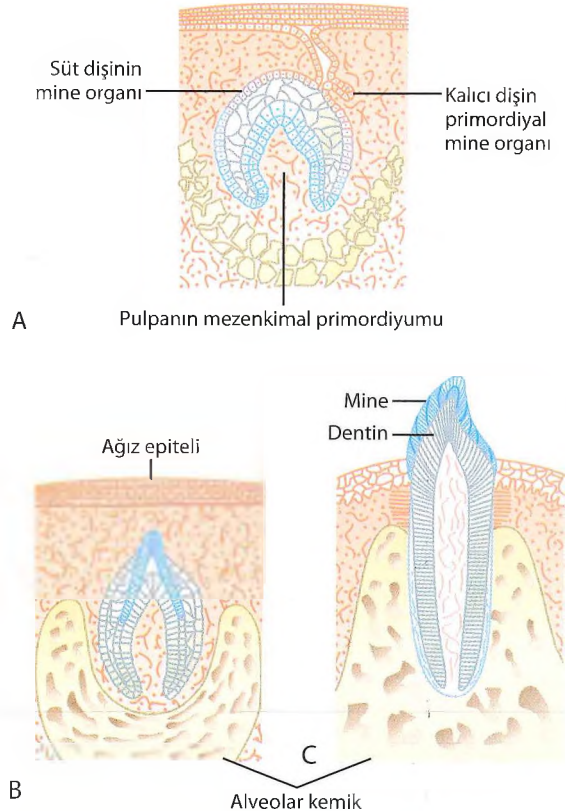
Dişlerin Çıkması

İnsan ve öteki memelilerin çoğunda yaşam boyu iki takım diş gelişimi görülür. İlk dişlere, süt dişleri ya da desidüal dişler adı verilir. Bunların sayısı insanda 20 tanedir. Bunlar, yedinci ay ile ikinci yaş arasında çıkarak, altıncı ila onüçüncü yaşlara kadar kalırlar. Her süt dişi düştükçe yerini kalıcı diş alır ve ayrıca çenenin arka tarafında 8-12 adet molar diş belirir. Böylece kalıcı dişlerin toplam sayısı, herkeste çıkmayan dört akıl dişinin bulunup bulunmamasına göre 28-32 tane olmaktadır.

Dişlerin Oluşumu. Şekil 79-15, dişlerin oluşumunu ve çıkışını göstermektedir. Şekil 79-15A'da ağız epitelinin *dental lamina* içine çöküşü görülmektedir. Daha sonra, bunu, dişi oluşturan organın gelişmesi izlemektedir. Epitel hücreleri, çöküntünün yukarı bölümlerinde dişin dışındaki mineyi oluşturacak olan ameloblastları oluştururlar. Çöküntünün aşağı bölgesindeki epitel hücreleri ise yukarıya doğru pulpa boşluğunu şekillendirir ve aynı zamanda dentini salgılayan odontoblastlara dönüşürler. Böylece, Şekil 79-15B'de görüldüğü gibi, dişin dış yüzünde mine ve iç tarafında dentin gelişerek dişler oluşmaya başlar.

Dişin Çıkması. İlk çocukluk döneminde dişler çene kemiğinden ağız epiteline doğru kabarmaya başlar. Dişlerin "çıkmasının" nedenleri kesin olarak bilinmemektedir. Ancak bu olayı açıklamak için çeşitli teoriler ileri sürülmektedir. Bunlar arasında en çok benimsenen, dişi kökünün ve dişin altındaki kemiğin büyümesi ile dişin giderek ileri doğru itilmesini savunan teoridir.

Kalıcı Dişlerin Gelişmesi. Embriyonik yaşam sırasında, dental laminanın derinliklerinde, süt dişleri döküldükten sonra gerekli olacak her kalıcı diş için bir dişi oluşturan organ da oluşmaktadır. Bu dişi oluşturan organlar, yaşamın ilk 6-20 yılı içinde yavaş yavaş kalıcı dişlerin gelişmesini sağlar. Her kalıcı diş tam olarak oluşuktan sonra, süt dişlerinde olduğu gibi çene kemiğinden yukarıya doğru itilir. Kalıcı dişler ilerlerken süt dişlerinin



Şekil 79-15 A, Primordiyal diş organı. B, Gelişmekte olan diş. C, Çıkmakta olan diş.

köklerini aşındırarak, sonunda gevşeyip düşmelerine yol açarlar. Bundan sonra, kalıcı dişler çıkarak eskilerin yerini doldururlar.

Dişlerin Gelişimini Etkileyen Metabolik Faktörler. Dişlerin gelişme hızları ve çıkışları, hem tiroid hem de büyüme hormonları tarafından hızlandırılır. Dişler oluşurken tuzların depolanması da, çeşitli metabolik faktörlerden etkilenir. Bu faktörler arasında diyetle kalsiyumun ve fosfatın bulunması, D vitamininin varlığı ve PTH salgı hızı sayılabilir. Bütün bu faktörler normal olduğu zaman dentin ve mine de sağlıklı olur. Ancak bu faktörler yetersiz olduğu zaman, kalsifikasyon da bozulduğu için, dişler ömür boyu bozuk kalır.

Dişlerde Mineral Değişimi

Diş tuzları da, kemiğinki gibi başlıca hidroksiapatit ile karbonat ve çeşitli katyonların biraraya gelmesiyle oluşan sert, kristal bir maddeden oluşur. Keza, kemikteki gibi, sürekli yeni tuzlar depolanırken, eski tuzlar dişlerden rezorbe olmaktadır.

Depolanma ve rezorpsiyon başlıca dentin ve sementte olurken, minede ise çok az gerçekleşmektedir. Minede minerallerin değişimi pulpa boşluğundaki sıvı yerine, tükürükle gerçekleşir. Sementte minerallerin emilim ve depolanma hızı, çevresindeki çene kemiği ile yaklaşık aynıdır. Dentinde minerallerin emilim ve depolanma hızı ise, kemiğin ancak üçte biri kadardır. Sement, hemen hemen normal kemikle aynı özellikleri taşımakta ve kemik gibi bu dokuda da osteoblast ve osteoklastlar bulunmaktadır. Oysa, daha önce açıklandığı gibi, dentinde bu özellikler yoktur. Bu farklar, kuşkusuz, minerallerin değişim hızının farklı oluşunu da açıklamaktadır.

Özet olarak, dentin ve sementte sürekli olarak mineraller değişmekte ancak dentinde gerçekleşen bu olayın mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak, mine tabakasında mineral değişimi ileri derecede yavaştır; bu nedenle mineral içeriği tüm yaşam boyunca hemen hemen aynı kalır.

Diş Bozuklukları

En çok görülen diş bozuklukları *diş çürüğü* ve *kapanma bozuklukları*dır. Diş çürüğü dişlerin aşınması anlamına gelir. Kapanma bozuklukları ise alt ve üst dişlerin çıkıntılarının uygun şekilde üstüste gelmemesidir.

Diş Çürükleri ve Bakterilerin ve Yenilen Karbonhidratların Rolü. Diş çürüklerine, en yaygın *Streptococcus mutans* olan dişler üzerindeki bakterilerin neden olduğu kabul edilir. Çürüklerin gelişmesinde ilk önce bir *plak* birikmesi görülür. Plak, dişler üzerinde çöken tükürük ve besin artıklarından ibaret ince bir filmidir. Çok sayıda bakteri bu plak üzerine yerleşerek çürüklere yol açar. Bununla birlikte, bu bakterilerin akti-

vitesi büyük ölçüde besinlerdeki karbonhidratlara dayanır. Karbonhidrat varsa, bakterilerin metabolik sistemleri kuvvetle aktive olur ve çoğalırlar. Ayrıca, asitler, (özellikle laktik asit) ve proteolitik enzimler üretirler. Çürük oluşumunda başlıca etkenler asitlerdir; çünkü yüksek asit ortamında dişlerin kalsiyum tuzları yavaş yavaş erirler. Dişin tuzları absorbe olduktan sonra, kalan organik matriks proteolitik enzimler tarafından hızla sindirilir.

Mine, çürüklerin gelişimine karşı ilk bariyeri oluşturur. Mine tabakası, demineralizasyona dentinden çok daha dirençlidir; çünkü minenin kristalleri çok yoğun ve hacimleri dentin kristallerine göre yaklaşık 200 kat daha fazladır. Ancak çürük, mineyi delip dentine geçtikten sonra, dentin tuzları daha kolay eridiği için, çürük birkaç kat daha hızlı ilerler.

Çürüğe yol açan bakterilerin aktivitesi karbonhidratlara dayandığı için, karbonhidrat içeriği zengin diyetle beslenmenin çürüklerin genişlemesine yol açtığı düşünülmüştür. Bununla birlikte, besinlerle alınan karbonhidrat miktarı değil, ne kadar sıklıkla alındıkları önemlidir. Eğer karbonhidrat gün boyu şeker gibi küçük parçalar halinde alınırsa, bakteriler de gün boyu, öncelikli metabolik maddelerini bulmuş olacağı için, çürüğün gelişmesi çok artar.

Çürük Gelişimini Önlemede Florürün Etkisi. İçme sularında az miktarda florür bulunan çocukların diş minesini, florür içermeyen su içen çocuklara göre, çürüğe karşı çok daha fazla dayanıklıdır. Florür mineyi normalden daha sert yapmaz; ancak hidroksiapatit kristallerindeki hidroksil iyonlarının yerini alarak, mineyi daha zor eriyebilen duruma getirmektedir. Ayrıca, florür bakteriler için toksik de olabilir. Sonuç olarak, minede küçük bir çukur oluştuğu zaman, florür, kalsiyum fosfat depolanmasını sağlayarak minenin yüzeyinde "iyileşmeye" yardımcı olur. Florürün mineyi korumasında esas mekanizma ne olursa olsun, minede az miktarda florür depolanması dişleri, florür bulunmadığı koşullara göre çürüğe üç kat daha dirençli yapmaktadır.

Kapanma Bozuklukları. Genellikle kalıtsal bir bozukluk sonucu bir çenedeki dişlerin anormal bir biçimde büyümesinden kaynaklanır. Kapanma bozukluğunda dişler normal öğütme ve kesme işlemlerini uygun şekilde yapamazlar. Bazen kapanma bozukluğu alt çenenin, üst çeneye göre anormal yerleşiminden ileri gelir. Bu durumda mandibula eklemine rahatsız edici bir ağrı ya da dişlerde bozulma ortaya çıkar.

Ortodontistler kapanma bozukluğunu düzeltmek için sıklıkla, uygun bir destek yardımıyla dişlere uzun süreli basınç uygulamaktadır. Hafif basınç, dişin sıkışan tarafında alveoler çene kemiğinin absorpsiyonuna, dişlerin gerilen tarafında ise yeni kemik depolanmasına yol açar. Böylece, dişler yavaş yavaş uygulanan basınca göre yeni durumlarına yerleşirler.

Kaynaklar

- Berndt T, Kumar R: Novel mechanisms in the regulation of phosphorus homeostasis, *Physiology (Bethesda)* 24:17, 2009.
- Bilezikian JP, Silverberg SJ: Clinical practice. Asymptomatic primary hyperparathyroidism, *N Engl J Med* 350:1746, 2004.
- Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP: Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis, *N Engl J Med* 357:905, 2007.
- Chen RA, Goodman WG: Role of the calcium-sensing receptor in parathyroid gland physiology, *Am J Physiol Renal Physiol* 286:F1005, 2004.
- Compston JE: Sex steroids and bone, *Physiol Rev* 81:419, 2001.
- Delmas PD: Treatment of postmenopausal osteoporosis, *Lancet* 359:2018, 2002.
- Fraser WD: Hyperparathyroidism, *Lancet* 374:145, 2009.
- Goodman WG, Quarles LD: Development and progression of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: lessons from molecular genetics, *Kidney Int* 74:276, 2008.
- Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ: Calcium absorption across epithelia, *Physiol Rev* 85:373, 2005.
- Holick MF: Vitamin D deficiency, *N Engl J Med* 357:266, 2007.
- Hofer AM, Brown EM: Extracellular calcium sensing and signalling, *Nat Rev Mol Cell Biol* 4:530, 2003.
- Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF: Current understanding of the molecular actions of vitamin D, *Physiol Rev* 78:1193, 1998.
- Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ: Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease, *Endocr Rev* 29:155, 2008.
- Khosla S, Amin S, Orwoll E: Osteoporosis in men, *Endocr Rev* 29:441, 2008.
- Khosla S, Westendorf JJ, Oursler MJ: Building bone to reverse osteoporosis and repair fractures, *J Clin Invest* 118:421, 2008.
- Marx SJ: Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders, *N Engl J Med* 343:1863, 2000.
- Peng JB, Brown EM, Hediger MA: Apical entry channels in calcium-transporting epithelia, *News Physiol Sci* 18:158, 2003.
- Quarles LD: Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation, *J Clin Invest* 118:3820, 2008.
- Seeman E, Delmas PD: Bone quality—the material and structural basis of bone strength and fragility, *N Engl J Med* 354:2250, 2006.
- Shoback D: Clinical practice. Hypoparathyroidism, *N Engl J Med* 359:391, 2008.
- Silver J, Naveh-Many T: Phosphate and the parathyroid, *Kidney Int* 75:898, 2009.
- Silver J, Kilav R, Naveh-Many T: Mechanisms of secondary hyperparathyroidism, *Am J Physiol Renal Physiol* 283:F367, 2002.
- Smajilovic S, Tfelt-Hansen J: Novel role of the calcium-sensing receptor in blood pressure modulation, *Hypertension* 52:994, 2008.
- Tordoff MG: Calcium: taste, intake, and appetite, *Physiol Rev* 81:1567, 2001.
- Wharton B, Bishop N: Rickets, *Lancet* 362:1389, 2003.
- Zaidi M: Skeletal remodeling in health and disease, *Nat Med* 13:791, 2007.

Erkek Üreme İşlevleri ve Hormonlara Bağlı İşlevler (ve Pineal Bezin İşlevleri)



Erkek üreme işlevleri üç büyük alt gruba ayrılabilir: (1) sperm oluşumu anlamına gelen spermatojenez; (2) erkek cinsel davranışlarının gerçekleştirilmesi ve (3) çeşitli hormonlarla erkek

üreme işlevlerinin düzenlenmesidir. Bu üreme işlevleri, erkek cinsiyet hormonlarının yardımcı seks organları, hücre metabolizması, büyüme ve vücudun diğer işlevleri üzerindeki etkileri ile de ilişkilidir.

Erkek Cinsel Organlarının Fizyolojik Anatomisi

Şekil 80-1A erkek üreme sisteminin çeşitli bölümlerini, Şekil 80-1B ise testis ve epididimin daha ayrıntılı yapısını göstermektedir. Testis 900 adet kıvrılmış *seminifer tübül*den oluşmuştur, herbiri yarım metre uzunluktadır ve içlerinde spermier oluşur. Spermier daha sonra 6 metre uzunluğundaki bir başka kıvrılmış tüp olan *epididim*'e boşalır. Epididim *vas deferens* ile devam eder ve *vas deferens*'in bitiş ucu, *prostat bezine* girmeden hemen önce *vas deferens*'in *ampullası* bölümünde genişler.

Prostatın her iki tarafında yer alan iki *seminal vezikül*, ampullanın prostat girişine açılırlar ve hem ampulla hem de seminal vezikülün içeriği, prostat gövdesi boyunca seyreden bir ejakülatör kanala geçer ve sonra *internal üretraya* boşalır. Aynı zamanda *prostat kanalları* da prostat bezinden ejakülatör kanala, buradan da prostatik üretraya boşalılırlar.

Testislerden vücut dışına açılan zincirin son bölümü *üretra*'dır. Üretraya, kanal boyunca yerleşim gösteren çok sayıda küçük üretra bezlerinden mukus salgılanır. Ayrıca, üretranın başlangıç bölgesine çok yakın yerleşimi olan bilateral *bulboüretral bezler*'den (Cowper bezleri) de üretraya çok daha fazla miktarda mukus salgılanmaktadır.

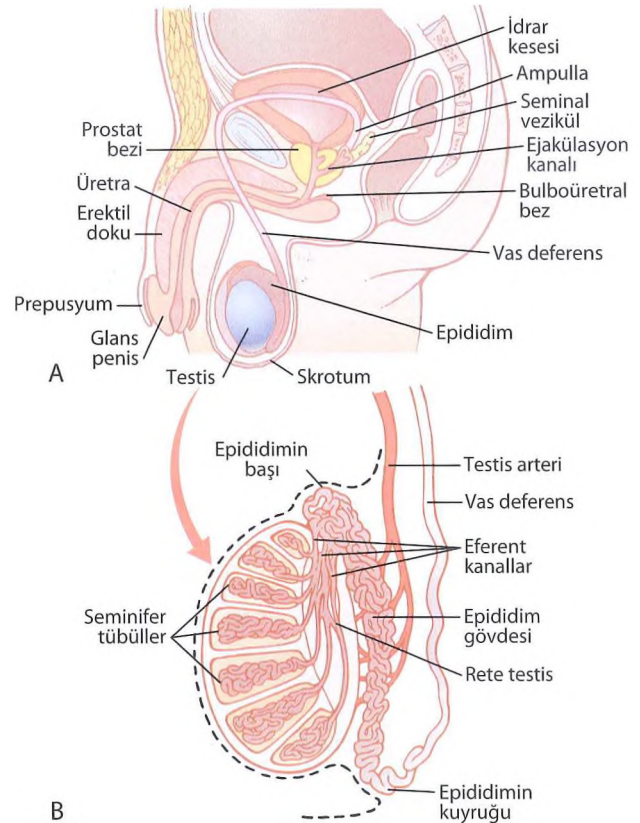
Spermatojenez

Embriyonun gelişimi sırasında, *primordiyal germ hücreleri* testise göç eder ve *seminifer tübülleri*'n iç yüzeylerinin iki ya da üç tabakasında bulunan *spermatogonyum*

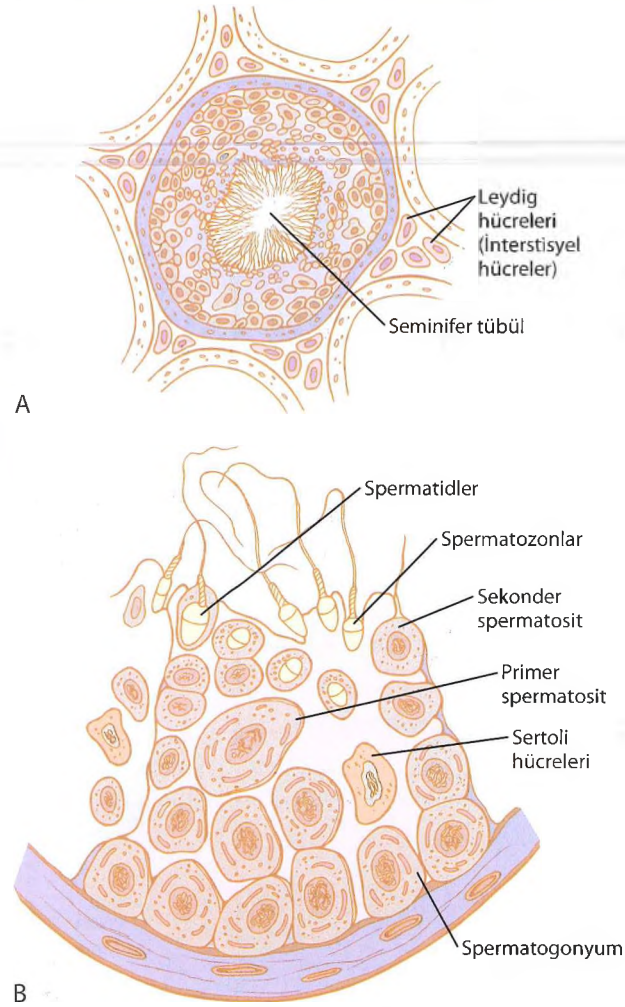
adı verilen olgunlaşmamış germ hücrelerine dönüşürler (Şekil 80-2A'da birinin enine kesiti gösterilmiştir.) Spermatogonyumlar puberteden başlayarak mitoz bölünmeye uğrar ve sürekli olarak proliferasyon gösterirler ve sperm oluşturmak için gerekli olan tüm basamaklardan geçerek farklılaşırlar (Şekil 80-2B).

Spermatojenez Basamakları

Spermatojenez, aktif seks yaşamı boyunca ön hipofiz gonadotropik hormonlarının uyarısı sonucunda, semini-



Şekil 80-1 A. Erkek üreme sistemi (Bloom V ve Fawcett DW'den değiştirilerek: Text book of Histology, 10 th Ed Philadelphia: WB Saunders, 1975.) B. Testisin iç yapısı ve epididim ile testis ilişkisi (Guyton AC'den yeniden çizim: Anatomy and Physiology. Philadelphia, Saunders College Publishing, 1985.)



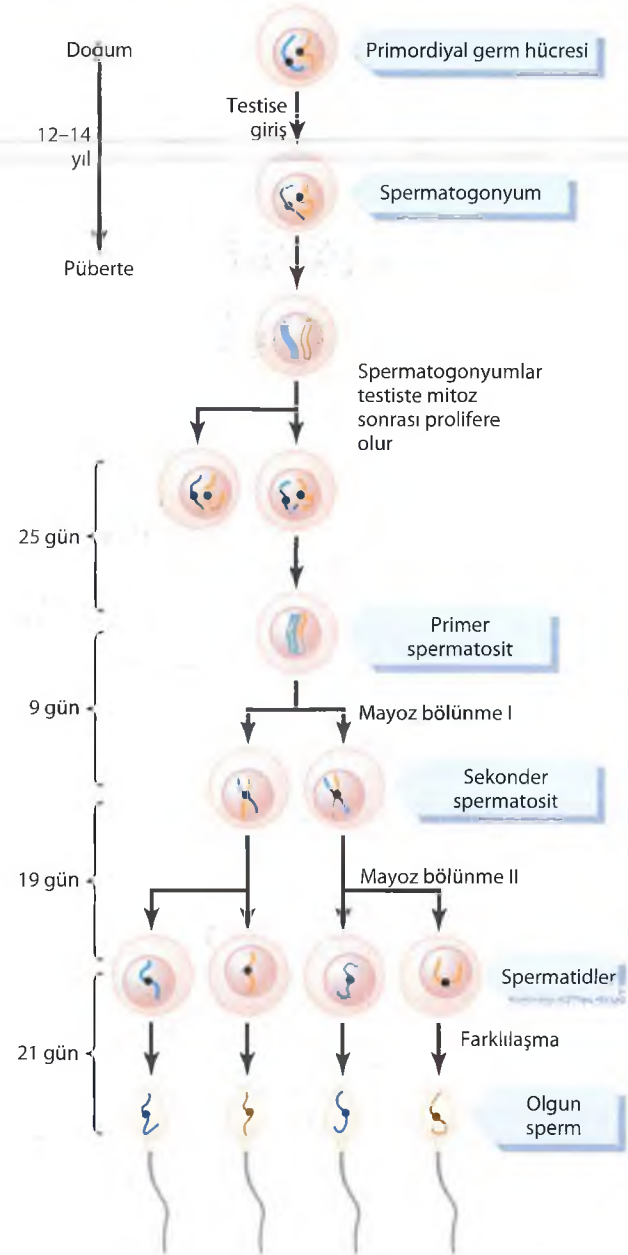
Şekil 80-2 A. Seminifer tübülün enine kesidi. B. Spermatogonyum'dan sperm gelişmesindeki aşamalar.

fer tübüllerde gerçekleşir. Olay yaklaşık 13 yaşında başlar ve geri kalan yaşam boyunca devam eder. Fakat ileri yaşlarda belirgin şekilde azalır.

Spermatojenezin ilk evresinde, spermatogonyumlar seminifer tübülün lümen merkezine doğru *Sertoli hücreleri* arasına göç ederler. Sertoli hücreleri tüm tübül lümeni boyunca gelişmekte olan spermatogonyumların etrafını sarak onlara zengin sitoplazmik çevre sunan büyük hücrelerdir.

Mayoz. Bariyeri aşarak Sertoli hücre tabakasına ulaşan spermatogonyumlar büyük bir değişim evresine girer ve büyük bir *primer spermatosit* oluşturmak üzere büyürler (Şekil 80-3). Her primer spermatosit, daha sonra 2 adet *sekonder spermatosit* oluşturmak üzere mayoz bölünme ile ikiye bölünür. Birkaç gün sonra, bu hücreler de bölünerek *spermatidleri* oluştururlar ve en sonunda spermatidleri de *spermatozoa* (sperm) haline dönüşürler.

Spermatosit döneminden spermatid dönemine geçiş sırasında, spermatositteki 46 adet kromozom (23 çift) bölünür ve böylece 23 kromozom bir spermatide diğer 23 kromozom da ikinci spermatide gider. Bu dağılım kromozomal genlerde de bölünmeye neden olur. Böylece, fetu-



Şekil 80-3 Spermatojenez süresince hücre bölünmeleri. Embriyonik gelişim süresince, primordiyel germ hücreleri testise göç eder ve spermatogonyumları oluşturur. Püberte döneminde (genellikle 12-14 yaşlarında), spermatogonyumlar mitozla hızlı bir şekilde çoğalır. Bazıları primer spermatosit oluşturmak için mayoz başlar ve I. mayoz boyunca sekonder spermatosit haline gelirler. II. mayoz bölünmenin tamamlanmasından sonra sekonder spermatositler spermatidleri oluşturur. Oluşan spermatidler de farklılaşarak spermatozonlara dönüşürler.

sun genetik özelliklerinin yarısı babadan gelirken, diğer yarısı da annenin oositinden gelir.

Spermatojenez sürecinin tamamı, yani spermatogonyumdan sperme dönüşüm, yaklaşık olarak 74 gün sürer.

Seks Kromozomları. Her spermatogonyumda, 23 çift kromozom çiftinin biri, dölün cinsiyetini belirleyen genetik bilgiyi taşır. Bu kromozom çifti, *kadın cinsiyet*

kromozomu olan X kromozomu ve erkek cinsiyet kromozomu olan Y kromozomundan oluşur. Mayoz bölünme sırasında, erkek Y kromozomu bir spermatide gider ve bu erkek sperm oluşturur; dişi X kromozomu ise diğer spermatide gider, bu da dişi sperm olur. Çocuğun cinsiyeti, bu iki tip sperm den hangisinin ovumu dölediğine bağlıdır. Bu konu ileride, Bölüm 82'de tartışılacaktır.

Sperm Yapımı. Spermatidler ilk yapıldıkları dönemde halen epitelioid hücre karakterlerini taşırlar. Ancak, kısa bir süre içinde spermatozona dönüşmek için uzamaya ve farklılaşmaya başlarlar. Her bir spermatozon baş ve kuyruk bölgelerinden oluşur (Şekil-80-4). Baş kısmında hücrenin yoğun çekirdeği, ince bir sitoplazma kısmı ve çevrelerinde hücre zarı bulunur. Başın üçte iki ön kısmının dış yüzünde temel olarak Golgi aygıtından oluşan, akrozom adı verilen kalın bir başlık bulunur. Akrozom, tipik bir hücrenin lizozomlarında bulunanlara benzer enzimleri içerir. Bunlar, dokuların, proteoglikan filamentlerini sindirebilen *hiyalüronidaz* ve proteinleri sindirebilen güçlü *proteolitik enzimler*dir. Bu enzimler sperm in ovuma girmesi ve onu fertilize etmesinde önemli rol oynarlar.

Flagellum adı verilen kuyruk bölgesinde üç önemli bileşen bulunur: (1) hepsi birlikte *aksonem* adı verilen 11 mikrotübülün oluşturduğu merkezi bir iskelet -bu yapı Bölüm 2'de tanımlanan diğer hücre tiplerinin- yüzeylerinde bulunan silyalara benzemektedir; (2) aksonemi kuşatan ince bir hücre zarı ve (3) kuyruğun proksimal kıs-

mında (*kuyruk gövdesi* adı da verilebilir) aksonemi çevreleyen bir mitokondri topluluğu bulunur.

Kuyruğun öne ve arkaya hareketleri (flagella hareketi) sperm in motilitesini sağlar. Bu hareket aksonemayı oluşturan ön ve arka tübüller arasındaki longitudinal, ritmik kayma hareketi ile sağlanır. Bu olay için gereken enerji, kuyruğun gövdesindeki mitokondrilere sentezlenen adenozin trifosfattan sağlanır.

Normal sperm sıvı bir ortamda 1-4 mm/dak hızında hareket eder. Bu sayede ovuma ulaşmak üzere dişi genital kanalında yol alır.

Spermatojenezi Uyarı Hormonal Faktörler

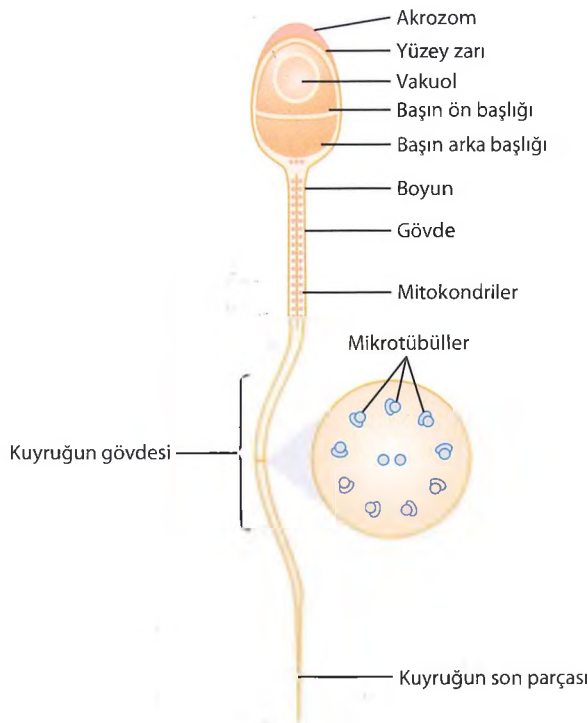
Üreme hormonlarının fizyolojik etkileri ilerideki konularda ele alınacaktır. Ancak burada spermatojenezde esas olarak rol oynayan bazı hormonlara değineceğiz. Bunlardan bazılarını şöyle sıralayabiliriz:

1. **Testosteron**, testislerde interstisyumda yerleşim gösteren *Leydig hücreleri*'nden salgılanır (Şekil-80-4). Sperm yapımının ilk aşaması olan testisin germinal hücrelerinin büyüme ve bölünmeleri için gereklidir.
2. **Luteinizan hormon**, ön hipofiz bezinden salgılanır ve Leydig hücrelerini testosteron salgılanması için uyarır.
3. **Folikül uyarıcı hormon** da ön hipofiz bezinden salgılanır ve *Sertoli hücreleri*'ni uyarır. Bu uyarı olmaksızın spermatidlerin sperm lere dönüşümü (spermiyojenez olayı) olanaksızdır.
4. **Östrojenler**, folikül stimulan hormon ile uyarılan Sertoli hücrelerinde testosterondan yapılır. Olasılıkla spermiyojenez için gereklidirler.
5. **Büyüme hormonu** (ve diğer pek çok hormon) testislerin temel metabolik işlevlerinin kontrolü için gereklidir. Büyüme hormonu, özellikle spermatogonyumların ilk bölünmesini sağlar. Hipofize bağlı cücelikte olduğu gibi, bu hormonun yokluğunda spermatojenez ya yoktur ya da ciddi boyutlarda eksiktir ve bu nedenle infertiliteye neden olur.

Epididimde Sperm in Olgunlaşması

Seminifer tübülde oluştuktan sonra bir sperm in 6 m uzunluğundaki *epididim* tübüllerinden geçebilmesi için günler gerekir. Seminifer tübül ve epididimin ilk bölümlerinden geçen sperm lere hareketsizdir ve ovumu fertilize edemezler. Bununla birlikte, sperm lere 18 ila 24 saat epididimde kaldıktan sonra *hareket yeteneklerini* kazanırlar; ama ejakülasyona kadar epididim sıvısında bulunan basıklayıcı proteinlerle hareketleri engellenir.

Sperm in Depolanması. Genç erişkinlerin 2 testisi bir günde yaklaşık 120 milyon sperm üretir. Bu sperm lere küçük bir bölümü epididimde depolanabilir; ancak çoğunluğu vas deferenste depolanmaktadır. Bu sperm lere fertili-



Şekil 80-4 İnsan spermatozonunun yapısı.

zasyon özelliğini kaybetmeden en az bir ay depolanabilir. Bu zaman süresince son derece baskılanmış olarak, inaktif durumda beklerler. Bu inaktif durum, kanalların sekresyon sıvılarında bulunan çeşitli baskılayıcı maddeler tarafından sağlanır. Diğer taraftan, aşırı seksüel aktivite ve ejakülasyon durumunda depolanma birkaç günden uzun olamaz.

Ejakülasyondan sonra, sperm hareketli hale gelir ve artık ovumu dölleme yeteneği kazanır. Bu olaya *olgunlaşma* adı verilir. Sertoli hücreleri ve epididimdeki epitel, sperm ile birlikte atılan ve besin içeren özel bir sıvı salgılarlar. Bu sıvı hormonlar (testosteron ve östrojenler), enzimler ve spermin olgunlaşması için gerekli özel besinleri içerir.

Olgun Spermin Fizyolojisi. Normal olarak hareketli ve fertil sperm, flagellaların hareket yeteneği ile sıvı ortamda dakikada yaklaşık 1-4 mm hızla ilerleyebilir. Sperm aktivitesi ejakülat semeninde olduğu gibi, nötral ve hafif alkali ortamda büyük bir artış gösterir; hafif asit ortamda ise büyük ölçüde baskılanır. Kuvvetli asit ortam spermilerin hızla ölümüne neden olur.

Sperm aktivitesi sıcaklık artışı ile belirgin artış gösterir; ancak bu koşullarda metabolizma hızı da yükselerek spermin ömrünü önemli ölçüde kısaltır. Sperm testislerin genital kanallarında birkaç hafta canlı kalabildiği halde, ejaküle edilen sperm kadın genital kanalında sadece 1 veya 2 gün yaşayabilir.

Seminal Veziküllerin İşlevi

Her seminal vezikül kıvrımlı, bölümlere ayrılmış tübüler bir yapıya sahiptir. Tüp boyunca uzanan sekretuar epitel hücrelerinden mukoid bir sıvı salgılanır. Sıvı bol miktarda *fruktoz*, *sitrik asit* ve diğer besin maddeleri ile birlikte büyük miktarda *prostaglandinler* ve *fibrinojen* içerir. Emisyon ve ejakülasyon olayları sırasında, vas deferensin spermi boşaltmasından kısa bir süre sonra, her bir seminal vezikül içeriğini ejakülatör kanala verir. Böylece, ejaküle edilen semene büyük bir hacim eklendiği gibi, seminal sıvıda fruktoz ve diğer besleyici maddelerin artması ile ejakülattaki spermin ovumunu döllemesine kadar geçen süreç içinde beslenmesi sağlanır.

Prostaglandinlerin, fertilizasyona iki yoldan yardımcı oldukları düşünülmektedir: (1) Servikal mukusla reaksiyona girerek, sperm hareketleri için daha uygun bir ortam oluştururlar ve (2) ejaküle olan spermin overlere doğru hareket etmesi için uterus ve fallop tüplerinde zıt yönde peristaltik kasılmalara neden olurlar. (5 dakikalık süre içinde fallop tüplerinin üst ucuna birkaç sperm ulaşabilir).

Prostat Bezinin İşlevi

Prostat bezi kalsiyum, sitrat iyonu, fosfat iyonu, pıhtılaşma enzimi ve fibrinoliz içerir. Bu sıvı, sütte benzer bir sıvı salgılar. Emisyon sırasında, prostat bezinin kapsülü, vas deferensin kasılmalarıyla eşzamanlı olarak kasılır.

Böylece ince, sütümsü prostat sıvısı, semen kütlesine eklenir. Prostat sıvısının hafif alkali özelliği, ovumun başarılı bir şekilde döllemesi için çok önemli olabilir. Çünkü, vas deferens sıvısı spermin metabolik ürünleri ve sitrik asit varlığında, göreceli olarak asit özelliktedir. Bu nedenle, spermin fertilite özelliği baskılanabilir. Ayrıca, kadının vajinal salgıları da asittir (pH=3,5-4,0). Sperm, ortam pH'sı 6,0 ile 6,5'a ulaşana kadar uygun bir şekilde hareketlilik göstermez. Sonuç olarak, prostat sıvısının, diğer ejakülat sıvılarının asiditesini nötralize etmesi ve bu yolla spermin hareket ve fertilizasyon yeteneğini artırması olasıdır.

Semen

Erkeğin cinsel aktivitesi sırasında ejakülasyonla atılan semen, vas deferensden gelen semen ve sıvı (yaklaşık %10 kadar), seminal vezikülden gelen sıvı (yaklaşık %60), prostat bezinden gelen sıvı (yaklaşık %30) bileşiminden oluşmuştur. Ayrıca küçük miktarda mukus bezlerinden ve özellikle bulboüretral bezlerden gelen sıvıları içerir. Sonuç olarak, semen kütlesinin büyük bir bölümü seminal vezikülden gelmektedir. Ejakülasyon sırasında en son olarak atılan bu sıvı, ejakülatör kanalları ve üretradaki spermleri yıkayarak uzaklaştırır.

Semenin hafif asit sıvıları, alkali prostat sıvısı tarafından nötralize edilerek, semen bileşiminde ortalama pH'nın yaklaşık 7,5 olması sağlanır. Seminal vezikül ve mukus bezlerinden gelen sıvılar semene mukoid bir kıvam verirken, prostat sıvısı süt görüntüsü kazandırır. Bunun yanında, prostat sıvısında bulunan bir pıhtılaşma enzimi, seminal vezikülden gelen fibrinojeni etkileyerek zayıf bir fibrin pıhtısı oluşturur. Bu olay uterus serviksinde, vajinanın derinliklerinde semenin tutulmasına yardım eder. Pıhtı, sonraki 15-30 dakika içinde, prostattan gelen pro-fibrinolizinden oluşan fibrinolizinerle çözünür ve eritilir. Ejakülasyon sonrası ilk dakikalar içinde, belki de pıhtının viskozitesi nedeniyle, spermler giderek hareketsiz kahrılır. Pıhtının çözülmesiyle birlikte, spermlerin yeniden yüksek hareketlilik kazandığı görülür.

Spermler, erkek genital kanallarında haftalarca canlı kalabildikleri halde, semenle atıldıktan sonra vücut ısısında en çok 24-48 saat yaşayabilirler. Bunun yanında, düşük sıcaklıkta semen belki de haftalarca depolanabilir ve -100°C'nin altındaki ısılarda dondurularak yıllarca saklanabilir.

Spermatozonların "Kapasitasyonu"-Ovumu Dölleyebilmek İçin Uygun Hale Gelmeleri

Spermatozonların epididimden ayrıldıkları anda "olgun" oldukları düşünülebilir. Ancak aktivitesi genital kanal epitel hücrelerinden salgılanan çeşitli baskılayıcı faktörlerin kontrolü altındadır. Bu nedenle, semende ilk görüldüklerinde ovumu dölleme görevlerini yerine getiremezler. Buna karşın, dışı genital kanal sıvıları ile temas ettikle-

rinde, döllenmenin son olayları için spermi aktive eden birçok değişiklik olur. Bu birbirine bağlı değişimlere *spermatozonların kapasitasyonu* adı verilir. Bu olay normalde 1-10 saat arasında gerçekleşir. Meydana geldiğine inanılan değişimlerin bazıları aşağıda sıralanmıştır:

1. Uterus ve fallop tüplerindeki sıvılar, erkek genital kanalındaki sperm aktivitesini baskılayan çeşitli inhibitör faktörleri yıkama yoluyla ortadan kaldırır.
2. Spermatozonlar erkek genital kanal sıvısında bulunduğu sürekli olarak, seminifer tübüllerden gelen ve yüksek oranda kolesterol içeren birçok yüzer vezikülle karşılaşır. Veziküllerdeki kolesterol devamlı şekilde, sperm akrozomunu çevreleyen hücre zarına geçer ve yerleşir. Bu şekilde akrozom zarının sağlamlaşması sağlanırken, enzimlerinin serbestleşmesi de engellenir. Ejakülasyondan sonra, vajinada depolanan spermier kolesterol veziküllerinden uzağa yüzerek uterus boşluğuna ilerler. Sonraki birkaç saat içinde kolesterolün büyük miktarda kaybolduğu görülür. Bu olay spermin baş bölgesinde (akrozom) bulunan zarı çok daha zayıf hale getirir.
3. Aynı zamanda, spermin baş bölgesindeki zarın kalsiyum iyonlarına karşı geçirgenliği artar. Böylece sperme büyük miktarlarda kalsiyumun girişi olur ve flagellum aktivitesi değişir. Böylece, eski güçsüz dalgali hareketi yerine güçlü kamçılama hareketlerine başladığı görülür. Buna ek olarak, kalsiyum iyonları akrozomun, baş bölümünün ön kenarını örten hücre zarının yapısında değişimlere neden olarak akrozom enzimlerini hızlı ve kolay serbestleştirecek hale getirir. Bu değişim sayesinde sperm yumurtayı çevreleyen hücre kütlesi olan granuloza tabakasına girer; hatta yumurtanın kendisinin zona pellusida tabakasına girmeye çalışır.

Böylece, kapasitasyon döneminde birçok değişiklikler ortaya çıkar. Bu değişiklikler olmadan, sperm fertilizasyon oluşturmak için ovumun içine gireceği yolu açamaz.

Akrozom Enzimleri, "Akrozom Reaksiyonu" ve Ovuma Giriş

Spermin akrozomunda büyük miktarlarda *hiyalüronidaz* ve *proteolitik enzimler* depolanmıştır. Hiyalüronidaz, overlerin granuloza hücrelerini çimento gibi bir arada tutan hücrelerarası hiyalüronik asit polimerlerini depolimerize eder. Proteolitik enzimler yumurtaya bağlı dokuların yapısal elemanlarındaki proteinleri sindirir.

Ovum, overdeki folikülünden fallop tüplerine atıldığında, çok sayıda granuloza hücre tabakasını da birlikte taşır. Sperm, ovumu fertilize etmeden önce, granuloza hücre tabakalarından geçmek zorundadır. Daha sonra, ovumun çevresindeki kalın örtü olan *zona pellusida*'yı delmelidir. Bunun olabilmesi için, akrozomda depolanmış olan enzimler serbestleşmeye başlar. Bu enzimler arasında hiyalüronidaz enziminin özellikle granuloza hücreleri arasında yol açarak spermin ovuma ulaşmasını sağlaması açısından önemli olduğuna inanılmaktadır.

Sperm ovumun zona pellusidasına ulaştığında spermin ön zarı, zona pellusidadaki özel bir reseptör proteini ile bağlanır. Sonra, akrozomun ön zarı hızla erir ve tüm akrozomal enzimler hızla serbestlenir. Dakikalar içinde, bu enzimler sperm başının zona pellusidadan ovum içine geçmesi için penetrasyon yolu açar. Otuz dakika içinde sperm başının ve oositin zarları kaynaşır ve tek bir hücre oluşturur. Aynı zamanda sperm ve oositin genetik materyali tam bir yeni hücre genomu oluşturmak için birleşir. Yeni oluşan hücre genomu anne ve babadan gelen eşit sayıda kromozom ve genleri içerir. Bu olaya *fertilizasyon* adı verilir. Daha sonra, Bölüm 82'de tartışılacağı gibi, embriyo gelişmeye başlar.

Oosite Neden Yalnız Bir Tek Sperm Girer? Çok fazla sperm olmasına rağmen, niçin oosite yalnız biri girer? Nedeni henüz tam olarak bilinmemektedir. Ancak, ilk sperm ovumun zona pellusidasına girdikten birkaç dakika sonra, oosit zarlarından hücre içine kalsiyum difüzyonu başlar. Buna bağlı olarak korteksteki pek çok granül ekzositozla oositin perivitelin boşluğuna serbestleşir. Bu granüller, zona pellusidanın bütün bölümlerinden geçebilen maddeler içerirler ve daha fazla spermin bağlanmasını önlerler; hatta yapışmış olan spermierin bile düşmesini sağlarlar. Böylece, fertilizasyon sırasında hemen hemen hiçbir zaman birden fazla sperm oosite giremez.

Anormal Spermatojenez ve Erkekte Fertilite

Seminifer tübül epiteli, birçok hastalıkta zarar görebilir. Örneğin, *kabakulak* sonucu ortaya çıkan bilateral *orşit* (testislerde inflamasyon), hastalığa yakalanan bazı erkeklerde kısırlığa neden olur. Ayrıca bazı erkek bebekler, genital kanalın tıkanması ya da genetik anomaliler nedeniyle tübül epitelinin dejenerasyonu ile doğarlar. Son olarak, kısırlığın bir başka nedeni de; genellikle geçici olarak ortaya çıkar ve *testislerin aşırı sıcaklığa maruz kalmalarından* kaynaklanır.

Sıcaklığın Spermatojeneze Etkisi. Testislerde sıcaklık artışı, spermatogonyumların yanı sıra seminifer tübül hücrelerinin çoğunda dejenerasyona yol açarak spermatojenezi engelleyebilir. Çoğu kez, testislerin skrotumda asılı durmasının vücut sıcaklığına göre 2°C daha düşük sıcaklıkta kalmaları bakımından yararlı olduğu söylenmektedir. Soğuk günlerde, skrotum kası refleks olarak kasılarak testisleri yukarı doğru çeker, testislerin vücuda yaklaştırılması ile 2°C'lik farkın sürekliliği sağlanabilir. Bu şekilde, skrotum, testisler için soğutma mekanizması (ancak, *kontrollü* bir soğutma) olarak görev yapar. Bu mekanizma olmasaydı, spermatojenezin sıcak havalarda yetersiz olabileceği belirtilmektedir.

Kriptorşidizm

Kriptorşidizm, fetusun testislerinin doğumda ya da doğuma yakın bir zamanda karın boşluğundan skrotuma inemedikleri durumu tanımlar. Erkek fetusların gelişim süreci içinde, testisler karında genital tomurcuklardan oluşurlar. Bununla birlikte, testislerin inguinal kanaldan skrotuma inmesi, normal olarak bebeğin doğumundan 3 hafta ile bir ay öncesinde gerçekleşir. Bazı durumlarda, bu iniş olmaz ya da tamamlanmadan kalır. Böylece testislerin biri veya ikisi birden karın boşluğunda inguinal kanalda ya da iniş yolu üzerinde herhangi bir yerde kalır.

Abdominal boşlukta yaşamı boyunca kalan bir testis, sperm oluşturma özelliğini kaybeder. Tübüldeki epitel doku dejenerer olur. Geride yalnızca testislere özgü interstisyel doku kalır. Abdomende sıcaklığın skrotuma göre birkaç derece yüksek olması bile, tübül epitelinin dejenerasyonuna yol açar ve sonuçta sterilite görülür. Ancak bu konu henüz kesinlik kazanmamıştır. Bu nedenle, kriptorşid testisi abdominal boşlukta skrotuma indirme operasyonları, testisleri inmemiş erkek çocuğun ergin cinsel yaşamı başlamadan önce gerçekleştirilir.

Fetal testisin kendisinden salgılanan testosteron hormonu, testislerin abdominal boşlukta skrotuma inmelerini sağlayan doğal uyandırıcıdır. Bu nedenle, hepsinde olmasa bile birçok kriptorşidizm olgusunda neden, gelişme anormal olan testislerin, yeterli testosteron salgılamamasıdır. Kuşkusuz bu olgularda cerrahi girişim başarılı olmamaktadır.

Fertilitede Sperm Sayısının Etkisi. Her cinsel birleşimde, ejakülattaki semen miktarı yaklaşık 3,5 ml kadardır ve semenin her bir mililitresinde ortalama 120 milyon sperm bulunur. Bunun yanında "normal" kişilerde bile bu sayı 35-200 milyon arasında değişmektedir. Bunun anlamı, her ejakülatta toplam ortalama 400 milyon spermin bulunmasıdır. Mililitrede sperm sayısının 20 milyonun altına düşmesi koşulunda, kişi kısır olmaya adaydır. Ovumun fertilizasyonu için tek bir spermin yeterli olmasına karşın, ejakülattın çok büyük sayıda sperm içermesi gerekir ki, bunlardan sadece biri ovumu döleyebilsin. Bunun nedeni ise henüz tam anlaşılmamıştır.

Sperm Morfolojisi ve Hareket Yeteneğinin Fertilite Üzerine Etkisi. Çok az da olsa, bazen bir erkek normal sayıda spermi olduğu halde kısır olabilmektedir. Bu durumda, spermelerin yarısı, Şekil 80-5'de görüldüğü gibi iki başlı olma, anormal baş veya kuyruk taşıma gibi fiziksel anomalilere sahip olabilir. Bazen de, spermier yapısal olarak normal görünümündedir; fakat bilinmeyen nedenlerle, kısmen ya da tamamen hareketsiz olabilirler. Spermilerin çoğunluğunun, morfolojik anomaliye ya da hareket anomalisine sahip olması halinde, geride kalan spermier tamamen normal olsalar bile kişi yine de infertil olmaya adaydır.



Şekil 80-5 Sağdaki normal sperm ile döleyemeyen anormal spermierin karşılaştırılması.

Erkek Cinsel Eylem

Erkek Cinsel Eyleminin Performansı için Nöron Uyarıları

Erkek seksüel eylemi başlatan duysal uyarıların en önemli kaynağı *glans penis*'tir. Glans peniste *seksüel duyu* denilen özel duyu türünü merkezi sinir sistemine ileten, yüksek derecede organize duysal sonlanmalar bulunmaktadır. Cinsel birleşmenin glans penis üzerindeki kaygan masaj etkisi, duysal sonlanmaları uyarır. Seksüel uyarılar pudendal sinir yoluyla omuriliğin sakral bölümünde bulunan sakral pleksusa gider; oradan omuriliğin üst bölgelelerine iletilerek beynin henüz tanımlanmamış alanlarında sonlanır.

Seksüel eylemin uyarılmasında, penise yakın bölgelerden doğan ve omuriliğe iletilen impulslar da yardımcı olabilirler. Örneğin, anal epitel, skrotum ve genel olarak perineye ait yapıların uyarılması, omurilikten gönderilen seksüel duyumlara eklenen sinyaller gönderebilir. Cinsel duyumlar üretra, mesane, prostat, seminal veziküller, testisler ve vas deferens gibi internal yapılardan da kaynaklanabilir. Gerçekte "cinsel güdü" sebeplerinden biri de seksüel organların sekresyon sıvısıyla dolmasıdır. Seksüel organların hafif enfeksiyon ve inflamasyonu, bazen sürekli seksüel arzu yaratırlar. Kantaridin gibi bazı "afrodizyak" ilaçlar ise inflamasyon ve vasküler dolgunluk oluşturacak şekilde mesane ve üretral mukozayı tahriş ederek cinsel arzuyu artırır.

Erkeğin Cinsel Uyarılmasında Psikik Faktörler.

Kişide seksüel eylem yeteneği, uygun psikik uyarılarla büyük ölçüde artabilir. Basitçe seksüel düşünceler ya da cinsel birleşmeyle ilgili bir rüya görülmesi, erkeği ejakülasyona kadar götüren cinsel eyleme yol açar. Gerçekten de *noktürnal emisyonlar* birçok erkekte seksüel yaşamın belli dönemlerinde, özellikle pubertede uyku sırasında görülmektedir.

Erkek Cinsel Eylemin Omurilikte Entegrasyonu.

Psikik faktörler, erkek cinsel eyleminde son derece önemlidir; eylemi başlatır ya da baskılayabilirler. Ancak aktivitenin gerçekleştirilmesi için beyin işlevleri belki de hiç gerekli değildir. Çünkü bazı hayvanlarda ve bazen de insanlarda omurilik lomber bölgenin üzerinde kesildikten sonra, uygun genital uyarı ile ejakülasyon olabilmektedir. Görüldüğü gibi, erkekte seksüel eylem omuriliğin lomber ve sakral bölgelerinde kontrol edilen, kalıtsal refleks mekanizmalar sonucunda oluşmaktadır. Bu mekanizmalar ya beyinden gelen psikik uyarılarla ya da cinsel organlardan gelen gerçek seksüel uyarılarla ama genellikle ikisinin kombinasyonu ile başlar.

Erkek Seksüel Eylemin Evreleri

Penisin Ereksiyonu-Parasempatik Sinirlerin Rolü. Ereksiyon, erkekte cinsel uyarı sonucu ortaya çıkan ilk etkidir. Ereksiyonun derecesi, psikik ya da fiziksel uya-

rılmanın şiddetine bağlıdır. Ereksiyon, omuriliğin sakral bölgesinden kaynaklanan, pelvik sinirlerle penise ulaşan parasempatik uyarılarla oluşur. Bu parasempatik sinir liflerinin, diğer parasempatik liflerin aksine, asetilkolinle birlikte *nitrik oksit* ve/veya *vazoaktif intestinal peptit* salgıladığı sanılmaktadır. Nitrik oksit *guanil siklaz* enzimini aktive eder, bu enzim de *siklik guanozin monofosfat (GMP)* oluşumunun artmasına neden olur. Şekil 80-6'de gösterildiği gibi, nitrik oksit, özellikle penis arterlerini ve penis shaftındaki *korpus sponjiyoza* ve *korpus kavernoza*'nın erektil doku'sundaki düz kas liflerinin trabeküler ağısı yapısını gevşetir. Vasküler düz kaslar gevşeyince penis içine kan akımı artar. Bu da vasküler endotel hücrelerinden nitrik oksit serbestlenmesine neden olarak vazodilatasyonu daha da artırır.

Penisin erektil dokusu geniş kavernoza sinüzoidlerden oluşmuştur. Bu sinüzoidler normalde boştur. Ancak, arteriyel kan venöz damarlar kısmen kapalı olduğu sırada büyük bir basınçla ve hızla sinüzoidlere dolar. Bu olay, kavernoza sinüzoidlerin aşırı dilatasyonuna yol açar. Ayrıca, erektil cisimcikler, özellikle iki korpora kavernoza güçlü bir fibröz örtü ile kaplıdır. Bu nedenle, sinüzoidler içindeki yüksek basınç erektil dokunun balon gibi şişmesine, penisin sertleşmesi ve uzamasına neden olur. Bu olaya *ereksiyon* adı verilir.

Lubrikasyon Parasempatik Bir İşlevdir. Seksüel uyarı süresince, parasempatik uyarılar ereksiyon oluşturma yanında, üretra ve bulboüretra bezlerinin mukus sekresyonuna neden olurlar. Bu mukus sıvısı üretradan dışa akarak cinsel birleşme sırasında lubrikasyon (kayganlaştırma) ile cinsel birleşmeye yardımcı olur. Bununla beraber, lubrikasyonunun büyük bölümü, erkekten çok, kadın cinsel organlarınca sağlanır. Yeterli lubrikasyon olmadığında, erkek seksüel eylemi çok ender olarak başarlabilir. Çünkü lubrikasyonu yetersiz bir birleşmede, sürünme ağrı duyusuna neden olur ve seksüel duyuların uyarılmasından çok baskılanmasına yol açar.

Emisyon ve Ejakülasyon - Sempatik Sinirlerin Rolü. Emisyon ve ejakülasyon erkeğin cinsel eyleminde doruk noktasını oluşturur. Seksüel uyarıların yoğunlaşması sonucu, omurilikteki refleks merkezlerinden *sempatik*

uyarılar doğmaya başlar. T-12 ve L-2 düzeyinde omurilikten çıkan uyarılar, hipogastrik ve pelvik sempatik pleksuslar yoluyla genital organlara ulaşır ve *emisyonu* başlatır, ejakülasyona öncülük eder.

Emisyon olayı, spermin internal üretraya atılmasını sağlamak için, vas deferens ve ampullanın kasılmasıyla başlar. Daha sonra, prostat bezinin kışkırtıcı kasılır ve bu olayı seminal veziküllerin kasılması izler. Bu şekilde, prostat ve seminal sıvılarının boşalması ile spermin ileri doğru itilmesi sağlanır. Bütün bu sıvılar, bulboüretral bezlerden gelen mukus sıvısı ile karışarak semeni oluşturur. Bu noktaya kadar geçen olaylar *emisyon* olarak tanımlanır.

İnternal üretranın semen ile dolmasıyla, pudendal sinirler yoluyla omuriliğin sakral bölgesine duysal impulslar ulaşmaya başlar. Bu impulslar, internal genital organlarda ani bir dolgunluk duygusu yaratır. Ayrıca, bu duysal sinyaller internal genital organların ritmik kasılmalarını artırır ve penisin erektil dokusunu bazal yönde baskı altında tutan iskiyokavernoza ve bulbokavernoza kasların kasılmasına neden olur. Bu etkiler hep birlikte hem genital kanal ve üretrada hem de penisin erektil dokularında basınçta artmaya neden olan ritmik ve dalga şeklindeki kasılmaların artmasına neden olur ve "ejakülasyon" (fışkırtma) adı verilir. Aynı anda, pelvis kasları ve hatta bazı gövde kaslarının ritmik kasılmalarıyla pelvis ve peniste itici hareketler olur. Bu hareketlerle ayrıca semenin vajinanın derinliklerine, hatta uterus serviksine atılması sağlanır.

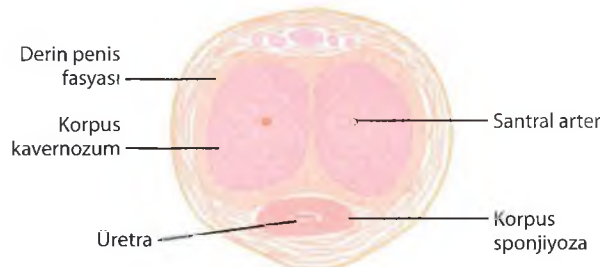
Emisyon ve ejakülasyon döneminin tümü *erkek orgazmı* adıyla tanımlanır. Bunun sonucunda, erkeğin cinsel uyarılması 1-2 dakika içinde tamamen kaybolur; ereksiyon sona erer ve bu olaya *rezolüsyon* adı verilir.

Testosteron ve Diğer Erkek Cinsiyet Hormonları

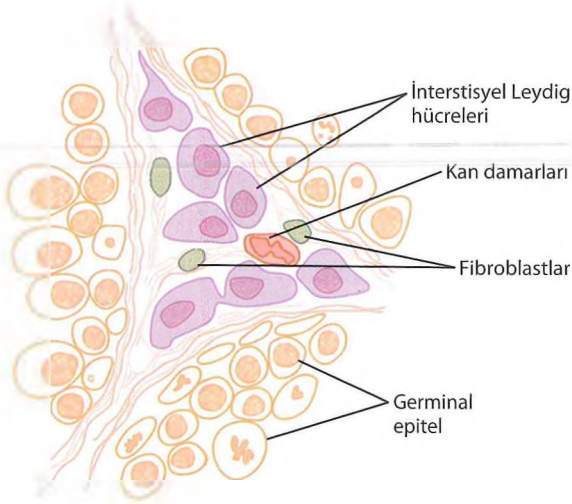
Erkek Cinsiyet Hormonlarının Salgılanması, Metabolizması ve Kimyası

Testosteronun Testiste İnteristiyel Leydig Hücrelerinden Salgılanması. Testisler, *testosteron*, *dihidrotosteron*, *androstenedion* gibi genelde *androjenler* adıyla tanımlanan pek çok erkek cinsiyet hormonlarını salgılar. Testosteron, diğer androjenlere göre daha fazla miktarda bulunduğu en önemli testis hormonu olarak kabul edilebilir. Ancak, testosteronun hepsi olmasa bile büyük bir kısmı, hedef dokularda daha aktif olan dihidrotosterona dönüşür.

Testosteron, *interstiyel Leydig hücreleri* tarafından yapılır. Şekil 80-7'de gösterildiği gibi bu hücreler, seminifer tübüller arasında interstiyel alanlarda yer alırlar ve erişkin testis kütlelerinin %20'sini oluştururlar. Leydig hücreleri testislerin testosteron salgılamadığı çocukluk döne-



Şekil 80-6 Penisin erektil dokusu.



Şekil 80-7 İnterstitial Leydig hücreleri. Seminifer tübüllerin arasında interstisyumlara yerleşiktir ve testosteron salgılar.

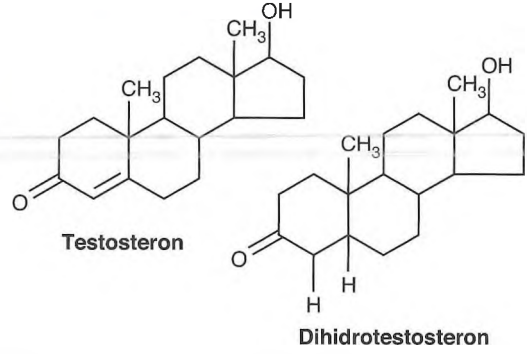
minde hemen hemen hiç görülmezler. Bunun yanında, yeni doğan erkek çocukta yaşamın ilk birkaç ayında ve puberte sonrası erişkin dönemde bol miktarda testosteron salgılar. Ayrıca interstitial Leydig hücrelerinden testis tümörlerinin geliştiği durumlarda ise, çok fazla miktarda testosteron salgılanır. Son olarak testisin germinal epiteli, X-ışınlarıyla tedavi sırasında ya da aşırı sıcak nedeniyle haraplandığında, kolay haraplanmayan Leydig hücreleri testosteron üretimine devam eder.

Vücudun Başka Yerlerinde Androjen Salgısı. “Androjen” terimi maskülinizan (erkekleştiren) etkileri olan steroidleri tanımlamak için kullanılır. Kuşkusuz, testosteronun kendisi ve testisler dışında vücudun farklı bölgelerinde de üretilen erkek seks hormonları da bu terimin içindedir. Örneğin, adrenal bezler en az beş farklı androjen salgılar. Ancak bunların, tümünün maskülinizan etkisi normalde o kadar azdır ki (erişkin bir erkekte %5’den daha az) kadında bile pubis ve aksilla kıllarının büyümesi dışında önemli bir maskülinizan etki yaratmazlar. Ancak, adrenal androjen üreten adrenal hücrelerin tümörlerinde, aşırı düzeyde androjen salgılandığında, erkeğe özgü ikincil cinsiyet özelliklerinin tümü kadında bile ortaya çıkar. Bu etkiler Bölüm 77’de adrenogenital sendrom ile ilişkili olarak tanımlanmıştır.

Nadiren overlerde embriyonik kalıntı halinde bulunan hücrelerden tümörler gelişebilir ve bu olay kadında aşırı düzeyde androjen salgısına neden olur. Bu tip tümörlere *arenoblastoma* adı verilir. Normal overlerde de, az miktarda androjen salgılanmaktadır, ancak bu önemsizdir.

Androjenlerin Kimyası. Şekil 80-8’de formülleri gösterilen *testosteron* ve *dihidrotestosteron* gibi androjenlerin tümü steroid yapıda bileşiklerdir. Androjenler, hem testislerde hem de adrenal bezlerde kolesterolden veya doğrudan asetil koenzim A’dan sentezlenirler.

Testosteronun Metabolizması. Testislerden salgılanduktan sonra, testosteronun yaklaşık %97’si zayıf bağlarla plazma albumini ya da daha sıkı bir şekilde, *seks hormonu-bağlayan globulin* olarak adlandırılan bir beta globulinle bağlanırlar. Bağlı hormonun dolaşım sisteminde kalış süresi 30 dakika, 1



Şekil 80-8 Testosteron ve dihidrotestosteron.

saat bazen de daha uzun olabilir. Bu süre sonunda, testosteron ya dokularda fıkse olur ya da inaktif ürünlere dönüşerek vücuttan atılır.

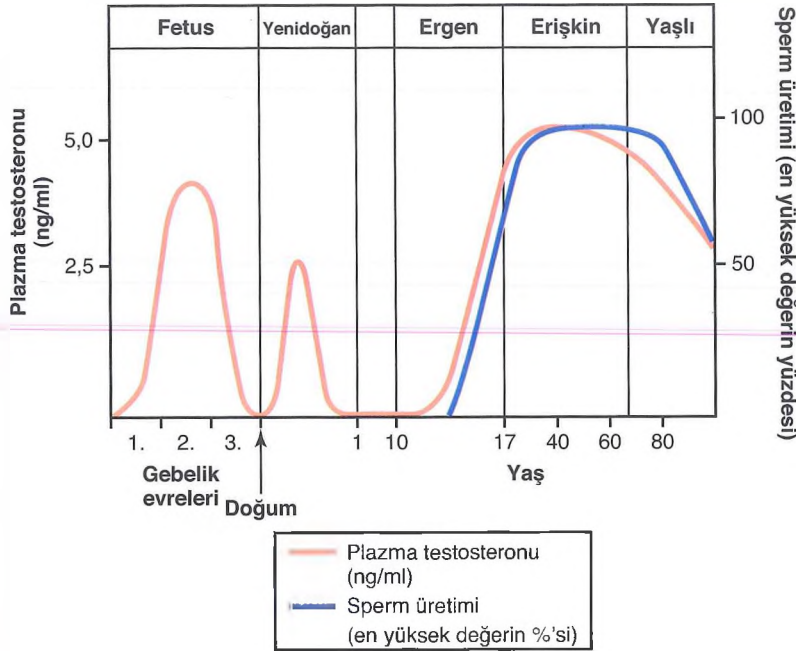
Dokularda fıkse olan testosteronun çoğunluğu hücreiçinde *dihidrotestosteron*’a dönüşür. Bu olayın gerçekleştiği hedef organlar ise erişkinlerde, özellikle prostat bezi, erkek fetusta dış genital organlardır. Testosteronun bazı etkileri bu dönüşüme bağlıdır; ancak diğer etkilerde değişimin rolü olmaz. Hücreiçi işlevleri bu bölümde daha sonra tartışılacaktır.

Testosteronun Yıkımı ve Atılması. Dokularda fıkse olmayan testosteron, ağırlıklı olarak karaciğerde *androsteron* ve *dehidroepiandrosteron*’a dönüşür. Aynı anda, ya glukuronidlerle veya sülfatlarla (özellikle glukuronidlerle) birleşerek bağlı hale getirilir. Bunlar da, karaciğer safrası içinde sindirim kanalı yoluyla ya da böbreklerden idrar aracılığıyla atılırlar.

Erkek Östrojen Üretimi. Erkek, testostere ek olarak, az miktarda östrojen de sentez edilmektedir (gebe olmayan bir kadındaki miktarın yaklaşık beşte biri kadar). Erkeğin idrarında ölçülebilir miktarlarda östrojenler bulunabilir. Erkek östrojenlerin gerçek kaynağı şüphelidir. Ancak, bu konu hakkında bilinenler şunlardır: (1) Seminifer tübül sıvılarında oldukça yüksek konsantrasyonda östrojen bulunur ve olasılıkla bu hormonların spermatojenezde önemli rolü bulunmaktadır. Östrojenin Sertoli hücrelerinde testosteronun östradiole dönüştürülmesiyle oluşturulduğu düşünülmektedir. (2) Vücudun diğer dokularında, özellikle karaciğerde çok daha büyük miktarlarda östrojen, testosteron ve androstanediol’den oluşturulur. Bu organlarda sentezlenen östrojenler, erkekte yapılan toplam östrojenin %80 kadarını oluşturur.

Testosteronun İşlevleri

Testosteron genel olarak, vücuttaki belirgin erkek özelliklerinin oluşumundan sorumludur. Fetal yaşam sürecinde, testisler plasentada oluşan koriyonik gonadotropinlerle uyarılarak, orta düzeyde testosteron salgılar. Bu hormon fetal gelişim döneminde ve hatta doğumdan sonra 10 ya da daha çok hafta süresince vücutta bulunur. Sonra, çocukluk çağında yaklaşık 10-13 yaşına kadar testosteron üretilmez. Daha sonra, puberte dönemine girilmesiyle ön hipofiz gonadotropik hormonlarının uyarısıyla testosteron yapımı hızla artar ve yaşamın geri kalanında uzun süre devam eder. Şekil 80-9’da gösterildiği gibi, 50 yaşından sonra hızla düşmeye başlar, 80 yaşında en üst düzeyin %20-50’sine iner.



Şekil 80-9 Farklı yaş dönemlerinde, erkek cinsel işlevlerinin farklı evrelerini yansıtan ortalama plazma testosteron konsantrasyonu (kırmızı çizgi) ve sperm yapımı (mavi çizgi). (Griffin JF, Wilson JD'den değiştirilerek: The Testis, In: Bondy PK, Rosenberg LE [Eds]: Metabolic Control and Disease, 8th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1980.)

Fetal Gelişim Sürecinde Testosteronun İşlevleri

Testosteron, embriyonik hayatın yaklaşık 7. haftasında erkek fetus testislerinde, işlenmeye başlar. Erkek ve kadın seks kromozomu arasındaki önemli işlevsel farklılıklardan biri, erkek kromozomunda bulunan *SRY* (cinsiyet-belirleyen bölge Y) genidir. Bu gen *testis belirleyici faktör* (*SRY proteini* olarak da bilinir) adı verilen bir proteini kodlar. Bu *SRY* proteini genital çıkıntı hücrelerinin testosteron salgılayan hücrelere ve sonrasında da testislere farklılaşmasına neden olan gen aktivasyon zincirini başlatır. Kadınlarda ise kadın kromozomu bu genital çıkıntı hücrelerini östrojen salgılayan hücrelere dönüşmesine neden olur.

Gebe hayvanlara, yüksek dozda erkek seks hormonları enjekte edildiğinde, fetus dişi bile olsa, erkek seksüel organlarının geliştiği görülür. Aynı şekilde, erkek fetusta erken evrede testislerin çıkarılması, dişi seks organlarının gelişmesine neden olur.

Bu nedenle, başlangıçta genital plaktan, daha sonra fetal testislerden salgılanan testosteron hormonu erkek vücut özelliklerinin gelişmesinden sorumludur. Örneğin, vajina ve klitoris yerine penis ve skrotumun oluşmasını sağlar. Aynı şekilde, prostat bezi, seminal veziküller, erkek genital kanallarının gelişimini kolaylaştırırken, bunun yanında, dişi genital organlarının baskılanmasına neden olur.

Testosteronun Testislerin İnmesindeki Etkisi. Testisler, genellikle gebeliğin son 2-3 ayında yeterli düzeyde testosteron salgılanmasıyla skrotuma inerler. Eğer erkek çocuk testisleri normal olduğu halde skrotuma inmemiş olarak doğmuşsa, testosteron verilerek testisler genellikle olağan bir şekilde skrotuma indirilebilir. Ancak, testislerin geçebilmesi için inguinal kanalların yeterince geniş olması gereklidir.

Gonadotropik hormonların uygulanması, yeni doğmuş çocuğun testislerinin leydig hücrelerini uyarak testosteron üretir. Bu da, testislerin inmesini sağlayabilir. Bu nedenlerle, testislerin inmesini uyaran faktörün testosteron olması, testosteronun fetal yaşam sırasında, erkekte seksüel gelişme için önemli bir hormon olduğunu göstermektedir.

Testosteronun Erişkinde Birincil ve İkincil Cinsiyet Özelliklerinin Gelişmesine Etkisi

Puberte sonrasında, testosteron salgısı miktarının artması ile birlikte penis, skrotum ve testislerde 20 yaşından önce yaklaşık sekiz kat kadar büyüme görülür. Buna ek olarak, testosteron sekonder erkek cinsiyet özelliklerinin gelişmesine neden olur. Bu olay, puberteden itibaren başlar ve erişkinlik döneminde sona erer. İkincil cinsiyet özellikleri, seksüel organlara ek olarak aşağıda belirtildiği şekilde erkekle kadının ayrımında yardımcıdır.

Vücut Kılıarının Dağılımına Etkileri. Testosteron, kılırların büyümesine neden olur. Bu kılırlar (1) pubis çevresinde, (2) yukarı doğru linea alba boyunca, bazen göbeğe ve daha yukarıya doğru, (3) yüzde, (4) genellikle göğüste ve (5) daha az olarak da vücudun sırt gibi diğer bölgelerinde bulunur. Aynı şekilde, vücudun farklı bölümlerinde de kılırların gürleşmesini sağlarlar.

Kellik. Testosteron başın tepe kısmında saçların büyümesini yavaşlatır. Bir kişi, eğer işlevsel testislere sahip değilse kel olmaz. Bunun yanında, pek çok erkek asla kel olmaz; çünkü kellik iki faktöre bağlı ortaya çıkar: İlki, kelliğin gelişimi için bir *genetik zemin* olmalıdır. İkincisi, bu genetik zemin üzerine *yüksek miktarda androjen hormonunun eklenmesi* gerekir. Uygun genetik altyapısı olan bir kadında, uzun süre androjenik bir tümör geliyorsa, erkekte olduğu gibi kellik başlar.

Ses Üzerine Etkisi. Testosteron, testislerden salgılandığı ya da vücuda enjekte edildiğinde, larinks mukozasının hipertrofiye olmasına ve larinksin genişlemesine neden olur. Bu durum, önce görece olarak akortsuz “çatlak” bir ses oluşumuna yol açar. Fakat ses giderek değişir ve tipik erkek sesi karakterini alır.

Testosteron Deri Kalınlığını Artırır ve Sivilce Oluşumuna Yol Açabilir. Testosteron tüm vücutta derinin kalınlaşması ve derialtı dokusunun dayanıklılığını artırır. Testosteron yağ bezlerinin bir kısmında veya tümünde salgıyı artırır. Yüzdeki yağ bezlerinin fazla salgı yapması, özellikle çok önemlidir; çünkü bu bezlerin aşırı salgıları *akne*’ye neden olur. Bu nedenle, erkek vücudunun ilk kez testosteron artışı ile karşılaştığı adölesan dönemde en belirgin özelliklerinden biri aknedir. Deri yıllar sonra salgılanan testosteroonu adapte olur ve aknelere kurtulur.

Testosteron Protein Oluşumunu ve Kas Gelişimini Artırır. Erkeğe özgü en önemli özelliklerden biri, puberte sonrasında kasların çok gelişmesidir. Öyle ki, kas kütle- sindeki bu artış, kadınlara oranla hemen hemen %50 daha fazladır. Bu, vücudun öteki bölümlerinde de, protein içeri- ğinin artmasıyla birlikte görülmektedir. Derideki değişim- lerin pek çoğu, protein depolanmasına bağlı olarak gelişir ve hatta sesin değişmesi de testosteronun anabolik işle- vine bağlı olabilir.

Testosteron ve diğer androjenlerin vücutta kas yapı- sına büyük etkisi nedeniyle, sentetik androjenler atlet- lerde kas performansını yükseltmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, bu uygulamaya şiddetle karşı çıkmaktadır. Çünkü Bölüm 84’de spor fizyolojisi ile ilgili olarak tartışılacağı gibi, aşırı testosteronun uzun süre içinde zararlı etkileri olmaktadır. Bunun yanında, testosteron veya sentetik androjenler, bazen ileri yaş- larda “gençlik hormonu” olarak kasların gücünü ve sert- liğini korumak için de kullanılmaktadır; fakat sonuçları tartışmalıdır.

Testosteron Kemik Büyümesini ve Kalsiyum Depolan- masını Artırır. Pubertede ortaya çıkan dolaşımda büyük oranda testosteron artışından sonra (veya uzun süreli testosteron enjeksiyonlarından sonra), kemikler oldukça kalınlaşır ve önemli ölçüde kalsiyum tuzları depolanır. Böylece, testosteron hem kemik matriksin toplam mik- tarını artırır; hem de kalsiyumun depolanmasını sağlar. Kemik matriksindeki bu artışın, testosteronun proteinler üzerinde genel anabolik etkisi sonucunda oluştuğu, kalsi- yum tuzlarının birikiminin ise, proteinlerin artışına bağlı olarak geliştiği sanılmaktadır.

Testosteron pelvis üzerinde de özgül bir etkiye sahip- tir. (1) pelvisin daha dar ve (2) uzun olmasını sağlar, (3) kadındaki geniş, oval pelvis yapısı yerine, huniye benzer şekil almasına yol açar ve (4) pelvisin yük taşımaya karşı direncini çok artırır. Testosteron yokluğunda, erkeğin pel- vis gelişimi kadındakine benzer şekilde gelişir.

Testosteron kemiklerin büyüklüğünü ve dayanıklılığını artırıcı etkisi nedeniyle, bazen yaşlı erkeklerde osteoporoz tedavisinde kullanılmaktadır.

Büyüme dönemindeki çocuklarda testosteronun (veya başka bir androjenin) anormal düzeyde, aşırı salgılanması kemiklerin belirgin şekilde, hızla büyümesine ve vücutun tümüyle hızla gelişmesine neden olur. Bunun yanında, testosteron aynı zamanda uzun kemiklerde epifizlerin erken kapanmasına neden olur. Böylece büyümenin hızlı olmasına rağmen epifizlerin erken kapanması, kişinin hiç testosteron salgısı olmadan erişebileceği uzunlukta boya sahip olmasını engeller. Hatta normal erişkin erkeklerde de boy, puberte öncesi kastre edilmiş kişinin boyundan biraz daha kısadır.

Testosteron Bazal Metabolizmayı Artırır. Yüksek dozda testosteron enjeksiyonu, bazal metabolizma hızını %15 kadar artırabilir. Hatta adölesan ve erken erişkin dönemlerinde testislerden salgılanan normal testoste- ron miktarı bile, bazal metabolizmayı testislerin aktif olmadığı döneme göre % 5-10 oranında hızlandırabilir. Metabolizma üzerine bu artırıcı etki olasılıkla testostero- nun protein anabolizması üzerine etkisinin dolaylı sonu- cudur. Protein miktarının, özellikle enzimlerin artışı tüm hücrelerde aktiviteyi artırmaktadır.

Testosteron Eritrositleri Arttırır. Kastre edilmiş bir erişkine, normal dozda testosteron enjekte edile- cek olursa, bir mm³ başına eritrosit sayısı %15-20 artış gösterir. Bunun yanında, erkeklerde eritrosit sayısının, kadınlardaki ortalamaya göre mm³’de yaklaşık 700.000 daha fazla olduğu bilinmektedir. Testosteron ve artmış hematokrit arasında güçlü bir ilişki olmasına rağmen, testosteronun doğrudan eritropoietin seviyelerini arttı- rıp arttırmadığı veya eritrosit yapımı üzerine doğrudan etkiye sahip olup olmadığı açık değildir. Testosteronun eritrosit yapımı üzerine bu etkisi, en azından kısmen, testosteron uygulanmasından sonra oluşan metabolik hızdaki artışa bağlı olabilir.

Elektrolit ve Su Dengesi Üzerine Etkisi. Bölüm 77’de işaret edildiği gibi, birçok steroid hormon böbreğin distal tübüllerinde sodyum geri emilimini artırabilir. Testosteron da aynı etkiye sahip bir hormondur. Ancak, adrenal mine- ralokortikoidlerle karşılaştırıldığında, etkinin çok küçük olduğu anlaşılır. Bununla beraber, puberte sonrası erkekte kan ve hücre dışı sıvı hacmi, ağırlıklarına oranla, %5-10 oranında daha fazla bulunur.

Testosteronun Etkisinin Temel Hücreiçi Mekanizması

Testosteronun temel etkisi, hedef hücrelerde protein yapım hızını arttırmaktır. Bu etki, testosteroonun en çok etkilenen bir organ olan prostat bezinde, sayısız ince- melerle araştırılmıştır. Bu bezde, testosteron, salgılan- dıktan birkaç dakika sonra hücre içine girer. Sonrasında hücre içi bir enzim olan 5 α -redüktaz enziminin etkisi altında *dihidrotestosteron*’a dönüşür ve sitoplazmik “reseptör proteini”ne bağlanır. Reseptör-hormon komp- leksi daha sonra çekirdeğe girer ve çekirdekteki bir pro- teinle bağlanarak DNA-RNA transkripsiyon işlemini uyarır. Otuz dakika içinde, RNA polimeraz aktifleşir ve

prostat hücrelerinde RNA konsantrasyonu artmaya başlar. Bu olayı, hücrel protein miktarının giderek artışı izler. Birkaç gün sonra, ayrıca prostat bezindeki DNA miktarında ve beraberinde prostat hücrelerinin sayısında artış gözlenir.

Böylece, testosteron genelde vücudun her yerinde protein yapımını büyük oranda artırmakta, ancak bu artış daha özgül olarak ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişmesinden sorumlu olan "hedef" organ ve dokularda görülmektedir.

Testosteronla ilgili son çalışmalar, hormonun diğer steroid hormonlar gibi, yeni protein sentezini gerektirmeyen bazı hızlı *non-genomik etkileri* olduğunu göstermektedir. Ancak testosteronun non-genomik etkilerinin fizyolojik önemi henüz belirlenmemiştir.

Erkek Cinsel İşlevlerinin Hipotalamus ve Ön Hipofiz Bezinden Salgılanan Hormonlarla Kontrolü

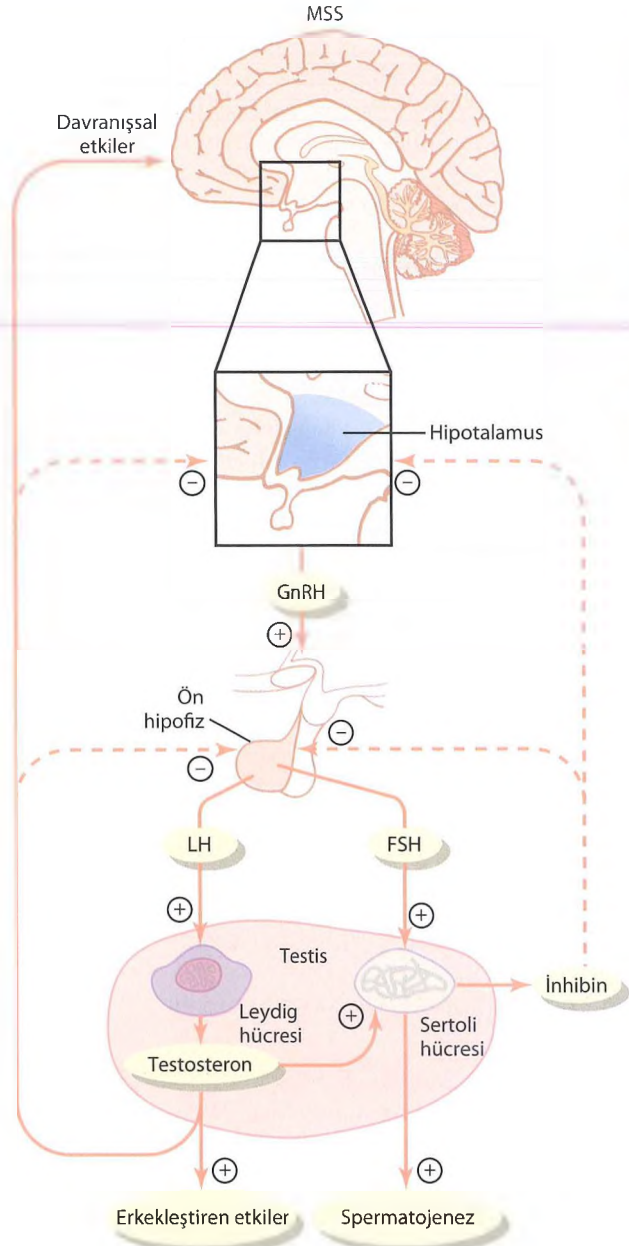
Erkek ve kadın her iki cinstede cinsel işlevlerin kontrolü büyük oranda hipotalamustan *gonadotropin-serbestleştirici hormon* (Gn-RH) salgısı ile başlar (Şekil-80-10). Bu hormon, ön hipofiz bezini uyarak *gonadotropik hormonlar* adı verilen iki hormonun salgılanmasına neden olur: (1) *Luteinizan hormon* (LH) ve (2) *folikül uyarıcı hormon* (FSH). LH, testislerden testosteron salgılanması için başlıca uyarandır. FSH ise, özellikle spermatojenez uyarır.

GnRH'nın LH ve FSH Salgısını Artırıcı Etkisi

GnRH 10 amino asitli bir peptit olup, *hipotalamusun arkuat çekirdeğinde* yer alan nöron gövdelerinden salgılanır. Bu nöronların sonlanmaları başlıca, hipotalamusun medyan eminens bölgesinde gerçekleşir. Bu bölgedeki nöronlardan salgılanan GnRH, hipotalamus-hipofiz portal sistemi damarlarına serbestlenir. Daha sonra, GnRH portal kan yoluyla ön hipofize taşınır ve iki gonadotropinin, LH ve FSH'nın salgılanmasını uyarır.

GnRH aralıklı olarak 1-3 saatte bir, birkaç dakika süreyle salgılanır. Hormonun uyarıcılık şiddeti, iki olaydan etkilenir: (1) Salgılama döngülerinin sıklığı ve (2) her bir döngüde salgılanan GnRH'nın düzeyi.

Ön hipofizden LH salgılanması da döngüler halinde ve tamamen pulsatil olarak salgılan GnRH'a bağlı olarak salgılanır. Oysa FSH salgısı, GnRH düzeyindeki küçük değişimlere bağlı olarak çok hafif artış ya da azalma gösterir. GnRH'daki uzun süreli değişimlere karşın, FSH birkaç saatten fazla bir dönem sonunda çok yavaş yanıt verir. GnRH salgısı ile LH salgısı arasındaki çok yakın ilişki nedeniyle, GnRH aynı zamanda *LH-serbestleştirici hormon* olarak da kabul edilir.



Şekil 80-10 Erkekte hipotalamus-hipofiz-testis ekseninde geribildirim düzenlemeleri. Uyarıcı etkiler (+), baskılayıcı etkiler (-) ile gösterilmiştir. FSH; folikül uyarıcı hormon, GnRH gonadotropin-serbestleştirici hormon; LH, luteinizan hormon.

Gonadotropik Hormonlar: LH ve FSH

Gonadotropik hormonlar, LH ve FSH, ön hipofiz bezinde *gonadotropinler* adı verilen aynı hücrelerden salgılanırlar. Hipotalamustan GnRH sekresyonu olmadığında, hipofiz bezinden LH ya da FSH hemen hemen hiç salgılanmaz.

LH ve FSH, glikoprotein yapısında hormonlardır. LH ve FSH testislerdeki hedef dokular üzerinde *siklik adenozin monofosfat ikinci haberci sistemini aktive ederler*. Bu sistem daha sonra hedef hücrelerdeki özgül enzim sistemlerinin aktive olmasını sağlar.

Testosteron Yapımının LH Tarafından Düzenlenmesi.

Testislerin *interstisyel Leydig hücreleri*nden testosteron salgılanması, yalnızca hipofiz bezinden salgılanan LH'nin uyarısı ile gerçekleşir. Bunun da ötesinde, salgılanan testosteron miktarı, uyarıcı LH miktarıyla yaklaşık doğru orantılıdır.

Testislerde olgun Leydig hücreleri normalde doğumdan sonra birkaç hafta kadar bulunur; daha sonra 10 yaşından sonrasına kadar görülmez. Ancak, herhangi bir yaştaki çocuğa saflaştırılmış LH enjekte edilmesi veya puberte döneminde LH salgısının artması, testislerdeki fibroblastlara benzeyen interstisyel hücrelerin, işlevsel Leydig hücrelerine dönüşmesine neden olur.

Ön Hipofizin FSH ve LH Salgısının Testosteron Tarafından Baskılanması-Testosteron Salgısının Negatif Geribildirimle Kontrolü. LH uyarısı ile testislerden salgılanan testosteron hormonu, karşıt olarak ön hipofizden LH salgısını baskılar (Şekil 80-10). Bu baskılamanın büyük kısmı olasılıkla, testosteronun doğrudan hipotalamusa etkisi sonucu, GnRH salgısının azaltılmasına bağlıdır. Bu da daha sonra, ön hipofizden LH ve FSH salgısını azaltır ve LH'nin azalması da testislerin testosteron salgısında azalmaya neden olur. Böylece, testosteron salgısının her çok fazla artışında, otomatik olarak negatif geribildirim etkisiyle hipotalamusun ve ön hipofizin salgısı azaltılarak testosteron sekresyonu baskılanır ve hormon düzeyi normale getirilir. Buna zıt olarak, testosteronun çok az olması halinde hipotalamustan yüksek düzeyde GnRH salgılanır. Ön hipofizden LH ve FSH salgısı artar ve sonuç olarak testislerden testosteron sekresyonu artar.

Spermatojenезin FSH ve Testosteron ile Düzenlenmesi

FSH seminifer tübüllerde, özgül FSH reseptörleriyle Sertoli hücrelerine bağlanır. Bu olay, hücrelerin büyümesine ve çeşitli spermatojenik maddelerin salgılanmasına neden olur. Aynı anda, interstisyel alanlardaki Leydig hücrelerinden tübüller içine difüze olan testosteron (ve dihidrotestosteron) hormonu spermatojenез üzerinde güçlü bir trofik etki gösterir. Bu nedenle, spermatojenезin başlaması için, FSH ve testosteron hormonlarının her ikisi de gereklidir.

Seminifer Tübül Aktivitesinin Negatif Geribildirim Kontrolü-Inhibin Hormonunun Rolü. Seminifer tübüllerden sperm üretimi azaldığında, ön hipofiz bezinden FSH salgısı belirgin olarak artar. Bunun aksine, spermatojenезin çok hızlı artması ile FSH salgısı azalır. Ön hipofiz bezi üzerindeki bu negatif geribildirim etkisinin sebebinin, Sertoli hücrelerinden salgılanan, *inhibin* adı verilen bir başka hormon olduğu düşünülmektedir (Şekil 80-10). Bu hormon, doğrudan ön hipofiz bezi üzerinde, FSH salgısını baskılayan kuvvetli bir etkiye sahiptir. Ayrıca, hipotalamusta GnRH salgısını baskılayan olası hafif bir etkiden de söz edilmektedir.

Molekül ağırlığı 10.000-30.000 arasında değişen inhibin, LH ve FSH gibi glikoprotein yapısında bir hormondur. Sertoli hücre kültürlerinden izole edilmiştir. Ön hipofiz bezi üzerindeki baskılayıcı etkisi, spermatojenезin

kontrolünde önemli bir negatif geribildirim mekanizması oluşturur. Buna eş olarak, aynı zamanda testosteron salgısının düzenlenmesine de yardım eder.

Gebelik Süresince Plasentadan Salgılanan İnsan Koriyonik Gonadotropini, Fetusun Testislerinden Testosteron Salgılanmasını Uyarır

Gebelik süresince, plasentadan salgılanan *insan koriyonik gonadotropini* (hCG) hem anne hem de fetus dolaşım sisteminde bulunur. Bu hormon cinsel organlar üzerinde tamamen LH'a benzer etkiler yaratır.

Böylece, gebelik sırasında, eğer fetus erkekse, hCG fetus testislerinden testosteron salgılanmasına neden olur. Bu testosteron, daha önce de belirtildiği gibi, erkekte seksüel organların oluşumunu sağlamak için çok önemlidir. hCG ve gebelikteki işlevleri Bölüm 82'de detaylı olarak tartışılacaktır.

Puberte ve Düzenlenmesi

Pubertenin gelişiminin başlaması çok eski bir gizdir. Çocukluk çağında *hipotalamusun yeterli düzeyde GnRH salgılamadığı artık bilinmektedir*. Bunun nedenlerinden biri, çocukluk döneminde seks steroid hormonlarının her birinin az miktarda salgılanmasının hipotalamusun GnRH salgısında güçlü bir baskılayıcı etki göstermesidir. Ayrıca, henüz bilinmeyen nedenlerle puberte çağında hipotalamustan GnRH salgılanması çocukluk dönemindeki baskılamadan kurtulmakta ve erişkin seksüel yaşam başlamaktadır.

Erişkin Erkek Cinsel Yaşamı ve Erkek Klimakteryum.

Puberteden sonra, gonadotropik hormonlar yaşamın geri kalan sürecinde hipofiz bezinden salgılanırlar ve en azından bir miktar spermatojenез ölüme kadar sürer. Buna rağmen, erkeklerin çoğunda seksüel işlevler 50 ya da 60 yaşlarında yavaş yavaş geriler. Bir araştırmada, seksüel ilişkilerin sona erme yaşı, değişkenlikler çok olsa da, ortalama 68 olarak belirtilmektedir. Şekil 80-9'de gösterildiği gibi, seksüel işlevlerdeki azalma, testosteron salgısının azalmasıyla ilgilidir. Erkek seksüel işlevlerindeki azalmaya *erkek klimakteryum* adı verilir. Klimakterik erkeklerde bazen sıcak basması, bunalma, psişik bozukluklar gibi kadının menopoz dönemindeki semptomlara benzer rahatsızlıklar görülebilir. Bu semptomlar testosteron, sentetik androjenler ve hatta kadın menopoz semptomlarının tedavisinde kullanılan östrojenlerin uygulanması ile düzeltilebilir.

Erkek Cinsel İşlevinin Bozuklukları**Prostat Bezi ve Bozuklukları**

Prostat bezi çocukluk döneminde, göreceli olarak küçüktür ve puberteden itibaren testosteron uyarısı ile büyümeye başlar. Bezin büyüklüğü yaklaşık 20 yaşında kalıcı boyutlara ulaşır ve genelde 50 yaşına kadar aynı boyutlarda kalır. Bu yaştan sonra, bazı erkeklerde testislerin testosteron salgısının azalması ile küçülmeye başlar.

Yaşlı erkeklerin birçoğunda sıklıkla iyi huylu prostatik fibroadenom gelişimi görülür. Bu tümörler idrar yollarında

tıkanmalara yol açabilir. Bu hipertrofi testosterona bağlı değil, prostat dokusunun büyümesine bağlıdır.

Prostat bezinin kanseri tamamen farklı bir durumdur ve tüm erkek ölümlerinin yaklaşık olarak %2-3'ü prostat kanserine bağlıdır. Prostat bezi kanseri oluştuktan sonra kanserli hücreler, genellikle testosteronla uyarılarak daha hızlı büyürler. Testislerin çıkarıldığı ve böylece testosteron yapımının engellendiği durumda kanser hücrelerinin baskılandığı gözlenir. Prostat kanserleri genellikle östrojen uygulaması ile de baskılanabilir. Bunun yanında, tüm vücut kemiklerinde metastazı bulunan prostat kanserli hastalar, testisleri çıkarılarak, östrojen verilerek ya da her ikisi birden uygulanarak birkaç yıl başarı ile tedavi edilebilirler. Bu tedavi sonrasında metastazlar genellikle boyut olarak küçülür ve kemikler kısmen iyileşir. Bu tedavi kanseri durdurmaz; ancak yavaşlatır ve bazen şiddetli kemik ağrılarını büyük ölçüde azaltır.

Erkek Hipogonadizm

Testislerin işlev yapmadığı fetal yaşamda, fetusta erkek seks özelliklerinin hiçbiri gelişmez. Bunun yerine kadın organları oluşur. Bunun nedeni, seks hormonları olmadığında, erkek veya dişi fetusun temel genetik özelliklerinin dişi seks organlarını oluşturmalarıdır. Ancak testosteron varlığında, dişi seks organlarının oluşumu baskılanır ve bunun yerine erkek organlarının oluşumu indüklenir.

Erkek çocuk puberte öncesinde testislerini kaybederse, önkoidizm gelişir ve bu kişi ömür boyu infantil (çocuğu) cinsel organlara ve seksüel özelliklere sahip olur. Önkoid erişkinin boyu, epifizleri yavaş kapandığı için normal erkeğin boyundan biraz daha uzun olur. Buna karşın kemikleri oldukça incedir ve kasları normal erkeğe göre çok zayıftır. Sesi çocuk sesine benzer, saçlarında dökülme olmaz ve yüzde ve vücutta normal erkeksi kıl dağılımı olmaz.

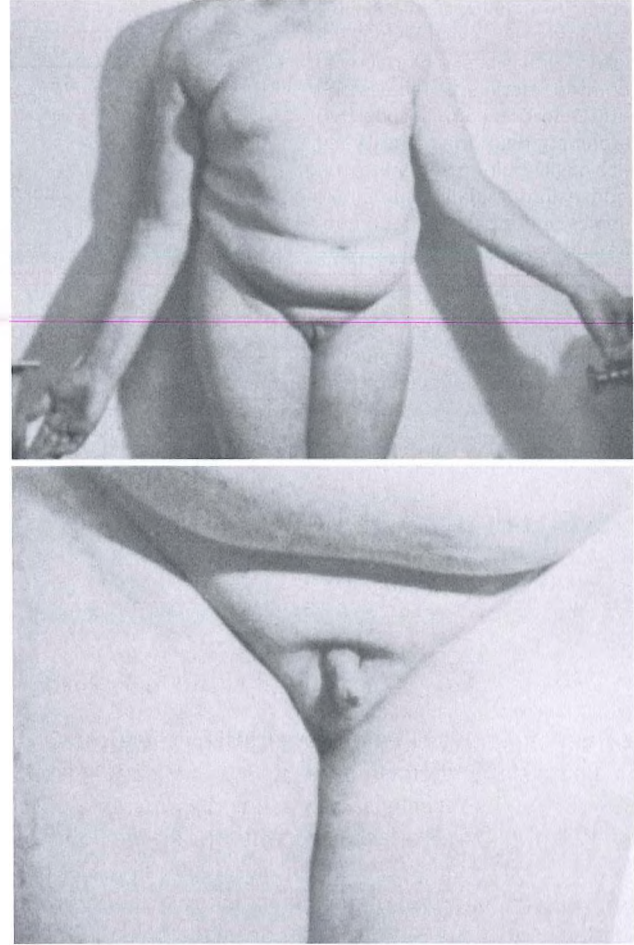
Erkek puberte sonrası kastre edilecek olursa, bazı ikincil cinsiyet özellikleri çocuklukta şekline geri dönerken, bazıları da erişkindeki gibi kalır. Cinsiyet organları boyut olarak hafifçe küçülmelerine karşın, çocukluk çağındaki duruma dönmeyen ve sesin bas özelliği çok az değişir. Bunun yanında, erkeğe özgü kıl oluşumu kaybolur, kemik yapısı azalır, kaslı erkek yapısı kaybolur.

Kastre erişkin erkeklerde cinsel arzular azalır, ancak kaybolmaz; daha önceki deneyimleriyle cinsel aktivitelerini sürdürebilirler. Ereksiyon, kastrasyon öncesindeki gibi kolay olmasa bile, başarılı olabilir. Ancak ejakülasyon çok seyrek görülür. Bunun başlıca nedeni, semeni oluşturan organların dejenerasyonu ve testosterona bağlı psikik arzuların kaybolmasıdır.

Bazı olgularda hipogonadizm, hipotalamusta genetik bozukluk nedeniyle normal miktarda GnRH salgısının olmamasından kaynaklanır. Bu durum sıklıkla, hipotalamusun beslenme merkezinin anomalileriyle birlikte görülür. Bu kişilerde aşırı yemek yeme görülür. Sonuç olarak, önkoidizmle birlikte ağır şişmanlık ortaya çıkar. Bu durumda bir hasta Şekil 80-11'de görülmektedir. Bu tabloya *adipozogenital sendrom*, *Frölich sendromu* ya da *hipotalamik önkoidizm* adı verilir.

Testis Tümörleri ve Erkek Hipergonadizm

Testislerde interstisyel Leydig hücre tümörleri çok seyrek görülür. Ancak tümör geliştiğinde, testosteron salgısı normalin 100 katı kadar artabilir. Bu tip tümörler genç çocuklarda ortaya çıktığında kas ve kemikler hızla büyür; ancak epifizle-



Şekil 80-11 Puberte dönemindeki bir erkekte adipozogenital sendrom. Obeziteye ve seksüel organların çocuğu görünümüne dikkat ediniz (Dr. Leonard Posey'in izniyle.)

rin erken kapanması nedeniyle boy genellikle kısa kalır. Bu tip interstisyel hücre tümörleri erkekte seksüel organların aşırı gelişmesine, tüm kasların ve sekonder erkek cinsiyet karakterlerinin gelişmesine neden olur. Erişkin erkekte, küçük interstisyel hücre tümörlerini teşhis etmek güçtür. Çünkü bu insanda erkeksi karakterler zaten mevcuttur.

Germinal epitel hücre tümörleri genellikle interstisyel Leydig tümörlerinden daha sık görülür. Çünkü germinal hücrelerin hemen hemen her tip hücreye dönüşme özelliği vardır. Bu tümörlerin çoğu plasenta dokusu, saç, diş, kemik, deri gibi pek çok dokuyu içerir. Bütün bunlar aynı tümör kütleleri içinde bulunurlarsa *teratoma* adı verilir. Bu tümörler genellikle çok az hormon salgırlar. Ancak, tümörde önemli miktarda plasenta dokusu gelişirse, tümör, bol miktarda, LH'a benzeyen işlevi olan hCG salgılayabilir. Benzer şekilde, bazen östrojenik hormonlar da bu tümörlerden salgılanabilir ve *jinekomasti*'ye (memenin aşırı büyümesi) yol açar.

Erkekte Eretil Fonksiyon Bozukluğu

"İmpotans" olarak da adlandırılan erektile fonksiyon bozukluğu, yeterli bir cinsel ilişki için erkekte yeterli *ereksiyon sertliğinin* oluşmadığı veya sürdürülemediği durumu tanımlar.

Prostat cerrahisinde parasempatik sinirlerin travması gibi nörolojik problemler, yetersiz testosteron düzeyleri ve bazı ilaçlar (*nikotin, alkol, antidepresanlar*) erektil disfonksiyonu artırabilirler.

Kırk yaşından büyük erkeklerde erektil disfonksiyon sıklıkla altta yatan bir vasküler hastalık nedeniyle oluşur. Daha önce tartışıldığı gibi yeterli kan akımı ve nitrik oksit oluşumu penil ereksiyon için şarttır. *KontROLSÜZ hipertansiyon, diyabet ve aterosklerozun* bir sonucu olarak ortaya çıkan vasküler hastalık, penisin de yer aldığı vücudun tüm kan damarlarının genişleme yeteneğini azaltır. Vazodilatasyon oluşumundaki bu bozulmanın bir kısmı nitrik oksit serbestlenmesindeki azalma nedeniyle olur.

Vasküler hastalık nedeniyle oluşan erektil disfonksiyon sıklıkla sildenafil (Viagra), vardenafil (Levitra) veya tadalafil (Cialis) gibi *fosfodiesteraz 5 (PDE-5) inhibitörleri* ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir. Bu ilaçlar erektil dokuda, sıklık GMP enzimini hızlı bir şekilde yıkan fosfodiesteraz 5 enzimini inhibe ederek, sıklık GMP düzeylerini artırır. Böylece sıklık GMP yıkımını inhibe eden PDE-5 inhibitörleri ereksiyonu sağlayan sıklık GMP'nin etkisini artırır ve süresini uzatır.

Pineal Bez ve Bazı Hayvanlarda Mevsime Bağlı Fertiliteyi Kontrol Etme İşlevi

Pineal bezin varlığı çok uzun zamandır bilinmektedir. (1) cinsel duyguları artırdığı, (2) enfeksiyonlara karşı koruduğu, (3) uykuyu uyardığı, (4) ruhsal durumumuzu iyileştirdiği ve (5) yaşamı uzattığı (%10-25 oranında) gibi pek çok işlevi olduğu bilinmektedir. Karşılaştırmalı anatomi, pineal bezin bazı aşağı hayvanlarda başın arka tarafında üçüncü bir gözün zamanla küçülmüş bir kalıntısı olduğunu ortaya koymuştur. Fizyologların çoğu, onun işlevi olmayan bir kalıntı olduğu fikrini kabullenirken, diğerleri de uzun yıllar bezin cinsel aktivite kontrolünde ve üreme üzerinde önemli rolü olduğunu savunmuşlardır.

Ancak, günümüzde yıllarca süren araştırmalardan sonra, pineal bezin gerçekten de cinsel ve üreme işlevinde düzenleyici bir rol oynadığı ortaya çıkmıştır. Yılın belirli mevsimlerinde, yavrularına bakan aşağı grup hayvanlarda pineal bez çıkarıldığında ya da sinirsel devreleri kesildiğinde yıllık mevsime bağlı üreme dönemleri kaybolmaktadır. Bu hayvanlarda yavruların hayatta kalabilmeleri için ilkbahar ve yaz başlarında doğması gerekliliği nedeniyle mevsimsel fertilizasyon çok önemlidir. Bu etkinin mekanizması henüz kesin olarak açıklanamamıştır, fakat aşağıda belirtildiği şekilde olduğu sanılmaktadır.

İlk olarak, pineal bez gözlerle hergün gelen günlük ışık miktarı veya "zaman kalıbı" ile denetlenir. Örneğin, hamsterler günde 13 saatten fazla *karanlıkta* tutulduklarında, pineal bez aktive olmakta, daha kısa süreli karanlıkta ise daha az aktivasyon görülmektedir. Aktivasyon ve aktivasyonsuzluk arasında çok ince bir denge bulunmaktadır. Işık uyarısı göz sinirleriyle hipotalamusun suprakiazmatik çekirdeklerine, sonra da pineal beze geçerek pineal salgıyı aktive eder.

İkinci olarak, pineal bez melatonin ve diğer benzer maddeleri salgılar. Melatonin ya da diğer maddelerden biri kan yolu ile veya üçüncü ventrikül sıvıları aracılığı ile ön hipofize giderek gonadotropik hormon salgısını *azaltır*.

Böylece, pineal bez salgısının varlığında, gonadotropik hormon salgısı bazı hayvanlarda baskılanır, gonadları inhibe olur ve hatta küçülür. Bu durum büyük bir olasılıkla, kış aylarının başlarında, karanlık süresi arttığında ortaya çıkar. Yaklaşık 4 ay kadar işlevsiz kaldıktan sonra, gonadotropik hormon salgısı, pineal bezin inhibitör etkisinden kurtulur ve gonadlar bir kez daha işlevsel olarak aktif duruma geçer, ilkbahar aktivitesi için hazırlanırlar.

Acaba, pineal bez, insanda üreme işlevini aynı şekilde kontrol eder mi? Bunun yanıtını vermekten henüz çok uzaktayız. Bununla birlikte, pineal bez bölgesinin tümörleri bilinmektedir. Bunlardan bazıları, pineal bez hormonlarının aşırı miktarda salgılanmasına neden olurlar. Bazıları ise, bezleri çevreleyen dokularda gelişip pineal beze bası yaparak onu haraplar. Bu iki tip tümör de aynı sıklıkta ağır hipogonadal ya da hipergonadal işlev bozukluklarına yol açar. Bu da, pineal bezin insanda da belki seksüel dürtü ve üreme işlevinin kontrolünde, en azından bazı etkilerinin bulunduğunu ortaya koymaktadır.

Kaynaklar

- Brennan J, Capel B: One tissue, two fates: molecular genetic events that underlie testis versus ovary development, *Nat Rev Genet* 5:509, 2004.
- Compston JE: Sex steroids and bone, *Physiol Rev* 81:419, 2001.
- Foradori CD, Weiser MJ, Handa RJ: Non-genomic actions of androgens, *Front Neuroendocrinol* 29:169, 2008.
- Foresta C, Zuccarello D, Garolla A, et al: Role of hormones, genes, and environment in human cryptorchidism, *Endocr Rev* 29:560, 2008.
- Kocer A, Reichmann J, Best D, et al: Germ cell sex determination in mammals, *Mol Hum Reprod* 15:205, 2009.
- Lahn BT, Pearson NM, Jegalian K: The human Y chromosome, in the light of evolution, *Nat Rev Genet* 2:207, 2001.
- Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, et al: Klinefelter's syndrome, *Lancet* 364:273, 2004.
- Matzuk M, Lamb D: The biology of infertility: research advances and clinical challenges, *Nat Med* 14:1197, 2008.
- McVary KT: Clinical practice. Erectile dysfunction, *N Engl J Med* 357:2472, 2007.
- Michels G, Hoppe UC: Rapid actions of androgens, *Front Neuroendocrinol* 29:182, 2008.
- Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB: Prostate cancer, *N Engl J Med* 349:366, 2003.
- Park SY, Jameson JL: Transcriptional regulation of gonadal development and differentiation, *Endocrinology* 146:1035, 2005.
- Plant TM, Marshall GR: The functional significance of FSH in spermatogenesis and the control of its secretion in male primates, *Endocr Rev* 22:764, 2001.
- Reckelhoff JF, Yanes LL, Iliescu R, et al: Testosterone supplementation in aging men and women: possible impact on cardiovascular-renal disease, *Am J Physiol Renal Physiol* 289:F941, 2005.
- Rhoden EL, Morgentaler A: Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring, *N Engl J Med* 350:482, 2004.
- Simonneaux V, Ribelayga C: Generation of the melatonin endocrine message in mammals: a review of the complex regulation of melatonin synthesis by norepinephrine, peptides, and other pineal transmitters, *Pharmacol Rev* 55:325, 2003.
- Walker WH: Molecular mechanisms of testosterone action in spermatogenesis, *Steroids* 74:602, 2009.
- Wang RS, Yeh S, Tzeng CR, et al: Androgen receptor roles in spermatogenesis and fertility: lessons from testicular cell-specific androgen receptor knockout mice, *Endocr Rev* 30:119, 2009.
- Wilhelm D, Palmer S, Koopman P: Sex determination and gonadal development in mammals, *Physiol Rev* 87:1, 2007.
- Yan W: Male infertility caused by spermiogenic defects: lessons from gene knockouts, *Mol Cell Endocrinol* 306:24, 2009.

Gebelik Öncesi Kadın Fizyolojisi ve Kadın Hormonları



ilgili olup gebelik ve doğum fizyolojisi Bölüm 82'de ele alınacaktır.

Kadın Cinsel Organlarının Fizyolojik Anatomisi

Şekil 81-1 ve 81-2'de *overler*, *fallop tüpleri* (*rahim tüpleri de denir*), *uterus* ve *vajina* dahil kadın üreme sisteminin temel organları gösterilmektedir. Üreme, overlerde yumurta hücrelerinin gelişimi ile başlar. Her bir aylık cinsel döngünün ortasında, tek bir ovum over follikülünden, iki fallop tüpünün açık fimbriyal uçlarına yakın karın boşluğuna atılır. Ovum, daha sonra fallop tüplerinin biri aracılığı ile uterusu geçer. Eğer ovum bir spermle döllenecek olursa, uterusu implante olur ve orada fetus, plasenta ve fetal zarlar gelişir ve sonunda bir bebek halini alır.

Fetal yaşam süresince overlerin dış yüzü, embriyolojik olarak germinal plak epitelinin kaynaklanan, *germinal epitel hücreleriyle* kaplıdır. Dişi fetus geliştikçe, germinal epitelden *primordiyal yumurta hücreleri* farklılaşır ve over korteksine doğru göçer. Her bir ovum, over *stromasından*, bir iç hücre tabakasını kendi etrafında toplayarak bu tabakaya (overin destek dokusu) epiteloid karakter kazandırır. Bu hücrelere *granüloza hücreleri* adı verilir. Tek katlı granüloza hücreleri ile çevrili ovum *primordiyal follikül* olarak isimlendirilir. Ovum bu sırada henüz olgunlaşmamıştır, sperm ile döllenebilir hale gelebilmesi için iki hücre bölünmesine daha gereksinimi vardır. Bu aşamada ovum *primer oosit* olarak adlandırılır.

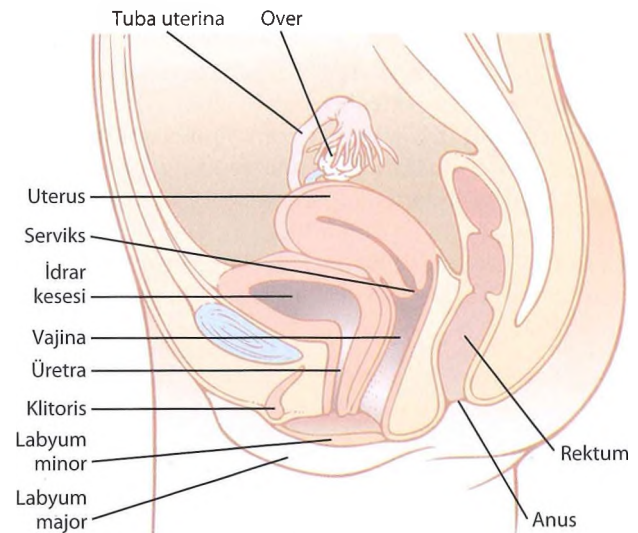
Yaklaşık 13 ile 46 yaşları arasında, yetişkin kadının doğurganlık döneminde, her ay bir yumurta hücresi oluşturmak üzere 400-500 primordiyal follikül gelişir. Üreme

yeteneği sona erdiğinde (*menopozda*), overlerde birkaç primordiyal follikül kalsa da, bunlar da kısa bir sürede dejenere olur.

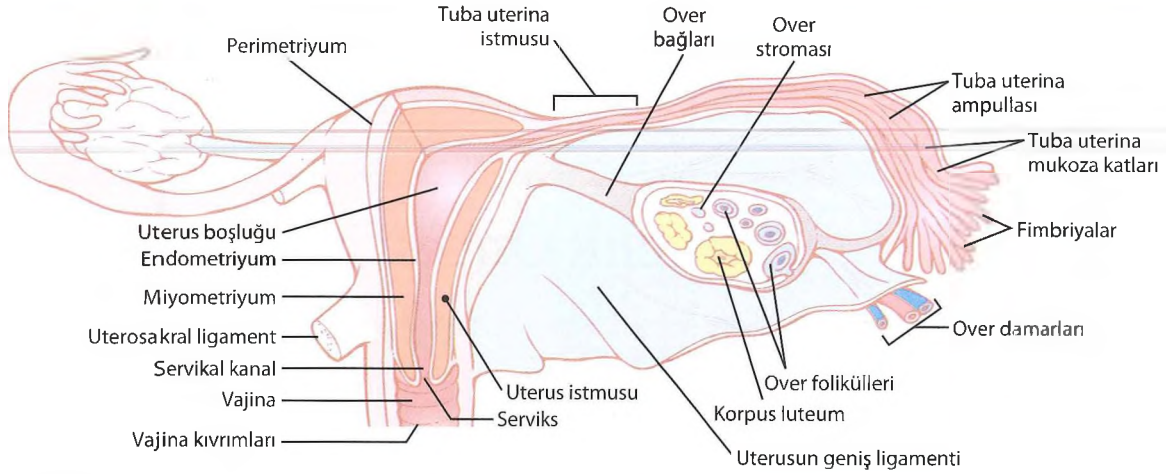
Kadında Hormonal Sistem

Kadın hormonal sistemi, erkekte olduğu gibi, hiyerarşik olarak sıralanmış üç hormondan oluşur, bunlar:

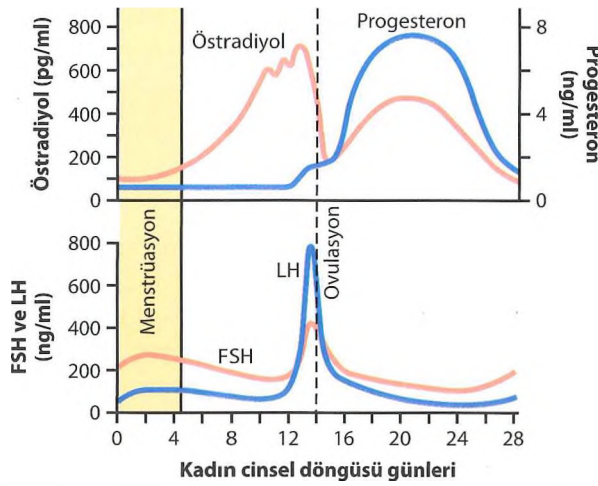
1. Bir hipotalamik serbestleştirici hormon olan *gonadotropin-serbestleştirici hormon* (GnRH)
2. Ön hipofiz seks hormonları olan *follikül-uyarıcı hormon* (FSH) ve *luteinizan hormon* (LH), her ikisi de hipotalamustan GnRH serbestlemesine yanıt olarak salgılanır
3. Over hormonları olan östrojen ve progesteron, ön hipofiz bezindeki iki cinsiyet hormonuna yanıt olarak, overlerden salgılanır



Şekil 81-1 Kadın üreme organları.



Şekil 81-2 Uterus, over ve tuba uterina'nın iç yapıları (Guyton'dan: Physiology of Human Body. 6 th ed. Philadelphia, Saunders College Publishing, 1984.)



Şekil 81-3 Normal kadın cinsel döngüsü sırasında gonadotropin ve over hormonlarının plazma konsantrasyonlarının yaklaşık değerleri. FSH, follikül-stimulan hormon; LH, luteinizan hormon.

Bu hormonların salgılanması, kadının aylık cinsel döngüsünün farklı zamanlarında keskin değişiklikler gösterir. Şekil 81-3 hipofiz ön lobundan salgılanan FSH ve LH (alttaki iki eğri) ile over hormonları östradiyol (östrojen) ve progesteronun (üstteki iki eğri) konsantrasyonlarındaki değişimleri göstermektedir.

Aylık cinsel döngü boyunca, hipotalamustan salgılanan GnRH miktarı da artma ve azalmalar gösterir. Ancak bu değişimler ön hipofiz seks hormonları ve over hormonlarındaki gibi keskin değildir. GnRH'ın serbestlenmesi erkeklerde olduğu gibi kadınlarda da pulsatildir ve ortalama her 90 dakikada bir kısa salınımlar şeklinde gerçekleşir.

Aylık Over Döngüsü; Gonadotropik Hormonların İşlevi

Kadının normal üreme çağı, dişilik hormonlarının aylık salgılanma oranındaki ritmik değişimler ve buna bağlı

olarak overlerde ve diğer cinsel organlarda görülen fiziksel değişimlerle karakterizedir. Bu ritmik kalıp, *kadında aylık cinsel döngü* (veya daha az hassasiyetle, *menstrüel döngü*) olarak adlandırılır. Döngü süresi ortalama 28 gündür. Bazı kadınlarda bu süre 20 gün kadar kısa veya 45 gün kadar uzun olabilir. Bununla beraber anormal döngü yapısı çoğunlukla azalan doğurganlıkla ilişkilidir.

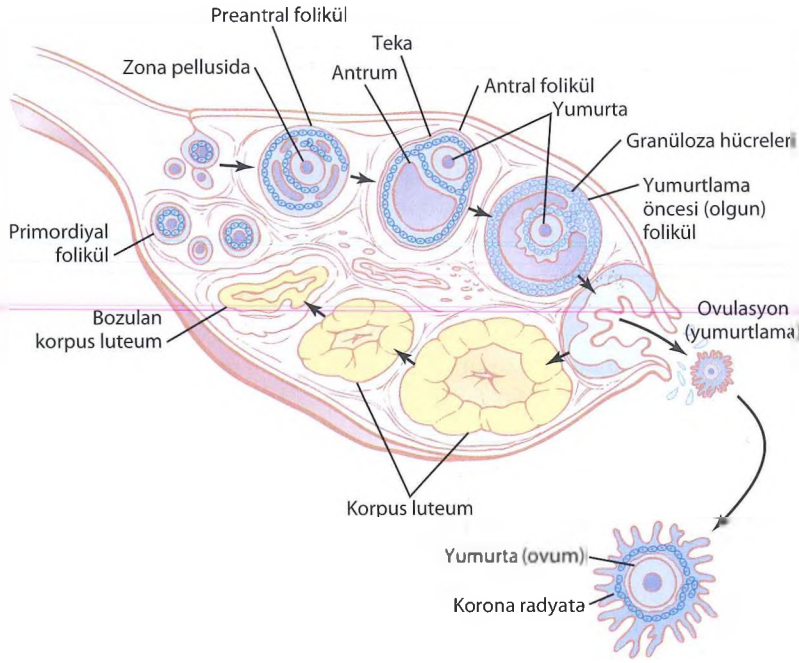
Kadın cinsel döngüsünün iki önemli sonucu vardır. İlk olarak, overlerden her ay *tek bir* ovum serbestlenir; böylece normal olarak her defasında tek bir fetus büyümeye başlar. İkinci olarak, uterus endometriyumu, ayın uygun zamanında, döllenmiş ovumun implante olabilmesi için önceden hazırlanır.

Gonadotropik Hormonlar ve Overler Üzerindeki Etkileri

Cinsel döngü sürecinde meydana gelen over değişiklikleri tamamen, ön hipofiz bezinden salgılanan gonadotropik hormonlara, yani FSH ve LH'ya bağlıdır. Bu hormonların yokluğunda overler, çocuklukta gonadotropik hormonların salgılanmadığı dönemde de olduğu gibi inaktif olarak kalır. Hipofiz 9-12 yaşları arasında giderek daha fazla FSH ve LH salgılamaya başlar. Bu da 11-15 yaşları arasında normal aylık cinsel döngünün başlamasına yol açar. Bu değişim dönemine *puberte* ve ilk menstrüel döngünün başlama zamanına ise *menarş* adı verilir. FSH ve LH, molekül ağırlıkları yaklaşık 30.000 olan küçük glikoproteinlerdir.

Kadında aylık cinsel döngü sürecinde, FSH ve LH Şekil 81-3'de gösterildiği gibi, artar ve azalır. Bu dönemsel değişimler, sonraki bölümde açıklanacağı gibi, döngüsel over değişimlerine neden olur.

Hem FSH hem de LH overlerdeki hedef hücrelerini, bu hücrelerin zarlarında bulunan son derece özgül reseptörlerine bağlanarak uyarır. Aktive olan reseptörler, hücrelerin hem salgı oranını, hem de büyüme ve çoğalma hızını arttırabilir. Bu uyarıcı etkilerin hemen hepsi Bölüm 74'de açıklandığı gibi hücre sitoplazmasındaki *ikinci haberci* *adonozin monofosfat sisteminin* aktivasyonu sonu-



Şekil 81-4 Overde folliküllerin büyümesinin aşamaları ve korpus luteum oluşumu gösterilmektedir.

cutur. Aktive olan cAMP, protein kinaz oluşumuna ve cinsiyet hormonlarının sentezini uyaran çeşitli *anahtar enzimlerin fosforilasyonuna* sebep olur.

Over Folliküllerinin Büyümesi- Over Döngüsünün “Folikül” Evresi

Şekil 81-4, overlerde follikül büyümesinin aşamalarını göstermektedir. Bir kız çocuğu doğduğunda, her bir ovum, tek tabaka halinde granüloza hücreleriyle çevrelenmiştir. Şekilde görüldüğü gibi granüloza hücre tabakası ile kaplı ovum *primordiyal follikül* olarak adlandırılır. Çocukluk çağı boyunca, granüloza hücrelerinin ovuma besin sağladığına inanılır. Aynı zamanda, oositlerin olgunlaşmasını baskılayan bir faktör olan, *oosit-matürasyonunu inhibe edici faktör* salgılayarak ovumun mayozun profaz aşamasında, primordiyal halde kalmasını sağlar. Puberte sonrasında, ön hipofiz bezinin büyük miktarda FSH ve LH salgılamasıyla, her iki over bazı folliküllerle birlikte büyümeye başlar.

Folikül büyümesinde ilk aşama, ovumun genişleyerek çapının 2-3 kat artmasıdır. Daha sonra, bazı folliküllere yeni granüloza hücre tabakaları eklenerek büyüme devam eder; bu folliküller *primer follikül* olarak bilinir.

Antral ve Veziküler Folliküllerin Gelişmesi. Aylık kadın cinsel döngüsünün her birinin ilk birkaç günü içinde ön hipofiz bezinden salgılanan FSH ve LH miktarı, hafif ya da orta derecede artar. Bu dönem içinde FSH'nın artışı LH'ya göre biraz daha fazladır. Bu hormonlar, özellikle FSH, her ay 6 ile 12 primer follikülün büyümesini hızlandırır. Hormonun ilk etkisi granüloza hücrelerinin proliferasyonunu hızlandırmak ve pek çok granüloza hücre tabakasının oluşumunu sağlamaktır. Buna ek olarak, overin interstisyel hücrelerinden kaynaklanan iç hü-

releri, granüloza hücrelerinin dış yüzeyinde tabakalar halinde toplanır ve *teka* adı verilen ikinci bir hücre kütlesi oluşturur. Bu yapı iki alt tabakaya ayrılır. *Teka interna*'da, hücreler granüloza hücrelerine benzer şekilde epitelioid özelliktedir ve ilave steroid seks hormonlarını (östrojen ve progesteron) salgılama yeteneğine sahiptir. *Teka eksterna* olarak adlandırılan dış tabaka ileri derecede damarlanmış bir bağ doku kapsülüne dönüşerek gelişen follikülün kapsülünü oluşturur.

Büyümenin erken proliferatif fazından sonra, granüloza hücre kütlesi, birkaç gün süreyle yüksek konsantrasyonda östrojen içeren *follikül sıvısı* salgılar. Östrojen kadın cinsiyet hormonlarının en önemlisidir (daha sonra tartışılacaktır). Bu sıvının birikimi Şekil 81-4'de görüldüğü gibi, granüloza hücre kütlesi içinde *antrum*'un belirmesine yol açar.

Erken fazda primer follikülün antral follikül haline dönüşümü, tek başına FSH tarafından uyarılır. Daha sonra büyüme olayı çok hızlanır ve *veziküler follikül* adı verilen daha büyük folliküllerin oluşumuna neden olur. Hızlı büyümeye yol açan etkenler şunlardır: (1) Follikül içine salgılanan östrojen granüloza hücrelerinde FSH reseptör sayısının artmasına neden olur. Bu da pozitif geri bildirim etkisi yaratarak granüloza hücrelerini FSH'ya karşı daha duyarlı hale getirir. (2) Hipofiz bezinden salgılanan FSH ve östrojenler birlikte, granüloza hücrelerinin yüzeyinde, aynı zamanda LH reseptörlerinin yapımını da hızlandırır. Böylece bu hücrelerde FSH uyarısına ek olarak, LH uyarısı da sağlanmış olur ve bu etki follikülün salgılama hızında daha da büyük bir artış meydana getirir. (3) Follikülden salgılanan östrojenin artmasına ilave olarak, ön hipofizden LH salgılanmasının da artması, birlikte follikülün teka hücrelerinin proliferasyonuna ve aynı zamanda da salgılarının artmasına yol açar.

Antral folliküller bir kez büyümeye başladıktan sonra, büyüme neredeyse patlayıcı bir tarzda gerçekleşir. Ovum

çap olarak üç dört kat daha büyü. Böylece, başlangıca göre toplam çapta 10 kata varan ya da kütlede 1000 kata kadar ulaşan bir artma görülür. Follikülün genişlemesiyle ovum, follikülün bir kutbuna yerleşmiş olan granüloza hücre topluluğunda gömülü olarak kalır.

Her Ay Tek Bir Follikül Tamamen Olgunlaşırken Geri Kalanlar Atreziye Olur. Bir hafta ya da daha uzun süreli büyüme olayından sonra, ovulasyon öncesinde, folliküllerden biri daha fazla büyümeye başlar, geriye kalan 5-11 gelişmiş follikül küçülür. Bu olaya involusyon (atrezi olarak adlandırılan bir süreç) adı verilir ve bu folliküllerin *atretik* olduğu söylenir.

Gerilemenin nedeni henüz tam olarak bilinmemektedir; ancak aşağıdaki varsayımlar ileri sürülmektedir: Diğerlerine göre daha fazla gelişim gösteren follikülden fazla miktarda salgılanan östrojen hipotalamusa etki ederek ön hipofizden FSH salgılanmasını baskılar. Bu yolla daha az gelişmiş folliküllerin büyümesi engellenir. Bu nedenle, en büyük follikül intrinsek pozitif geribildirim etkileriyle büyümeye devam ederken, diğer folliküllerde büyüme durur; hatta bu folliküller involusyona uğrar.

Atrezi süreci her ay ovulasyon için tek bir follikülün gelişmesine izin vermesi nedeniyle önemlidir; bu sayede genellikle her bir gebelikte birden fazla çocuğun oluşması önlenir. Ovulasyonun gerçekleşeceği zamanda sadece tek bir follikül 1-1,5 santimetre çapa ulaşarak *olgun follikül* adını alır.

Ovulasyon

Normal olarak 28 günlük cinsel döngüye sahip olan bir kadında, ovulasyon menstrüasyonun başlangıcından 14 gün sonra gerçekleşir. Ovulasyondan kısa bir süre önce, follikülün dış duvarı hızla dışa doğru kabarır, kapsülün merkezinde *stigma* adı verilen küçük bir alan meme başı gibi hafif bir çıkıntı yapar. Yarım saat kadar sonra, follikül sıvısı follikülün stigmasından sızmaya başlar. Yaklaşık iki dakika sonra stigmada geniş bir yırtık oluşur ve bu yırtık bir yandan daha visköz bir sıvının dışarı sızmasına neden olurken diğer yandan follikülün merkez bölgesinin dışarı doğru çıkmasına neden olur. Bu visköz sıvı beraberinde *korona radyata* adı verilen, binlerce küçük granüloza hücreleriyle kuşatılmış ovumu taşır.

LH Artışı Ovulasyon İçin Gereklidir. LH follikül büyümesinin son aşamasında ve ovulasyon için gereklidir. Eğer LH yoksa FSH çok büyük miktarlarda olsa bile, follikül ovulasyon evresine kadar gelişemez.

Ovulasyondan yaklaşık 2 gün önce, (tam olarak anlaşılmayan nedenlerden dolayı, fakat bölümde daha sonra ayrıntılı olarak tartışılacağı gibi), ön hipofiz bezinden LH salgılanma hızı belirgin şekilde artar ve ovulasyondan yaklaşık 16 saat önce, 6 ile 10 kat yükselerek büyük bir tepe yapar. FSH da aynı süreç içinde yaklaşık iki ile üç kat artar. FSH ve LH, birlikte etki ederek ovulasyondan önce son birkaç gün içinde, follikülün hızla şişmesini sağlar. LH ayrıca, granüloza ve teka hücreleri üzerinde de özgül etkilere sahiptir. Bu hücreleri progesteron salgılayan hücre-

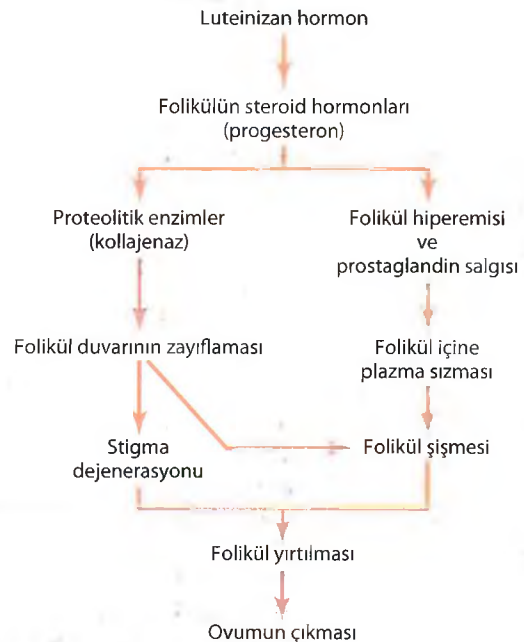
lere dönüştürür. Bu nedenle, ovulasyondan yaklaşık bir gün önce östrojen salgısı azalırken progesteron salgılanması artar.

Bu ortamda (1) follikül hızla büyür, (2) uzun süren aşırı östrojen salgılanma evresinden sonra, östrojen salgısı azalır ve (3) progesteron salgısının başlamasıyla ovulasyon gerçekleşir. Ovulasyon öncesi ilk evrede görülen hızlı LH artışı gerçekleşmezse, ovulasyon meydana gelmez.

Ovulasyonun Başlaması. Şekil 81-5, ovulasyonun başlaması için ön hipofiz bezinden yüksek miktarda LH salgılanmasının rolünü gösteren bir şemadır. LH progesteron içeren folliküldeki steroid hormonların hızla salgılanmasına yol açar. Birkaç saat içinde ovulasyon için gerekli iki olay gelişir: (1) *Teka eksterna* (follikülün kapsülü) lizozomlardan proteolitik enzimleri salgılamaya başlar. Bu enzimler kapsül duvarının çözülmesine ve duvarın zayıflamasına neden olur. Böylece tüm follikül daha fazla şişer ve stigma dejenere olur. (2) Aynı anda, follikül duvarında hızla yeni kan damarları oluşurken follikül dokularında prostaglandinler (vazodilatasyon yaratan yerel hormonlar) salgılanır. Bu iki etki, follikül içine plazma transüstasyonuna neden olarak follikülün şişmesine katkı sağlar. Sonunda follikülün şişmesi ve aynı zamanda stigmanın dejenerasyonu, follikülün yırtılmasına ve ovumun dışarı atılmasına yol açar.

Korpus Luteum-Over Döngüsünün “Luteal” Evresi

Follikülden yumurtanın atılmasını izleyen ilk birkaç saat içinde, geride kalan granüloza ve teka interna hücreleri hızla *lutein hücrelerine* dönüşür. Oluşan lutein hücrelerinin çapları iki kat ya da daha fazla genişlerken içlerine dolan lipid çökelmeleri nedeniyle de sarımsı bir renk kaza-



Şekil 81-5 Ovulasyon mekanizmasının şeması.

nır. Bu süreç *luteinizasyon* olarak adlandırılırken toplam hücre kütesine de *korpus luteum* denir. Bu süreçte korpus luteumu besleyecek damarsal bir yapının da gelişimi gerçekleşir. Bu süreç Şekil 81-4'de gösterilmiştir.

Korpus luteumda *granüloza hücreleri* çok yoğun olarak düz endoplazmik retiküluma sahiptir. Bu yapılar büyük miktarlarda kadın cinsiyet hormonları; *progesteron* ve *östrojen*'i oluşturur (Luteal fazda progesteron östrojenden daha fazla oluşur). *Teka hücreleri*, kadın cinsiyet hormonlarından çok, *androstenedion* ve *testosteron* gibi androjenleri oluşturur. Ancak, bu hormonların çoğu granüloza hücrelerindeki *aromataz* enzimi tarafından kadınlık hormonları olan östrojenlere dönüştürülür.

Ovulasyondan sonraki gelişme evresinin yedi-sekizinci günlerinde korpus luteumun çapı 1,5 santimetreye ulaşır. Bu aşamadan sonra korpus luteum gerilemeye başlar. Gerilemenin sonunda salgı işlevi yanında sarımsı rengini ve lipid özelliğini de yitiren korpus luteum, ovulasyondan yaklaşık 12 gün sonra *korpus albicans*'a dönüşür. Bunu takip eden birkaç hafta içinde korpus albicansın yerini bağ dokusu alır ve aylar içinde de absorbe olarak kaybolur.

LH'nin Luteinleştirici İşlevi. Granüloza ve teka interna hücrelerinin lutein hücrelerine dönüşümü, başlıca ön hipofiz bezinden salgılanan LH'a bağımlıdır. Gerçekten LH'nin bu özelliğine "*sarı renk verme*" özelliği nedeniyle "*luteinleştirici*" adı verilmiştir. Luteinizasyon aynı zamanda ovumun follikülde atılmasına bağlıdır. Ovulasyonun sonuna kadar luteinizasyonu denetleyen bir başka faktör, follikül sıvısında bulunan henüz tanımlanmamış *luteinizasyonu inhibe edici faktör* adı verilen yerel bir hormondur.

Korpus Luteumdan Salgilama: LH'nin Diğer İşlevi. Korpus luteum, büyük miktarlarda *progesteron* ve *östrojen* salgılayan, salgı kapasitesi çok yüksek olan bir organdır. LH (özellikle ovulasyon döneminde salgılanan) öncelikle granüloza ve teka hücrelerinde luteinizasyona neden olur. Yeni oluşan lutein hücrelerinin şu sıraya göre programlandığı görülmektedir: (1) proliferasyon, (2) genişleme, (3) salgılama ve bunu izleyen (4) dejenerasyon. Bu olay yaklaşık 12 günde meydana gelir. Bölüm 82'de gebelik ile ilgili olarak göreceğimiz gibi, LH ile hemen hemen aynı özelliklere sahip bir başka hormon, plasentadan salgılanan *koriyotik gonadotropin*'dir. Bu hormon genellikle gebeliğin en az ilk 2 ile 4 ayı boyunca korpus luteumun varlığının sürdürülmesini sağlar.

Korpus Luteumun Gerilemesi ve Yeni Bir Over Döngüsünün Başlaması. Over döngüsünün luteal fazında, korpus luteumdan salgılanan özellikle östrojen ve daha küçük ölçüde, progesteron ön hipofiz bezi üzerinde kuvvetli geribildirim etkisi yaratarak, FSH ve LH'nin düşük dozda salgılanmasına neden olur.

Ayrıca, luteal hücreler küçük miktarlarda da olsa *inhibin* hormonu salgılar. Bu hormon erkek testisindeki Sertoli hücrelerinden salgılanan inhibinle aynı etkiye sahiptir. İnhibin ön hipofiz bezinden özellikle FSH sal-

gılanmasını baskılar. FSH ve LH'nin kanda düşük konsantrasyonlara inmesi ve sonunda bu hormonların yok olması korpus luteumun tamamen dejenere olmasına sebep olur. Bu süreçte korpus luteumun *involyusyonu* adı verilir.

İnvolyusyon, menstrüasyonun başlamasından 2 gün önce, korpus luteumun oluşumunun tam 12. yani normal kadın cinsel döngüsünün yaklaşık 26. gününde tamamen sona erer. Aynı süreçte, korpus luteumdan östrojen, progesteron ve inhibin salgılanması ani olarak durur. Böylece ön hipofiz bezi üzerindeki baskılayıcı geribildirim etkisi ortadan kalkar ve ön hipofizden tekrar giderek artan düzeylerde FSH ve LH salgılanmaya başlar. FSH ve LH yeni bir over döngüsü başlatmak üzere yeni folliküllerin büyümesini başlatır. Bu dönemde, progesteron ve östrojen salgılanmasının yetersizliği daha sonra açıklanacağı gibi uterusu menstrüasyona yol açar.

Özet

Yaklaşık her 28 günde bir, ön hipofiz bezinden salgılanan gonadotropik hormonlar, overlerde yaklaşık 8 ile 12 yeni follikülün gelişimini başlatır. Sonuçta, bu folliküllerden bir tanesi "olgunlaşır" ve döngünün 14. gününde ovulasyon gerçekleşir. Folliküllerin gelişmesi sırasında esas olarak, östrojen salgılanır.

Ovulasyondan sonra, follikülün salgı yapan hücreleri korpus luteum haline dönüşür. Bu hücreler, büyük miktarlarda, temel kadınlık hormonları olan progesteron ve östrojen salgılar. İki hafta sonra korpus luteum dejenere olur ve bunun sonucu olarak over hormonları östrojen ve progesteron büyük ölçüde azalır ve menstrüasyon başlar. Bunu, yeni bir over döngüsü izler.

Over Hormonlarının İşlevleri- Östradiyol ve Progesteron

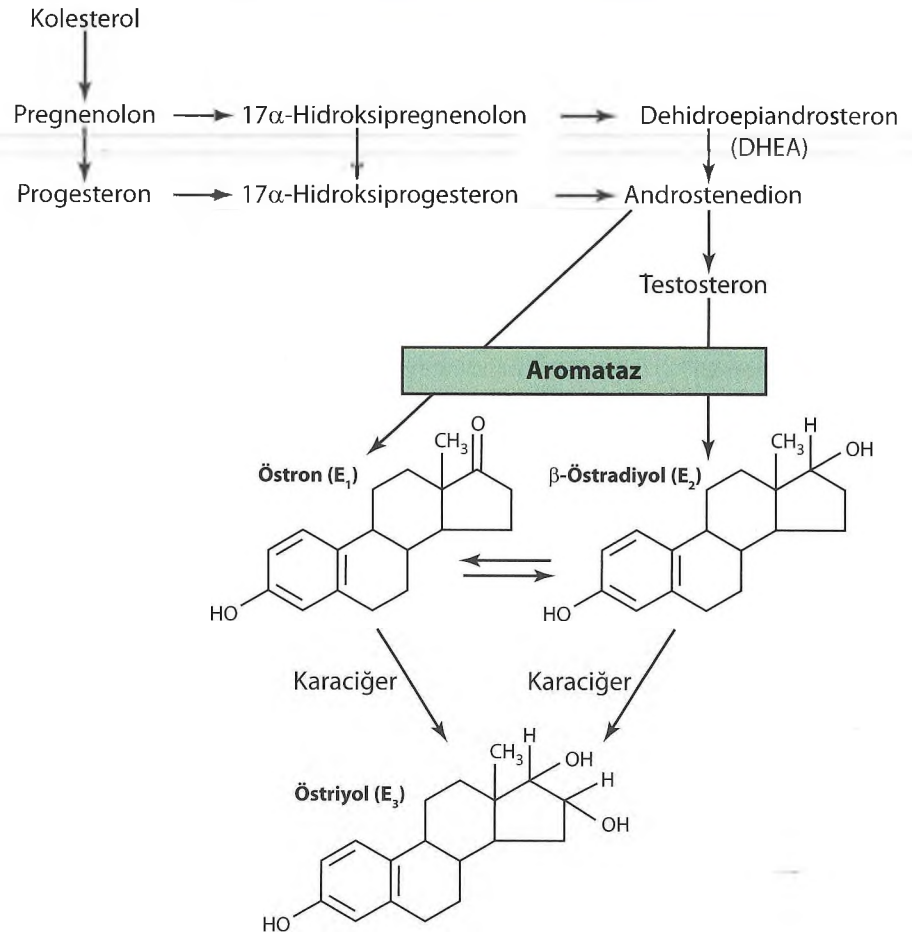
Over cinsiyet hormonlarının iki tipi, *östrojenler* ve *progestinler*'dir. Östrojenlerin en önemlisi *östradiyol* ve progestinin en önemlisi *progesteron*'dur. Östrojenler başlıca, vücutta kadının sekonder cinsiyet karakterlerini veren özgül hücrelerin çoğalma ve büyümesini sağlar. Progestinlerin işlevi esas olarak gebelik için uterusu ve laktasyon için memeleri hazırlamaktır.

Cinsiyet Hormonlarının Kimyası

Östrojenler. Gebe olmayan normal bir kadında, östrojenler büyük miktarlarda overlerden, çok küçük miktarlarda da adrenal korteksten salgılanır. Gebelik süresince Bölüm 82'de tartışıldığı gibi, östrojenler aynı zamanda çok büyük miktarlarda plasentadan da salgılanır.

Kadının plazmasında belirgin miktarlarda sadece üç tip östrojen bulunur: Bunlar, β -östradiyol, östron ve östriyol'dür. Bu hormonların formülleri Şekil 81-6'da görülmektedir. Overlerden salgılanan en önemli östrojen β -östradiyol'dür. Overlerden küçük miktarlarda östron

Şekil 81-6 Temel kadın cinsiyet hormonlarının sentezi. Progesteronun da dahil olduğu öncü hormonların kimyasal yapıları Şekil 77-2'de gösterilmiştir.



da salgılanır. Ancak östronun çoğu, periferik dokularda adrenal korteks ve overin teka hücrelerinden salgılanan androjenlerden oluşturulur. Östriyol zayıf bir östrojenler ve hem östradiyol hem de östrondan üretilen oksidatif bir üründür. Bu dönüşüm esas olarak karaciğerde gerçekleşmektedir.

β-östradiyolün östrojenik kuvveti östrona göre 12 kat, östriyole göre 80 kat daha fazladır. Bu göreceli üstünlük, genellikle β-östradiyolün östrojenik etkisinin diğer iki hormonun birlikte etkisine oranla kat kat yüksek olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, β-östradiyol en önemli östrojen olarak kabul edilmektedir. Ancak östronun östrojenik etkisi de küçümsenmemelidir.

Progestinler. Progestinler içinde en önemli olanı progesterondur. Bununla beraber, küçük miktarlarda bulunan bir başka progestin, 17-α-hidroksiprogesteron, progesteronla birlikte salgılanır ve temelde onunla aynı etkiye sahiptir. Yine de pratik olarak, progesteron tek önemli progestin olarak kabul edilmektedir.

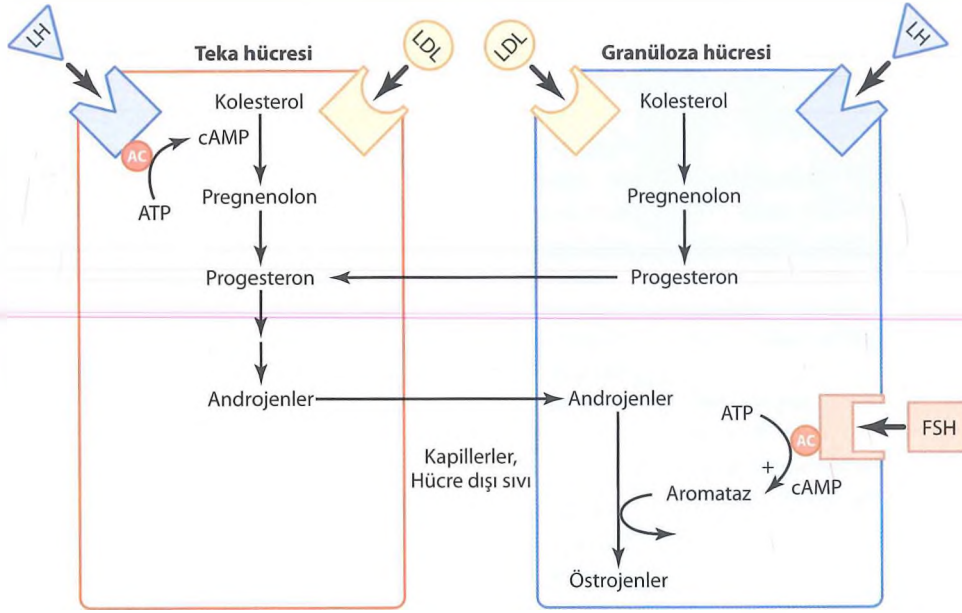
Normal gebe olmayan bir kadında, progesteron her bir over döngüsünün yalnızca ikinci yarısında, korpus luteumdan salgılanır.

Bölüm 82'de görüleceği gibi, gebelik sırasında, özellikle gebeliğin 4. ayından sonra, progesteron büyük miktarlarda plasentadan da salgılanır.

Östrojen ve Progestinlerin Sentezi. Şekil 81-6'da kimyasal formülleri gösterilen östrojenler ve progesteronun tümü steroid yapıdadır. Bu hormonlar başlıca, kandan alınan kolesterolden ve aynı zamanda küçük miktarlarda da uygun steroid çekirdeği oluşturmak için birleşebilen çok yönlü bir molekül olan asetil koenzim-A'dan overlerde sentezlenir.

Sentez aşamasında, çoğunlukla progesteron ve androjenler (testosteron ve androstenedion) ilk olarak sentezlenir. Sonra, bu iki hormon overlerden salgılanmadan önce, androjenlerin tümü ve progesteronun büyük bir kısmı, over döngüsünün folliküler fazı sırasında, granüloza hücrelerindeki aromataz enzimi tarafından östrojenlere dönüştürülür. Teka hücrelerinde aromataz enzimi bulunmadığından, teka hücreleri androjenleri östrojenlere dönüştüremez. Buna rağmen, androjenler teka hücrelerinden komşu granüloza hücrelerine difüze olur. Granüloza hücrelerine difüze olan androjenler, FSH tarafından uyarılan aromataz aracılığı ile östrojene dönüştürülür (Şekil 81-7).

Döngünün luteal fazı sırasında, dönüştürülmek üzere oluşan çok fazla miktardaki progesteron aynı zamanda kandaki yüksek progesteron düzeyinden sorumludur. Kadında overlerden plazmaya salgılanan testosteron miktarı, erkekte testislerden plazmaya salgılanan miktarın 1/15'i kadardır.



Şekil 81-7 Östrojen üretiminde folliküldeki teka ve granüloza hücrelerinin etkileşimi. Teka hücresinde luteinizan hormon (LH) etkisi altında androjen üretilir. Üretilen androjen granüloza hücresine difüze olur. Olgun folliküllerde, follikül stimulan hormon (FSH) granüloza hücresinde androjenleri östrojenlere çeviren aromataz aktivitesini uyarır. AC, adenilat siklaz; ATP, adenosin-trifosfat; cAMP, siklik adenosin monofosfat; LDL, düşük-dansiteli lipoproteinler.

Östrojen ve Progesteron Kanda Plazma Proteinlerine Bağlanarak Taşınır. Östrojen ve progesteron kanda başlıca plazma albumini ve özgül östrojen- ve progesteron-bağlayıcı globulinler ile taşınır. Bu hormonlar ve plazma proteinleri arasındaki bağlanma son derece zayıftır. Bu nedenle 30 dakika kadar bir süreç içinde hızla dokulara serbestlenir.

Östrojen Yıkımında Karaciğerin İşlevleri. Karaciğer östrojenleri, glukuronidler ve sülfatlar halinde bağlar. Bağlı ürünlerin beşte biri safra ile, geri kalanın çoğu idrarla atılır. Bunun yanında karaciğer, güçlü etkili östrojenler, östradiyol ve östronu tümüyle etkisiz östrojen olan östriyole dönüştürür. Bu nedenle, karaciğer işlevlerinin zayıflaması halinde vücutta östrojen aktivitesi *artarak* bazen *hiperöstronizme* yol açar.

Progesteronun Akıbeti. Progesteronun hemen hepsi, salgılandıktan sonra birkaç dakika içinde tümüyle, progesteron etkisi olmayan diğer steroidlere yıkılır. Östrojenlerde olduğu gibi, karaciğer özellikle bu metabolik yıkım için önemlidir.

Progesteronun en önemli son yıkım ürünü *pregnandiyol*'dür. Başlangıçtaki progesteronun yaklaşık %10'u bu şekilde idrarla atılır. Bu nedenle, vücutta progesteronun oluşum hızı, vücuttan atılma hızına göre tayin edilebilir.

Östrojenlerin İşlevleri - Birincil ve İkincil Kadın Cinsiyet Özellikleri Üzerine Etkileri

Östrojenlerin başlıca işlevi, cinsel organlarda ve üremeyle ilgili diğer dokularda hücresel çoğalmayı ve büyümeyi sağlamaktır.

Östrojenlerin Uterus ve Kadın Cinsiyet Organlarına Etkisi. Östrojenler çocukluk döneminde çok az miktarda salgılanır; ergenlikte ise salgılanan miktar hipofiz gonadotropik hormonlarının etkisi altında 20 kat, hatta daha fazla artış gösterir. Bu sırada, kadının cinsel organları çocukluk görüntüsünden erişkinine dönüşür. Overler, fallop tüpleri, uterus ve vajinanın boyutları birkaç kat artar. Aynı zamanda, mons pubis ve labya majorda yağ birikmesi ve labya minörün genişlemesiyle, dış genital organlar büyür.

Buna ek olarak, östrojenler vajina epitelini kübik şekilden, çok katlı epitel şekline dönüştürerek, puberte öncesine göre travma ve enfeksiyonlara karşı daha dirençli hale getirir. Çocuklarda vajinal enfeksiyonlar çoğu zaman, östrojen verilerek vajinal epitel direncinin artırılması yoluyla tedavi edilebilir.

Ergenliğin ilk birkaç yılı içinde, uterusun boyutları iki veya üç kat artma gösterir. Boyut artışından daha da önemlisi, östrojenlerin etkisi altında endometriyumda meydana gelen değişimlerdir. Östrojenler endometriyal stromada belirgin çoğalmaya ve implante olan ovumun beslenmesine yardımcı olacak olan endometriyal bezlerde gelişmeye yol açar. Bu etkiler, endometriyal döngüyle ilgili ileriki bölümde tartışılacaktır.

Östrojenlerin Fallop Tüplerine Etkisi. Östrojenler, fallop tüplerindeki mukoza tabakalarına, uterus endometriyumuna benzer şekilde etki yapar. Bez dokularının çoğalmasına, daha da önemlisi, fallop tüplerinin iç tabakasındaki silyer epitel hücrelerinin sayısının artmasına yol açar. Ayrıca silya aktivitesini önemli ölçüde arttırır. Bu silyeler uterusu doğru yönlendirir ve döllenmiş yumurtanın aynı yönde hareketini kolaylaştırır.

Östrojenlerin Memelere Etkisi. Kadın ve erkekte primordiyal memeler tamamen benzer yapıdadır. Nitekim uygun hormonların etkisi altında, erkek memesi yaşamın ilk yirmi yıllık döneminde, kadın memesi gibi gelişerek süt verebilecek hale gelebilir.

Östrojenler (1) memelerde stromal dokularının gelişimine, (2) kanal sisteminin yaygınlaşmasına ve (3) memelerde yağ birikmesine neden olur. Memenin lobüllerinin ve alveollerinin gelişiminde sadece östrojenin etkisi oldukça azdır. Bu yapıların büyüme ve fonksiyonu, esas olarak progesteron ve prolaktin desteği ile sağlanmaktadır.

Özetle, östrojen meme dokusunda büyümeyi ve süt oluşumunu sağlayan yapıların gelişimini başlatır. Erişkin kadın memesinin dış görünümünden ve karakteristik gelişiminden sorumludur. Ancak, bezlerin süt veren organlara dönüşümünü tam olarak sağlayamaz.

Östrojenlerin İskelet Üzerine Etkisi. Östrojenler kemiklerde osteoklastik aktiviteyi baskılayarak kemik gelişimini uyarır. Bölüm 79'da tartışıldığı gibi bu etkinin bir kısmı *osteoprotegerin*'nin stimülasyonuna bağlıdır. Osteoprotegerin aynı zamanda kemik yıkımını inhibe eden bir sitokin olan *osteoklastogenez inhibitör faktör* olarak adlandırılır.

Ergenlikte, kadınların üreme çağına girmesiyle birlikte birkaç yıl boyunca boyca uzama hızlanır. Ancak, östrojenlerin iskelet büyümesi üzerine bir başka etkisi, uzun kemiklerin gövdesi ile epifizlerin birleştirilmesine yol açmasıdır. Kadında östrojenin bu etkisi, erkekte testosteronun benzer etkisinden çok daha güçlüdür. Bu nedenle, kadında büyüme, erkekteki büyümeden birkaç yıl önce durur. Östrojenden yoksun, önikoid kadınlarda epifizler erken kapanmadığı için, bunların boyları normal erişkin kadına göre fazla uzar.

İleri Yaşlarda Östrojen Eksikliği Nedeniyle Kemik Osteoporozu. Menopoz sonrasında, overlerden hemen hemen hiç östrojen salgılanmaz. Östrojen eksikliği (1) kemiklerde osteoklastik aktivitenin artmasına, (2) kemik matriksin azalmasına ve (3) kemikte kalsiyum ve fosfat depolarının azalmasına yol açar. Bazı kadınlarda bu etki, son derece ciddi boyutlardadır ve Bölüm 79'da açıklandığı gibi *osteoporozla* sonuçlanır. Bu olay, kemikleri çok zayıflatarak kırıklara, özellikle omurga kırıklarına yol açar. Bu nedenle, post-menopozal dönemde birçok kadın, osteoporotik etkileri önlemek için koruyucu olarak östrojenle tedavi edilir.

Östrojenler Protein Depolarını Hafifçe Arttırır. Östrojenler toplam vücut proteininde hafifçe artışa neden olur. Östrojen verildiğinde, azot dengesinin hafifçe pozitif tarafa kayması bunun kanıtıdır. Bu, esas olarak cinsiyet organları, kemikler ve vücudun daha birçok dokusunda östrojenin büyümeyi hızlandırıcı etkisinden kaynaklanır. Testosteronun protein depolanmasına etkisi, çok daha

yaygındır ve çoğu kez östrojenin neden olduğu etkiden çok daha güçlüdür.

Östrojenler Metabolizmayı ve Yağ Depolanmasını Arttırır. Östrojenler metabolik hızı hafif de olsa arttırır. Ancak bu artış, erkek cinsiyet hormonu testosteronun etkisine göre 1/3 oranındadır. Östrojenler ayrıca deri altı dokusunda yağ birikimini de arttırır. Sonuçta kadının bedeninde vücut yağ yüzdesi, protein oranı daha yüksek olan erkek bedenine oranla büyük ölçüde daha yüksektir. Meme ve deri altı dokularında yağ birikiminin yanı sıra, östrojenler kalçalara ve üst bacaklara da yağ toplanmasına, böylece tipik kadınsı görüntünün oluşmasına yol açar.

Östrojen Kıl Dağılımı Üzerinde Küçük Bir Etki Yapar. Östrojenler kıl dağılımını büyük ölçüde etkilemez. Ancak, ergenlik sonrasında pubis ve aksilla bölgesinde kıllar çoğalmaya başlar. Bu olayın başlıca sorumlusu, ergenlik sonrasında kadın adrenal bezinden fazla miktarda androjen salgılanmasıdır.

Östrojenlerin Deri Üzerine Etkisi. Östrojenler derinin yumuşak ve genellikle düzgün olmasını sağlar. Buna rağmen kadının cildi, çocuk veya kastre kadından daha kalındır. Ayrıca, östrojenler derinin normale göre, daha çok damarlanmasına neden olurlar. Bu durum, çoğu kez yüksek deri sıcaklığıyla bağlantılıdır ve derinin kesilmesi erkeğe göre daha fazla kanamaya yol açmaktadır.

Östrojenlerin Elektrolit Dengesi Üzerine Etkisi. Östrojenik hormonların kimyasal yapılarının adrenokortikal hormonlara benzerliğine işaret edilmişti. Östrojenler, aldosteron ve diğer adrenokortikal hormonlar gibi, böbrek tübüllerinde sodyum ve su tutulmasına neden olur. Östrojenlerin bu etkisi normalde hafiftir ve nadiren önemlidir. Fakat Bölüm 82'de tartışılacağı gibi, gebelik sırasında plasenta tarafından östrojenin çok fazla oluşturulması vücutta sıvı tutulmasına katkıda bulunabilir.

Progesteronun İşlevleri

Progesteron Uterusta Salgı Değişimlerini Düzenler. Progesteronun en önemli işlevi, aylık kadın cinsel döngüsünün ikinci yarısında *uterus endometriyumunda sekresyonla* ilgili değişimleri başlatmaktır. Bu yolla uterusu, döllenmiş yumurtanın implantasyonuna hazırlar. Bu işlev ileride uterusun endometriyal döngüsü ile ilgili olarak ele alınacaktır.

Progesteron, endometriyum üzerindeki bu etkiye ek olarak, uterus kasılmalarının şiddetini ve sıklığını azaltır. Böylece implante ovumun atılmasını önlemeye yardımcı olur.

Progesteronun Fallop Tüpleri Üzerine Etkisi. Progesteron aynı zamanda, fallop tüplerini döşeyen mukozada, salgı artmasına katkıda bulunur. Bu sıvı, döllenmeden sonra bölünmeler geçirerek implantasyondan önce fallop tüpünde ilerleyen ovumun beslenmesi için gereklidir.

Progesteron Meme Gelişimini Düzenler. Progesteron memelerde lobül ve alveol gelişimini sağlar. Böylece alveol hücreleri çoğalıp büyür ve salgılayıcı nitelik kazanır. Bununla beraber, progesteron alveollerden süt salgılanmasına neden olmaz. Süt, Bölüm 82’de tartışılacağı gibi, sadece ön hipofizden salgılanan prolaktin tarafından uyarılmış durumdaki memeden salgılanır.

Progesteron, aynı zamanda memelerin büyümesine de neden olur. Bu büyüme kısmen lobüllerin ve alveollerin salgılama işlevinin artmasından, kısmen de doku sıvısının artışından kaynaklanır.

Aylık Endometriyum Döngüsü ve Menstrüasyon

Overlerde östrojen ve progesteronun her ay döngüsel salgılanması ile ilgili olarak şu şekilde bir endometriyum döngüsü gelişir. Sırasıyla: (1) uterus endometriyumunun proliferasyonu; (2) endometriyumda salgı değişimlerinin gelişimi ve (3) *menstrüasyon* olarak bilinen endometriyumun deskuamasyonu (dökülmesi). Endometriyum döngüsü çeşitli evreleri Şekil 81-8’de gösterilmektedir.

Endometriyum Döngüsünün Ovulasyon Öncesi Proliferatif (Östrojen) Evresi. Her ay döngünün başlangıcında, endometriyumun büyük bir kısmı menstrüasyon ile deskuame olur. Menstrüasyondan sonra, geriye yalnızca çok ince bir endometriyum stroması ve endometriyum bezlerinin ve kriptalarının derin tabakalarına yerleşen epitel hücreleri kalır. Aylık over döngüsünün ilk döneminde overlerden salgılanan yüksek miktarda *östrojenlerin etkisi altında*, stroma ve epitel hücreleri hızla proliferer olur. Menstrüasyon başlangıcından sonra, 4 ile 7 gün içinde endometriyum yüzeyi yeniden epitelize olur.

Daha sonra, ovulasyon öncesindeki bir buçuk hafta içinde, endometriyumun kalınlığı artar; stroma hü-

releri sayıca çoğalır; endometriyum bezleri giderek büyür ve endometriyumda yeni kan damarları oluşur. Ovulasyon anında, endometriyumun kalınlığı 3 ile 5 mm arasındadır.

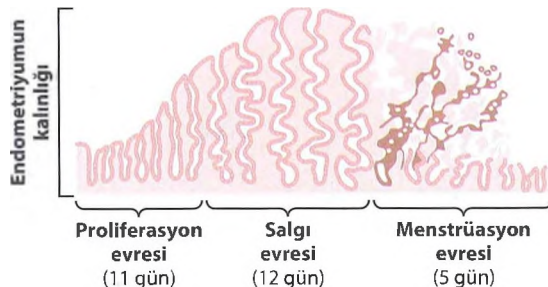
Özellikle servikal bölgedeki endometriyum bezleri, ipliksi, ince bir mukus salgılar. Mukus iplikleri servikal kanal boyunca uzanarak, vajinadan uterusu doğru sperm hareketini kolaylaştıracak uygun kanalları oluşturur.

Endometriyum Döngüsünün Ovulasyon Sonrası Salgı (Progestasyonal) Evresi. Aylık döngünün ovulasyondan sonraki ikinci yarısında, ovulasyon meydana geldikten sonra korpus luteumdan büyük miktarda östrojen ve progesteron salgılanır. Östrojenler bu evrede endometriyumu bir miktar daha hücresele çoğalmaya sokar. Oysa progesteron endometriyumda belirgin bir şişmeye ve salgı artmasına neden olur. Bezlerde kıvrımlar artar, glandüler epitel hücrelerinde salgı maddelerinin fazlası birikir. Stroma hücrelerinin sitoplazmaları artarken lipid ve glikojen depoları da çoğalır. Kan damarlarının kıvrımlarının artması ile endometriyumun beslenmesi ve dolayısıyla salgı aktivitesi gelişir. Salgılama evresinin doruğunda, ovulasyondan yaklaşık bir hafta sonra endometriyumun kalınlığı 5-6 mm olur.

Bütün bu endometriyum değişimlerinin hedefi, aylık döngünün son yarısında *döllenmiş* olan ovumun uygun koşullarda implantasyonunu sağlamak için, bol miktarda besin içeren bol salgı yapan endometriyumu hazırlamaktır. Döllenmiş ovumun fallop tübünden uterus boşluğuna girmesi için gereken zaman ile (ovulasyondan 3-4 gün sonra meydana gelir) ovumun implantasyonuna kadar geçen sürede (ovulasyondan 7-9 gün sonra), “uterus sütü” adı verilen uterus salgısı, ovumun ilk bölünme evresi için gerekli besini sağlar. Ovum bir kez endometriyuma implante olduktan sonra, implante ovumun (blastosit evresi) yüzeyindeki trofoblastik hücreler endometriyumu sindirip, endometriyumda depolanan maddeleri emer. Böylece ilk implante embriyoya yüksek miktarda besin sağlarlar.

Menstrüasyon. Aylık döngünün sonlanmasından yaklaşık 2 gün önce, ovum döllenmemişse korpus luteum birdenbire küçülür ve over hormonlarının (östrojen ve progesteron) salgılanması Şekil 81-3’de gösterildiği gibi hızla azalır. Bunu takiben menstrüasyon meydana gelir.

Menstrüasyon, aylık over döngüsünün sonunda östrojenlerin ve progesteronun -özellikle de progesteronun- azalması sebebiyle olur. İlk etki, endometriyum hücrelerinin bu iki hormon tarafından uyarılmasının azalmasıdır. Bunun ardından, endometriyum hızla geriler (involyasyon) ve mevcut kalınlığının yaklaşık % 65’ini kaybeder. Sonra menstrüasyonun başlangıcını takip eden 24 saat içinde endometriyumun mukozal tabakalarına uzanan kıvrımlı kan damarları kasılır (vazospazm). Bu olasılıkla, involyasyon sırasında bol miktarda serbestlenen prostaglandinlerin damar daraltıcı etkisine bağlıdır.



Şekil 81-8 Kadının aylık cinsel döngüsü sırasında endometriyumun büyüme ve menstrüasyon evreleri.

Vazospazm, endometriyumun beslenmesinde azalma ve hormonal uyarının kaybı, endometriyumda özellikle kan damarlarında nekroz başlatır. Sonuçta endometriyumun vasküler tabakasına kan sızmaya başlar ve kanamalı alanlar 24–36 saat içinde hızla genişler. Endometriyumun nekrotik dış tabakaları, giderek menstrüasyonun başlangıcından sonra yaklaşık 48 saat içinde hemorajik bölgelerle uterustan ayrılır ve endometriyumun bütün yüzeysel tabakaları tamamen dökülür. Uterus boşluğundaki dökülmüş doku kütlesi, kan ve prostaglandinlerin kasıcı etkisi veya deskuame doku içindeki diğer maddeler birlikte etki ederek, uterus kasılmalarını başlatır ve uterus içeriğinin atılmasına neden olur.

Normal menstrüasyon süresince, 40 ml kan ve buna ilave olarak 35 ml seröz sıvı kaybedilir. Menstrüel sıvı normalde pıhtılaşmaz. Çünkü nekrotik endometrial döküntü ile birlikte *fibrinolizin* salgılanır. Eğer, uterus yüzeyindeki kanama şiddetliyse, fibrinolizin miktarı pıhtılaşmanın engellenmesinde yeterli olmayabilir. Menstrüasyon sürecinde pıhtının varlığı, genellikle uterus patolojisinin klinik kanıtı olarak kabul edilir.

Menstrüasyonun başlanmasından 4–7 gün sonra, kan kaybı durur; çünkü bu süreç içinde endometriyum yeniden epitelize olur.

Menstrüasyon Sürecinde Lökore. Menstrüasyon sırasında nekrotik materyal ve kanla birlikte çok büyük miktarda lökosit de vücuttan atılır. Büyük bir olasılıkla, lökositlerin bu akışına endometriyum nekrozu sırasında serbestlenen bazı maddeler sebep olur. Menstrüasyon sırasında çok sayıda lökosit belki de diğer faktörler ile birlikte, uterusun enfeksiyonlara karşı direncini artırır. Menstrüasyon sırasında endometriyum yüzeyi tamamen çıplak olduğundan, bu koruyucu etkinin önemi açıktır.

Kadında Aylık Ritmin Düzenlenmesi- Over Hormonları ve Hipotalamus-Hipofiz Hormonlarının Etkileşimleri

Kadında cinsel döngü sırasında görülen başlıca döngüsel değişimleri inceledikten sonra, bu döngüsel dönemleri yaratan temel ritmik mekanizmayı açıklamaya çalışalım.

Hipotalamustan Salgılanan GnRH, Ön Hipofiz Bezinden LH ve FSH Salgılanmasına Neden Olur

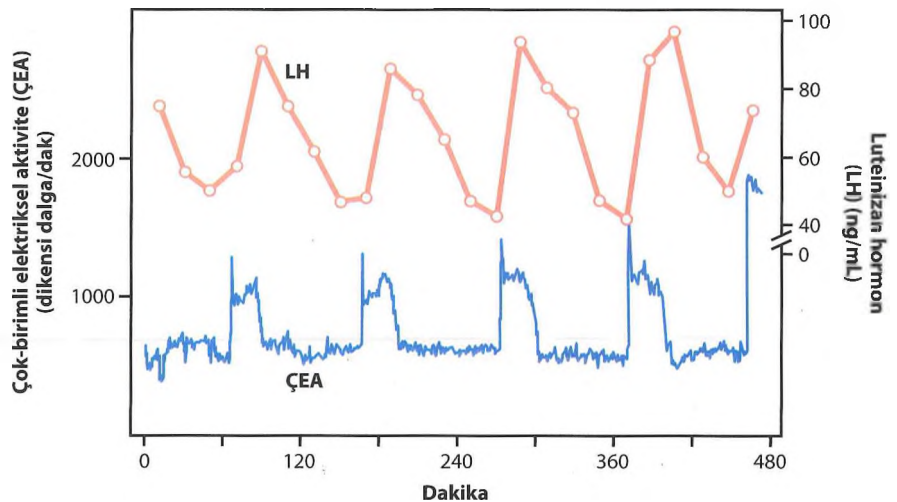
Bölüm 74’de işaret edildiği gibi, ön hipofiz hormonlarının çoğu hipotalamustan salgılanan “serbestleştirici hormonlar” tarafından kontrol edilirler. Bu hormonlar ön hipofize, hipotalamus-hipofiz portal sistemi yoluyla taşınır. Gonadotropinlerin salgılanmasında, tek bir serbestleştirici hormon, GnRH önemlidir. Bu hormon saf-laştırılmış ve aşağıdaki formülde görüldüğü gibi bir decapeptit olduğu belirlenmiştir:



Hipotalamusta Aralıklı Olarak Meydana Gelen Pulsatil GnRH Salgısı, Ön Hipofiz Bezinden Pulsatil LH Salgısını Uyarır. Hipotalamusun GnRH salgısı sürekli değildir. Salgı, her 1-2 saatte bir gerçekleşir ve 5-25 dakika süreyle devam eder. Şekil 81-9’da yer alan alttaki eğri, hipotalamustan GnRH’nın pulsatil çıkışına neden olan elektrikselsel pulsatil sinyalleri gösterir.

İlginçtir ki, GnRH sürekli uygulandığında ön hipofiz bezinden FSH ve LH salgılatma özelliği kaybolur. Buna bağlı olarak, bilinmeyen nedenlerle GnRH salgılanmasının pulsatil özelliği, hormonun işlevsel olması açısından temeldir.

Şekil 81-9 Üst eğri: Pentobarbital anestezisi altında overleri çıkarılmış rhesus maymununda periferik dolaşımda luteinizan hormonun (LH) pulsatil değişimleri. Alt eğri: Medyobazal hipotalamusta dakika dakika kayıtları yapılan çok-birimli elektrikselsel aktivite (ÇEA) değişimleri (Wilson RC. Kesner JS. Kaufman JM.’den, Neuroendocrinology 39.256, 1984)



GnRH'nın pulsatil salgısı, aynı zamanda LH'nın da her 90 dakikada bir aralıklı olarak salgılanmasına neden olur. Bu Şekil 81-9 üst eğride gösterilmiştir.

GnRH Salgılayan Hipotalamus Merkezleri.

GnRH'nın pulsatil salgılanması hipotalamusun medyobazal bölgesinde, özellikle arkuat çekirdeklerde, nöron uyarısı sonucu gerçekleşir. Bu nedenle, arkuat çekirdeklerin kadındaki cinsel aktivitelerin pek çoğunu kontrol ettiği belirtilmektedir. Bunun yanında, anterior hipotalamusun preoptik bölgesinde yerleşmiş nöronlardan da, orta düzeyde GnRH'nın salgılandığı saptanmıştır; Üst beyin "limbik" sistemindeki çoklu nöron merkezlerinden (psşik kontrol sistemi) arkuat çekirdeğe gelen sinyaller, GnRH'nın salgılanma miktarı ve salgı frekansını düzenler. Psşik faktörlere bağlı olarak kadın cinsel işlevlerinin nasıl değişime uğradığı bu yolla kısmen açıklanabilir.

LH ve FSH Salgılanmasındaki Azalmada, Östrojen ve Progesteronun Negatif Geribildirim Etkileri

Östrojenin küçük miktarlarının, hem FSH hem de LH oluşumunu inhibe eden güçlü bir etkisi vardır. Ayrıca, progesteron varlığında östrojenin inhibitör etkisi daha da artar. Oysa progesteron tek başına çok az bir inhibitör etkiye sahiptir (Şekil 81-10).

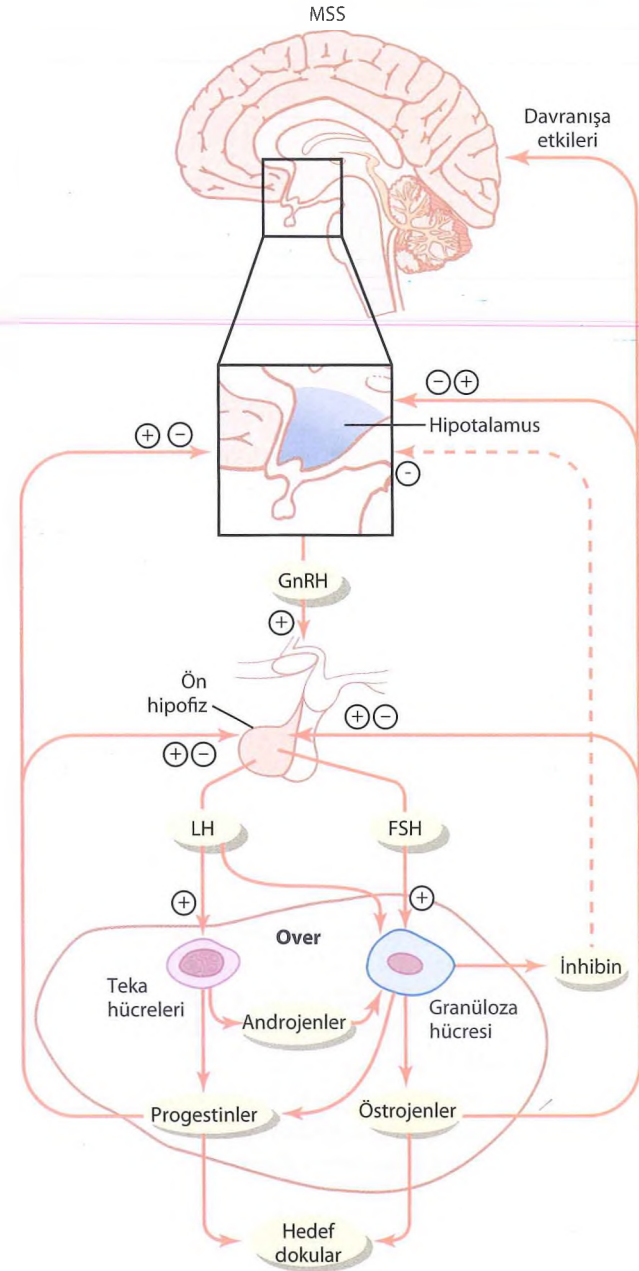
Bu geribildirim etkileri temelde doğrudan ön hipofiz bezi üzerinedir. Geribildirim aynı zamanda, daha az miktarda olmakla birlikte hipotalamusta da görülür. Buna bağlı olarak GnRH salgısı azalır; bu azalma GnRH pulsasyonlarının sıklığının değiştirilmesi yoluyla olur.

Korpus Luteumdan Salgılanan İnhibin FSH ve LH Salgısını Baskılar. Östrojen ve progesteronun geri bildirim etkisine ek olarak, bir başka hormonun katkısından söz edilmektedir. Bu hormon, overdeki korpus luteumun granüloza hücrelerinden, özellikle steroid seks hormonlarıyla birlikte salgılanan *inhibin*'dir. İnhibin aynı zamanda erkeklerde testislerdeki Sertoli hücrelerinden de salgılanır (Bkz. Şekil 81-10). Bu hormon kadında, erkekte olduğu gibi ön hipofiz bezinden FSH salgısını, daha küçük ölçüde de LH salgısını baskılar. Bu yüzden, aylık kadın cinsel döngüsünün sonunda FSH ve LH salgılanmasındaki azalmanın nedeninin inhibin olabileceğine inanılmaktadır.

Ovulasyon Öncesi Östrojenin Pozitif Geribildirim Etkisi - Ovulasyon Öncesi Dönemde LH Artışı

Nedeni tam olarak bilinmese de, ovulasyondan 24-48 saat önce 1 ya da 2 gün süreyle ön hipofiz bezinin LH salgısı büyük bir artış gösterir. Bu durum Şekil 81-3'de gösterilmektedir. Aynı şekilde ovulasyon öncesi dönemde FSH salgısının da arttığı ancak bu artışın LH'daki artış kadar çok olmadığı da görülmektedir.

Deneyler, kadınlara over döngüsünün ilk yarısında, son iki-üç günlük süreç içinde kritik hızın üstünde östrojen infüzyonu yapıldığında folliküllerin hızla büyüdüğünü ve overde östrojen salgısının da hızlandığını göstermiştir. Bu dönem içinde, ön hipofizden FSH ve



Şekil 81-10 Kadında hipotalamus-hipofiz-over ekseninde geribildirim düzenlenmesi. Uyarıcı etkiler (+) ile negatif geribildirim baskılayıcı etkiler (-) ile gösterilmiştir. Östrojenler ve progesteronlar, over döngüsünün evresine göre ön hipofiz ve hipotalamus üzerinde hem pozitif hem de negatif etki gösterir. İnhibin ön hipofiz üzerine negatif geribildirim etkisi yapar. FSH, follikül-stimülant hormon; GnRH, gonadotropin-serbestleştirici hormon; LH, luteinizan hormon.

LH salgılanması başlangıçta hafifçe baskılanır. Daha sonra, LH salgılanması birden bire altı-sekiz kat, FSH salgılanması ise yaklaşık iki kat artar. LH salgılanmasında görülen bu büyük artış, ovulasyonun gerçekleşmesini sağlar.

LH salgılanmasında bu ani artışın nedeni bilinmemektedir. Buna rağmen, aşağıdaki olası açıklamalar yapılabilir: (1) Östrojenin, döngünün bu noktasında ön hipofiz bezinden LH ve daha az olarak FSH salgılan-

masını uyaran, kendine özgü *pozitif geribildirim etkisine* sahip olduğu öne sürülmektedir (Bak. Şekil 81-10). Bu olay, kadında aylık döngünün geri kalan sürecinde meydana gelen, östrojenin normal negatif geribildirim etkisine tamamen terstir. (2) Folliküllerdeki granüloza hücreleri ovulasyondan bir gün ya da daha önce (LH'nın doruk noktasından önce) küçük ancak artan düzeylerde progesteron salgılamaya başlar. Bunun aşırı LH salgılanması için uyarıcı bir faktör olabileceği düşünülmektedir.

LH salgılanmasının ovulasyon öncesi bu büyük artışı olmazsa, ovulasyon gerçekleşmez.

Hipotalamus-Hipofiz-Over Sisteminin Geribildirim Dalgalanması

Kadın hormon sistemlerinin farklı bileşenleri arasındaki bilinenlerin büyük bölümünü tartıştıktan sonra, şimdi kadın cinsel döngüsünün ritmini kontrol eden geribildirim dalgalanmasını inceleyebiliriz. Burada, birbirini izleyen üç olaydan söz edilebilir.

1. Ovulasyon Sonrası Over Hormonlarının Salgısı ve Gonadotropinlerin Baskılanması. Dön-günün açıklaması en kolay bölümü ovulasyon sonrası evresidir (ovulasyondan menstrüasyonun başlangıcına kadar geçen dönem). Bu dönemde, korpus luteum, büyük miktarlarda progesteron ve östrojenle, aynı düzeyde inhibin hormonu salgılar. Bu hormonların tümünün ön hipofiz ve hipotalamus üzerine negatif geribildirim etkisi vardır. Bu şekilde FSH ve LH salgısı baskılanır. Menstrüasyondan yaklaşık 3-4 gün önce, bu hormonlar en düşük düzeylerine iner. Bu etkiler Şekil 81-3'de gösterilmiştir.

2. Folliküler Büyüme Evresi. Menstrüasyondan 2 ya da 3 gün önce, korpus luteum gerilemeye başlar ve hemen hemen tamamen kaybolur. Bu dönemde östrojen, progesteron ve inhibin hormonlarının salgılanması da azalarak en düşük düzeylerine iner. Böylece, hipotalamus ve ön hipofiz bu hormonların baskılayıcı etkisinden kurtulur. Bir gün ya da biraz daha sonra, menstrüasyonun başlaması ile FSH yeniden salgılanmaya başlar ve düzeyi yaklaşık iki kat kadar artar. Menstrüasyon başladıktan birkaç gün sonra LH salgısı da hafifçe artar. Bu hormonların etkisi altında yeni folliküller büyümeye ve östrojen salgısı giderek artmaya başlar. Östrojenin en yüksek düzeye ulaşması kadın aylık cinsel döngüsünün başlangıcından yaklaşık 12,5-13 gün sonra gerçekleşir.

Follikül büyümesinin ilk 11. ve 12. günleri süresince, özellikle östrojenin ön hipofiz bezi üzerindeki negatif geribildirim etkisi nedeniyle FSH ve LH salgısı hafifçe azalır. Daha sonra özellikle LH ve daha az olmak üzere de FSH salgısında aniden belirgin bir artış meydana gelir. Bu durum ovulasyon öncesi LH ve FSH'nın doruk noktasıdır ve bundan sonra ovulasyon gerçekleşir.

3. Ovulasyon Öncesi LH ve FSH'nın Artışı Ovulasyona Neden Olur. Aylık döngünün başlamasından yaklaşık 11,5-12 gün sonra FSH ve LH salgısındaki düşüş aniden sona erer. Bu sırada, yüksek östrojen düzeyi (veya folliküllerden progesteron salgısının başlaması) ön hipofiz üzerinde pozitif geribildirim uyarıcı etkiye neden olur. Bu da daha önce açıklandığı gibi, LH salgısında çok büyük, FSH salgısında ise daha küçük miktarlarda artışa neden olur. Ovulasyon öncesi, LH ve FSH doruğunun nedeni ne olursa olsun, LH'nın bu yüksek seviyesi hem ovulasyona hem de ardından korpus luteumun gelişmesine ve salgısına yol açar. Böylece, hormon sistemi, bir sonraki ovulasyona kadar yeni bir salgılama dönemine girer.

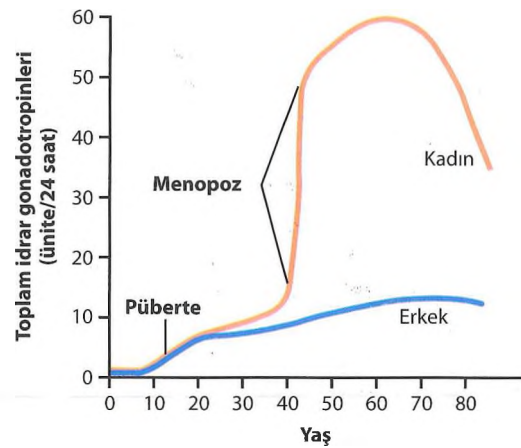
Ovulasyonsuz Döngü - Ergenlikte Cinsel Döngü

Ovulasyon öncesi LH salgısı yeterli düzeyde değilse, ovulasyon meydana gelmez ve döngü "ovulasyonsuz döngü" (anovulatuvar) olarak adlandırılır. Bu durumda cinsel döngünün evreleri devam eder; fakat aşağıdaki şekilde değişikliklere uğrayabilir. Bunlardan birincisinde, ovulasyonun olmaması korpus luteumun gelişmesini engeller; buna bağlı olarak döngünün ilerleyen evresinde hemen hiç progesteron salgılanmaz. İkinci olarak, döngü birkaç günlük bir kısalma gösterir; ancak ritmi değişmez. Bu nedenle, döngünün devam etmesi için progesterona gerek olmadığı, ancak yokluğunda döngünün ritminin değişiklik göstereceği söylenebilir.

Ovulasyonsuz döngü genellikle ergenlik döneminde, ilk birkaç döngüde ve menopozdan önceki birkaç ay ya da birkaç yıllık evrede görülür. Bunun nedeni, LH artışının ovulasyon oluşturacak kadar güçlü olmaması olabilir.

Ergenlik ve Menarş

Ergenlik, erişkin cinsel yaşamının başlaması, menarş ise menstrüasyon döngüsünün başlaması demektir. Ergenlik döneminin nedeni, hipofizin gonadotropik hormon salgısının giderek artmasıdır. Hormon artışı Şekil 81-11'de



Şekil 81-11 Kadın ve erkek cinsel yaşamlarında gonadotropik hormonların toplam salgı hızları. Kadında özellikle menopoz sırasında gonadotropik hormonların ani yükselişleri gösterilmiştir.

gösterildiği gibi 8 yaşında başlar ve ergenlik dönemine girilmesiyle zirveye ulaşır. Kızlarda menstrüasyon 11-16 yaşlarında (ortalama 13 yaşında) başlar.

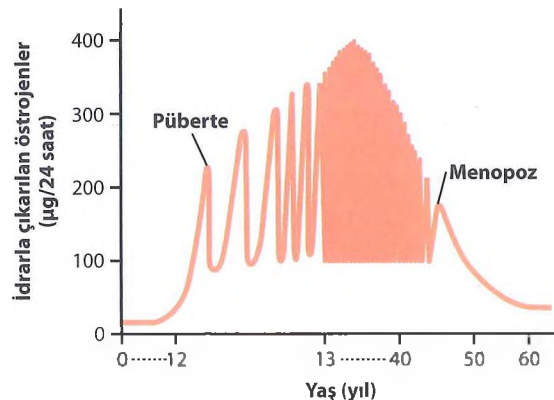
Erkeklerde olduğu gibi kadınlarda da çocukluk dönemindeki hipofiz bezi ve overler, uygun uyarılar altında tüm işlevleri yapabilirler. Bunun yanında, hipotalamus erkeklerde olduğu gibi, kadında da bilinmeyen nedenlerle çocukluk döneminde yeterince GnRH salgılayamaz. Deneyler hipotalamusun bu hormonu salgılayabilme yeteneğine sahip olduğunu, ancak beynin diğer alanlarından salgıyı sağlayacak sinyallerin yeterince olmadığını göstermektedir. Bu nedenle, günümüzde ergenliğin, gelişmeye bağlı olarak beyinde ve olasılıkla limbik sistemde bazı bölgelerin olgunlaşmasıyla başladığına inanılmaktadır.

Şekil 81-12'de: (1) ergenlikte östrojen salgı düzeyinin arttığı, (2) aylık cinsel döngüler sırasında döngüsel değişimlerin olduğu, (3) cinsel yaşamın ilk birkaç yılında östrojen salgısının daha da arttığı, (4) cinsel yaşamın sonlarına doğru, östrojen salgısında giderek azalma olduğu ve son olarak (5) menopoza sonra östrojen veya progesteron salgısının hemen hemen tamamen durduğu gösterilmiştir.

Menopoz

Cinsel döngü 40 ile 50 yaş arasında genellikle düzensizleşir ve döngülerin çoğunda ovulasyon gerçekleşmez. Şekil 81-12'de gösterildiği gibi birkaç ay veya yıl sonra döngüler tamamen sona erer. Döngülerin sona erdiği, kadın cinsiyet hormonlarının azaldığı ve neredeyse tamamen yok olduğu bu döneme *menopoz* adı verilir.

Menopozun nedeni overlerin "tükenmesidir". Kadınlarda cinsel yaşam süresince, yaklaşık 400 primordiyal follikül, olgun folliküllere dönüşerek ovulasyonu sağlar. Bu sırada binlerce yumurta hücresi dejenerasyona uğrar. Yaklaşık 45 yaşlarında FSH ve LH ile uyarılabilecek çok az primordiyal follikül kalmıştır. Primordiyal folliküllerin sayısı sıfıra yaklaşırken overlerde östrojen yapımı da azalır (Şekil 81-12). Östrojen yapımı kritik değerin altına düştüğünde, östrojenler artık FSH ve LH yapımını baskılayamaz. Bununla birlikte, Şekil 81-11'de gösterildiği gibi,



Şekil 81-12 Kadınlarda cinsel yaşam süresince östrojen salgısı.

FSH ve LH (özellikle FSH) menopoz sonrasında, büyük miktarlarda ve sürekli olarak salgılanmaya başlar. Son kalan primordiyal follikül de atretik olduğunda overlerde östrojen yapımı durur.

Menopoz döneminde bir kadın, yaşamını fizyolojik olarak östrojen ve progesteronla uyarılan dönemden, bu hormonlardan yoksun olduğu döneme adapte etmek zorundadır. Östrojenlerin kaybı vücutta belirgin fizyolojik değişikliklere neden olur. Bunlar; (1) ateş basması, derinin birden aşırı kızarması, (2) psişik olarak dispne duygusu, (3) aşırı uyarılabilirlik, (4) yorgunluk, (5) anksiyete, ve (6) vücutta kemiklerin dayanıklılığın ve kalsifikasyonun azalmasıdır. Bu semptomlar kadınların yaklaşık %15'inde tedaviyi gerektirecek düzeydedir. Eğer adaptasyon kendiliğinden gerçekleşmezse, her gün küçük miktarlarda östrojen uygulanarak semptomlar hafifletilebilir. Ancak postmenopozal kadında olası daha ciddi semptomları engellemek için doz giderek azaltılır.

Overlerde Salgı Bozuklukları

Hipogonadizm-Overlerde Salgılanmanın Azalması. Overlerden normalden daha az hormon salgılanması overlerin yeterince gelişmemiş olmasına, overlerin bulunmamasına ya da genetik olarak anormal olup salgı yapan hücrelerindeki enzim eksikliği nedeniyle yanlış hormonları salgılıyor olmasına bağlı olabilir. Overler doğumsal olarak bulunmuyorsa veya ergenlik öncesi işlevlerini kaybetmişlerse *kadın önükoidizmi* ortaya çıkar. Bu koşullarda, ikincil seks özellikleri oluşmaz ve cinsel organlar çocuksu kalır. Özellikle, uzun kemiklerin büyümesi uzun süre devam eder. Çünkü uzun kemiklerde epifizlerin kemik gövdesiyle birleşmesi, normal adolesan kız çocuklarındaki gibi erken yaşlarda olmaz. Bu nedenle, önükoid kadınlar, aynı genetik kökenli erkek yaşıtları ile aynı boyda veya onlardan daha uzun olabilirler.

Gelişimini tamamlamış bir kadında, overlerin çıkarılması cinsel organların gerilemesine yol açar. Uterus ergenlik öncesi boyutlara iner, vajina küçülür, vajina epiteli incilir ve kolaylıkla haraplanacak duruma gelir. Memeler atrofiye olur ve sarkar, pubis tüyleri incilir. Benzer değişimler menopoz sonrasında da görülür.

Adet Düzensizlikleri ve Hipogonadizme Bağlı Amenore. Menopozla ilgili bölümde işaret edildiği gibi, ritmik cinsel döngüyü oluşturabilmek için, overlerde üretilen östrojen miktarı kritik seviyenin üstünde olmalıdır. Bu nedenle hipogonadizm veya *hipotiroidi* gibi çeşitli nedenlere bağlı olarak, östrojen salgısının yetersizliği durumlarında over döngüsü genellikle normal olarak gerçekleşmez. Menstrüasyon dönemleri uzun aralıklarla olur ya da menstrüasyon tamamen kesilebilir (amenore). Over döngülerinin uzaması çoğu kez ovulasyon yetersizliği ile birlikte olur. Bunun nedeni, ovulasyon için gerekli olan LH doruğunun ovulasyon öncesi dönemde yetersiz seviyede olmasıdır.

Overlerden Aşırı Hormon Salgılanması. Overlerin çok aşırı miktarlarda hormon salgılamaları klinikte nadir görülen bir durumdur. Çünkü aşırı östrojen salgısı otomatik olarak hipofizden gonadotropin salgısını azaltır ve bu durumda over hormonlarının üretimi de düşer. Bu nedenle, kadınlık hor-

monlarının aşırı salgılanmasına ancak tümöral durumlarda rastlanmaktadır.

Overlerde, nadir de olsa bir *granüloza hücre tümörü* gelişebilir. Bu tümör menopoza sonrası dönemde menopoza öncesi döneme göre daha sık görülür. Bu tümörler fazla miktarda östrojen salgılayarak, uterus endometriyumunun hipertrofiye olması, endometriyumda düzensiz kanamaların görülmesi gibi östrojene bağlı genel etkilere yol açarlar. Gerçekten de, kanama böyle bir tümörün varlığını gösteren ilk ve tek belirtidir.

Kadında Cinsel Aktivite

Kadında Cinsel Aktivitenin Uyarılması. Erkeklerde olduğu gibi kadında da başarılı bir cinsel aktivite, hem psikik hem de bölgesel cinsel uyarılmaya bağlıdır.

Seksüel düşünceler kadını cinsel isteğe yöneltebilir ve bu büyük ölçüde kadının cinsel aktivitesinin başarılı olmasına yardımcı olur. Cinsel istek her ne kadar salgılanan seks hormonlarının seviyesi ile orantılı olarak artsa da böyle bir istek fizyolojik ve psikolojik dürtüye de bağlıdır. İstek aynı zamanda, aylık cinsel döngü sırasında da değişerek, ovulasyona yakın, belki de preovulasyon döneminde östrojenin yüksek düzeyine bağlı olarak zirveye ulaşır.

Kadında bölgesel cinsel uyarı, aşağı yukarı erkeğinkine benzer şekilde gelişir. Vulva, vajina ya da diğer perine bölgelerinin uyarılması cinsel duyarlılık yaratır. Seksüel duyuların başlatılmasında özellikle *klitoris*'in duyarlılığı çok yüksektir.

Erkeklerde olduğu gibi, cinsel duyu sinyalleri pudendal sinir ve sakral pleksus ile omuriliğin sakral segmentlerine iletilirler. Sinyaller, omuriliğe girdikten sonra beyne gönderilirler. Aynı zamanda omuriliğin lomber ve sakral bölgelerinde entegre olmuş yerel refleksler, kadın cinsel organlarındaki reaksiyonların bazılarında kısmen sorumludurlar.

Kadında Ereksiyon ve Lubrikasyon. Vajina girişinin etrafında bulunan ve klitorise doğru uzanan erektile doku, hemen hemen penisin erektile dokusuna eşdeğerdir. Erektile doku penis gibi, sakral pleksustan dış genital organlara gelen erigentes sinirleri içindeki parasempatik liflerle kontrol edilir. Seksüel uyarılmanın ilk evrelerinde parasempatik uyarılarla, olasılıkla sinir uçlarından asetilkolin, nitrik oksit ve vazoaaktif intestinal polipeptidin (VIP) salgılanması sonucu erektile doku arterleri genişler. Kanın hızla erektile dokuya dolması vajina girişinin penis çevresinde sıkışmasına yol açar. Bu durum büyük oranda erkeğin yeterli cinsel uyarısına ve ejakülasyonuna neden olur.

Parasempatik sinyaller aynı anda, labya minorun alt kısmında bilateral yerleşmiş Bartholin bezlerine de geçer ve vajina girişinden hızla mukus salgılanmasına neden olur. Mukus cinsel süreç içinde lubrikasyon (kayganlaş-

tırıcı) özelliği bakımından önemlidir. Bunun yanında, vajina epitelinden salgılanan mukusla, erkekte üretra bezlerinden gelen küçük miktarlardaki mukus sıvıları da olayın yardımcı faktörleridir. Bu lubrikasyon, cinsel ilişki sırasında kuru bir vajinanın yaratacağı iritasyon duygusu yerine, doyurucu bir masaj duygusu vermesi açısından gereklidir. Masaj duygusu hem kadın hem de erkekte uygun reflekslerin en üst düzeylere çıkmasını sağlar.

Kadında Orgazm. Bölgesel seksüel uyarılar en yüksek yoğunluğa ulaştığında ve bölgesel duyular, özellikle beyinden gelen uygun psikik koşulların sinyalleriyle desteklendiğinde, kadında *kadın klimaksı* olarak da adlandırılan orgazma yol açan refleksler başlar. Kadın orgazmı erkeğin emisyon ve ejakülasyonuna eşdeğerdedir ve büyük bir olasılıkla, ovumun döllenmesine yardım eder. Gerçekten de, kadının normal cinsel birleşmesindeki üretkenliği, yapay yöntemlere oranla daha yüksektir. Bu da kadında orgazmın önemini kanıtlar. Burada etkili faktörleri şu şekilde sıralayabiliriz.

İlk olarak, orgazm süresince kadının perine kasları ritmik kasılmalar gösterir. Bu durum erkekte ejakülasyona neden olan reflekslere benzeyen spinal reflekslerle oluşur. Aynı refleksler orgazm sırasında uterus ve fallop tüplerinde de hareketleri hızlandırabilir. Bu şekilde spermin uterusu ovuma doğru taşınması kolaylaşabilir. Ancak bu konuda bilgiler henüz yetersizdir. Bunun yanında, orgazm yarım saat kadar süreyle servikal kanalda gevşemeye yol açar. Böylece spermin taşınması kolaylaşır.

İkinci olarak, birçok aşağı sınıf hayvanlarda cinsel birleşme, arka hipofiz bezinden oksitosin salgısına neden olur. Bu etkinin amigdaloid çekirdeklerden başlayıp, hipotalamus yoluyla hipofize ulaşan uyarılarla oluştuğu sanılmaktadır. Oksitosin, uterusun ritmik kasılmalarını arttırarak spermin taşınmasını hızlandırabilir. İneklerde, oksitosin varlığında, spermlerin fallop kanalını boydan boya katetme süresi yaklaşık 5 dakika olarak belirlenmiştir. Bu hız, spermin tek başına yüzerek ulaşabileceği hızın yaklaşık 10 katına eşittir. Bu olayın kadınlarda da gerçekleşip gerçekleşmediği henüz bilinmemektedir.

Orgazmın üreme üzerindeki etkilerine ek olarak, orgazm sırasında oluşan yoğun seksüel duyular beyne kadar ulaşarak tüm vücut kaslarında aşırı gerilmeye neden olur. Ancak, cinsel aktivite zirveye ulaştıktan sonraki dakikalar içinde gevşeme ile karakterize doyum duygusu ortaya çıkar. Bu olay *rezolüsyon* olarak tanımlanır.

Kadında Fertilité (Doğurganlık)

Cinsel Döngünün Doğurgan Dönemi. Ovum, overlerden atıldıktan sonra ancak 24 saatlik bir süreç içinde canlı kalır ve döllenmeye uygun durumunu koruyabilir. Bu nedenle, eğer döllenme olacak ise, ovumun ovulasyondan hemen

sonra spermle karşılaşması gerekir. Kadın üreme kanalında az sayıda sperm beş güne kadar canlılığını sürdürebilir. Bu nedenle, fertilizasyonun gerçekleşebilmesi için, cinsel birleşmenin ovulasyon öncesindeki 4-5 günden başlayan ve ovulasyon sonrasındaki ilk birkaç saate kadar uzanan zaman aralığında olması gerekir. Bu da kadında, fertilitenin cinsel döngü içinde 4-5 gün gibi kısa bir süre ile sınırlı olduğunu göstermektedir.

Doğum Kontrolünde Ritim Yöntemi. Doğum kontrolünde sıkça uygulanan yöntemlerden biri, ovulasyona yakın dönemlerde cinsel birleşmeden kaçınmaktır. Yöntemin güçlüğü, ovulasyon zamanının kesin olarak saptanmasının zorluğundan kaynaklanır. Ovulasyonla onu izleyen menstrüasyonun başlangıcı arasındaki süre, genellikle 13-15 gün kadardır. Bu nedenle, eğer menstrüasyon döngüsü 28 günlük düzenli dönemler içinde gerçekleşiyorsa, ovulasyon çoğunlukla döngünün 14. gününün içerisinde olabilir. Buna karşılık, döngü 40 gün ise ovulasyon sıklıkla döngünün 26. gününün içerisinde gerçekleşir. Döngünün süresi 21 gün ise ovulasyon döngünün 7. gününün içindeki bir anda gerçekleşir. Buna bağlı olarak, olası ovulasyon tarihinin 4 gün öncesinden 3 gün sonrasına kadar cinsel birleşmeden kaçınılarak gebelik engellenebilir. Fakat bu yöntem sadece menstrüasyon döngüleri düzenli olduğunda uygulanmalıdır. Bu metodun istenmeyen gebelikle sonuçlanması yani başarısızlık oranı yılda % 20-25 kadar yüksek olabilir.

Doğurganlığın Hormonlarla Baskılanması “Doğum Kontrol Hapları” Uzun yıllardır bilindiği gibi, kadında ovulasyon olayı, aylık döngünün ilk yarısında uygun miktarlarda östrojen ya da progesteron hormonları verilerek baskılanabilir. Baskılanmanın nedeni, yeterli miktarda hormon uygulanması sonucu, ovulasyon öncesi evrede hipofiz bezinin salgısı sonucu oluşan LH doruğunun önlenmesidir. Bu hormon, daha önce de belirtildiği gibi, ovulasyonun gerçekleşmesi için mutlaka gereklidir.

Östrojen veya progesteron uygulanmasının, ovulasyon öncesi LH doruğunu neden baskıladığı tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak, deneysel çalışmalar LH doruğundan hemen önce, over folliküllerinde östrojen salgısında ani bir baskılanma olduğunu, bu baskılanmanın da ön hipofiz bezinde geribildirim etkisi yaratarak LH doruğunu başlatan bir sinyal oluşturuyor olabileceğini ileri sürmüştür. Cinsiyet hormonlarının (östrojenler ya da progesteron) verilmesi ile ovulasyon sinyalini başlatıyor olabileceği düşünülen over hormonlarının baskılanması engellenebilir.

Hormonlarla baskılama yönteminde karşılaşılabilecek problemler, uygun dozda östrojen ve progestin kombinasyonları kullanılarak önlenir. Bu durumda ovulasyon olayı baskılanacak, ancak bu iki hormonun istenmeyen etkileri ortaya çıkmayacaktır. Örneğin, hormonlardan biri fazla olduğunda, anormal menstrüel kanama şekilleri olabilir. Oysa, progesteron yerine bazı sentetik progestinlerin, özellikle 19-norsteroidler ile küçük miktarda östrojenlerin birlikte kullanılması genellikle ovulasyonu engeller ve menstrüasyonlar hemen hemen normal düzenlerini korur. Böylece, doğurganlığın kontrolünde kullanılan “hapların” hemen hemen hepsi sentetik östrojenler ile sentetik progestinlerin çeşitli miktarlarda kombinasyonlarını içerir. Bu hormonların sentetik şekillerinin kullanılmasındaki ana neden, *doğal* hormonların sin-dirim kanalından portal dolaşıma emilerek, kısa süre içinde karaciğerde tamamen yıkıma uğramasıdır. Oysa *sentetik* hormonların çoğunluğu karaciğerde yıkıma dayanıklıdır ve ağızdan alınmaları uygundur.

En sık kullanılan sentetik östrojenlerin ikisi *etinil öst-radiyol* ve *mestranol*'dür. En sık kullanılan progestinler ise *noretindron*, *noretinodrel*, *etinodiyol* ve *norgestrel*'dir. İlaç kullanımına genellikle aylık döngünün erken döneminde başlanır ve ovulasyon dönemi sonrasına kadar devam edilir. Daha sonra, ilaç alımına ara verilerek menstrüasyonun ve yeni bir döngünün başlaması sağlanır.

Bu yöntemin başarısızlık oranı, yani doğum kontrol hapı kullanılmasına rağmen istenmeyen gebelikle sonuçlanma oranı yılda yaklaşık % 8-9'dur.

Kadında Steriliteye Yol Açan Anormal Koşullar. Kadınların %5-10'u infertildir. Sıklıkla kadın genital organlarında herhangi bir bozukluk saptanamaz. Pek çok olguda infertilitenin genital sistemdeki fizyolojik işlev bozukluğuna ve ya yumurta hücrelerinin anormal genetik gelişimine bağlı olduğu düşünülür.

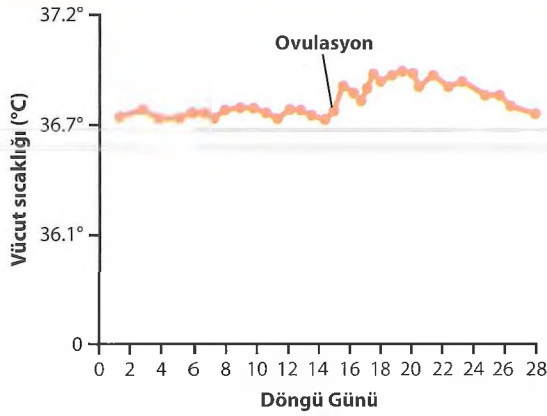
Kadın infertilitesinin en sık nedeni ovulasyonun olmamasıdır. Olay bazen, gonadotropik hormonların salgılanmasının azalmasına bağlıdır. Bu durumda hormonal uyarılar ovulasyonu oluşturacak düzeye ulaşamaz. Bazen de ovulasyonu engelleyen durum overlerdeki anormalliklerdir. Örneğin, bazı overlerin dış yüzeyindeki kalın kapsül ovulasyonu engelleyebilir.

İnfertil kadınlarda ovulasyon yokluğuna sık rastlanması nedeniyle, ovulasyonun olup olmadığını anlayabilmek için, özel yöntemler kullanılır. Bu yöntemlerin tamamı progesteronun vücut üzerindeki etkilerine dayanır. Çünkü ovulasyonsuz döngülerin ikinci yarısında normal progesteron salgısı olamaz. Progesterona bağlı etkinin görülmemesi durumunda, döngünün ovulasyonsuz olduğu kabul edilir.

Bu amaçla yapılan testlerden birinde, döngünün ikinci yarısında, idrarda progesteron metabolizmasının son ürünü olan pregnandiolün artıp artmadığı incelenir. İdrarda pregnandiolün bulunmaması ovulasyonun olmadığını gösterir. Sık olarak kullanılan bir başka yöntem, döngü süresince kadının vücut sıcaklığının takibidir. Döngünün ikinci yarısında vücut sıcaklığı 0,5° C kadar daha yüksektir. Bu yükseliş, ovulasyon anında ani olarak meydana gelir. Şekil 81-13'de böyle bir sıcaklık kaydı ile ovulasyon noktası işaret edilmektedir.

Hipofizden gonadotropik hormonların salgılanmasının azalmasına bağlı olarak ovulasyon gerçekleşmiyorsa, bu durum bazen insan koriyonik gonadotropininin doğru zamanda uygulanması ile tedavi edilebilir. *İnsan koriyonik gonadotropini* Bölüm 82'de tartışılacağı gibi, insan plasentadan elde edilmektedir. Bu hormon plasentadan salgılanmasına rağmen LH ile hemen hemen aynı etkilere sahiptir ve ovulasyonun güçlü bir uyarıcısıdır. Ancak, hormonun aşırı kullanımı, birçok follikülün eşzamanlı olarak olgunlaşmasına neden olabilir. Bu durum çoğul gebelik anlamına gelir ve bu hormonla tedavi görmüş infertil annelerde sekiz bebeğe kadar varan çoğul gebeliklere (bazı durumlarda ölü doğumlar) yol açabilir.

Kadında sterilitenin en sık görülen nedenlerinden biri *endometriyozistir*. Yaygın olarak görülen bu durum; endometriyum üzerinde normal uterus endometriyum dokusuyla aynı olan ek bir endometriyum dokusunun gelişimi nedeniyle meydana gelir ve hatta uterusu, fallop tüplerini ve overleri çevreleyen pelvis boşluğunda menstrüasyona yol açar. Endometriyozis pelviste fibroze sebep olur; bazen de overleri sarar ve ovumun karın boşluğuna atılmasını engeller. Çoğunlukla fallop tüplerinin fimbriyalı uçlarını ya da tüplerin herhangi bir bölümünü tıkayabilir.



Şekil 81-13 Ovulasyondan hemen sonra vücut sıcaklığının artışı.

Kadında sıklıkla infertiliteye yol açan bir başka neden *salpenjit* yani *fallop tüplerinin inflamasyonudur*. Bu durum tüplerin tıkanmasına yol açan fibrozise neden olur. Geçmiş yıllarda, bu inflamasyona genellikle gonokoksik enfeksiyonların sonucu olarak sıklıkla rastlanırdı. Ancak modern tedavi yöntemleri sayesinde, kadında infertiliteye sebep olan bu durumun görülme sıklığı giderek azalmaktadır.

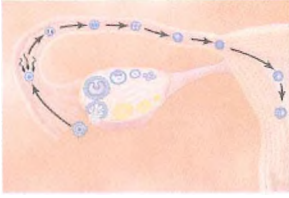
Bir başka infertilite nedeni ise uterus serviksinde anormal mukus salgısıdır. Normalde, ovulasyon anında östrojen salgısı çevrede özel nitelikleri olan ince bir mukus salgılanmasına neden olur. Bu mukus, spermin uterusu doğru hareketini hızlandırır ve spermilere muköz "iplikler" yardımıyla yol gösterir. Hafif bir enfeksiyon, inflamasyon ya da anormal hormon uyarısı gibi nedenlerle servikste oluşan anormallikler, visköz mukus tıkaçı oluşturarak fertilizasyonu engelleyebilir.

Kaynaklar

- Barton M, Meyer MR: Postmenopausal hypertension: mechanisms and therapy, *Hypertension* 54:11, 2009.
- Beral V, Banks E, Reeves G: Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy, *Lancet* 360:942, 2002.
- Blaustein JD: Progesterone and progestin receptors in the brain: the neglected ones, *Endocrinology* 149:2737, 2008.

- Bulun SE: Endometriosis, *N Engl J Med* 360:268, 2009.
- Compston JE: Sex steroids and bone, *Physiol Rev* 81:419, 2001.
- de la Iglesia HO, Schwartz WJ: Minireview: timely ovulation: circadian regulation of the female hypothalamo-pituitary-gonadal axis, *Endocrinology* 147:1148, 2006.
- Federman DD: The biology of human sex differences, *N Engl J Med* 354:1507, 2006.
- Grady D: Clinical practice. Management of menopausal symptoms, *N Engl J Med* 355:2338, 2006.
- Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, et al: Production and actions of estrogens, *N Engl J Med* 346:340, 2002.
- Hamilton-Fairley D, Taylor A: Anovulation, *BMJ* 327:546, 2003.
- Heldring N, Pike A, Andersson S, et al: Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets, *Physiol Rev* 87:905, 2007.
- Jabbour HN, Kelly RW, Fraser HM, et al: Endocrine regulation of menstruation, *Endocr Rev* 27:17, 2006.
- Moriarty K, Kim KH, Bender JR: Minireview: estrogen receptor-mediated rapid signaling, *Endocrinology* 147:5557, 2006.
- Nadal A, Diaz M, Valverde MA: The estrogen trinity: membrane, cytosolic, and nuclear effects, *News Physiol Sci* 16:251, 2001.
- Nelson HD: Menopause, *Lancet* 371:760, 2008.
- Nilsson S, Makela S, Treuter E, et al: Mechanisms of estrogen action, *Physiol Rev* 81:1535, 2001.
- Niswender GD, Juengel JL, Silva PJ, et al: Mechanisms controlling the function and life span of the corpus luteum, *Physiol Rev* 80:1, 2000.
- Petitti DB: Combination estrogen-progestin oral contraceptives, *N Engl J Med* 349:1443, 2003.
- Riggs BL: The mechanisms of estrogen regulation of bone resorption, *J Clin Invest* 106:1203, 2000.
- Santen RJ, Brodie H, Simpson ER, et al: History of aromatase: saga of an important biological mediator and therapeutic target, *Endocr Rev* 30:343, 2009.
- Smith S, Pfeifer SM, Collins JA: Diagnosis and management of female infertility, *JAMA* 290:1767, 2003.
- Stocco C, Telleria C, Gibori G: The molecular control of corpus luteum formation, function, and regression, *Endocr Rev* 28:117, 2007.
- Toran-Allerand CD: A plethora of estrogen receptors in the brain: where will it end? *Endocrinology* 145:1069, 2004.
- Vasudevan N, Ogawa S, Pfaff D: Estrogen and thyroid hormone receptor interactions: physiological flexibility by molecular specificity, *Physiol Rev* 82:923, 2002.
- Xing D, Nozell S, Chen YF, et al: Estrogen and mechanisms of vascular protection, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 29:289, 2009.

Gebelik ve Emzirme



Bölüm 80 ve 81'de erkek ve kadının cinsel işlevleri, ovumun döllenme noktasına kadar tanımlanmıştır. Yumurtanın döllenmesi sonucu gebelik adı verilen tamamen yeni bir olaylar

dizisi gelişerek, döllenmiş yumurtanın fetusa dönüşümü sağlanır. Bu bölümün amacı, yumurtanın döllenmeyi izleyen ilk gelişim evrelerini, daha sonra da *gebelik* ya da *gestasyon* fizyolojisini tartışmaktır. Bölüm 83'de ise fetal ve yenidoğan fizyolojisiyle ilgili özel problemler tartışılacaktır.

Yumurtanın Olgunlaşması ve Döllenmesi

Primer oosit yumurtanın henüz overde bulunduğu şeklidir. Folikülden atılmadan kısa bir süre önce, çekirdeği mayoz bölünmeye uğrar ve *ilk polar cisim* oosit çekirdeğinden atılır. Böylece primer oosit *sekonder oosite* dönüşmüş olur. Bu olayda, 23 adet kromozom çiftlerinden herbiri eşini kaybeder. Çünkü eş kromozomlar *polar cisim* içinde çekirdekten atılmıştır. Bu nedenle sekonder oositte 23 adet eşlenmemiş kromozom kalır. Yumurta, sekonder oosit evresindeyken karın boşluğuna geçer. Daha sonra da hızla fallop tüplerinden birinin fimbriyal ucundan içeri girer.

Ovumun Fallop Tüpüne (Uterus Tüpüne) Girmesi.

Ovulasyondan sonra yumurta 100 ya da daha çok sayıda granüloza hücrelerini içeren *korona radyata* ile birlikte, doğrudan periton boşluğuna atılır. Uterus boşluğuna ulaşabilmesi için fallop tüplerinden (uterus tüpleri de denir) birine girmesi gerekir. Fallop tüplerinin fimbria şeklindeki uçları, doğal olarak overlerin çevresine doğru uzanır. Fimbriyaların iç yüzeyleri silyalı epitel hücreleriyle örtülüdür. *Silyumlar* yumurtalıklardan salgılanan östrojenle aktive olur ve fallop tüplerinin ağızlarını (*ostiyum*) açacak şekilde sürekli vurumlarla hareket ederler. Bu hareket

ostiyumlara doğru yavaş bir sıvı akımını sağlar ve yumurta fallop tüplerinden birine girer.

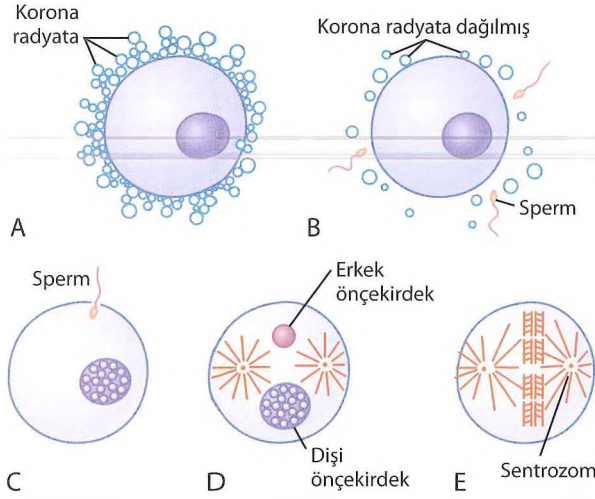
Yumurtaların çoğunun fallop tüplerine giremeyeceği düşünülebilir. Ancak, yapılan araştırmalar işlemin %98 oranında başarılı olduğunu göstermiştir. Gerçekten, bir overi ve karşı tarafta bir fallop kanalı çıkarılan bir kadının çok sayıda çocuğu olabileceği saptanmıştır. Bu olay yumurtaların karşı taraftaki fallop tüplerine de girebileceğini kanıtlamaktadır.

Yumurtanın Döllenmesi. Ejakülasyondan sonra, 5-10 dakikalık süreç içinde birkaç sperm fallop kanallarının ovaryuma açılan *ampulla* bölgesine taşınır. Spermin taşınması, kadının orgazm sırasında arka hipofiz bezinden salgılanan oksitosin ile, ve erkekte seminal sıvıda bulunan prostaglandinlerin uyarılarıyla, uterus ve fallop kanallarının kasılmaları yardımıyla kolaylaşır. Vajinada depolanan yarım milyara yakın spermin yalnız birkaç bin tanesi ampullaya ulaşma başarısını gösterebilir.

Yumurtanın döllenmesi normalde yumurta ve spermin her ikisi de, fallop tüplerinden birinin ampullasına girdikten hemen sonra, ampullada gerçekleşir. Spermin ovuma girebilmesi için öncelikle, ovumun çevresinde yer alan çok katlı granüloza hücrelerinin oluşturduğu dış tabaka olan *korona radyata* tabakasına girmesi gereklidir. Daha sonra yumurtayı çevreleyen *zona pellusidaya* bağlanması ve bu tabakaya penetre olması zorunludur. Sperme ilgili bu mekanizmalar Bölüm 80'de anlatılmıştır.

Sperm yumurtaya girdikten sonra, oosit (halen sekonder oosit evresinde) *olgun yumurtayı* oluşturmak üzere yeniden bölünür ve *ikinci polar cisim* hücreden atılır. Olgun yumurta (*dişi önçekirdek* de denir) halen nükleusunu taşımaktadır ve 23 adet kromozoma sahiptir. Bu kromozomlardan bir tanesi X kromozomu olarak bilinen dişi kromozomudur.

Bu sırada, döleyici sperm de değişikliğe uğramaktadır. Yumurtaya girer girmez, spermin baş kısmı şişer ve Şekil 82-1D'de gösterildiği gibi *erkek önçekirdeği* oluşur. Daha sonra, erkek önçekirdeğindeki 23 eşleşmemiş kromozom ile, dişi önçekirdeğindeki 23 eşleşmemiş kromozomu biraraya gelerek, *döllenmiş yumurtanın* birbirini



Şekil 82-1 Yumurtanın Döllenmesi; A, Korona radyata ile çevrili olgun yumurta; B, korona radyatanın dağıtılması; C, sperm girişi; D, erkek ve dişi öncekirdeklerin oluşumu; E, tüm kromozomların yeniden organizasyonu ve yumurtanın bölünmeye başlaması (Arey'den modifiye edilmiştir. *Developmental Anatomy*. 7th ed. Philadelphia, W.B Saunders Company, 1974)

bütünleyen 46 kromozomunu (23 çift) oluştururlar (Şekil 82-1E).

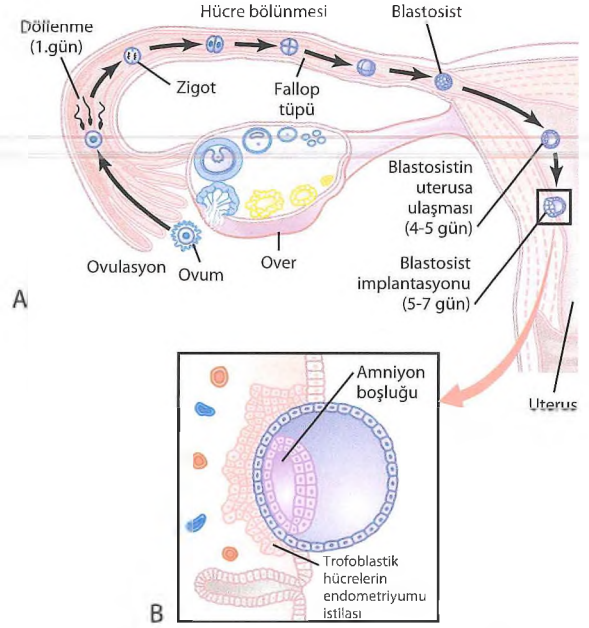
Fetus Cinsiyetini Belirleyen Nedir?

Olgun sperm oluşmasından sonra, bunların yarısı genomlarında X kromozomu (dişi kromozomu) ve diğer yarısı da Y kromozomu (erkek kromozomu) taşırlar. Böylece, spermdeki X kromozomu ile yumurtadaki X kromozomu birleştiğinde XX kombinasyonu oluşur ve Bölüm 80'de açıklandığı gibi fetusun cinsiyeti kız olur. Eğer, spermdeki Y kromozomu ile yumurtadaki X kromozomu birleşirse, XY kombinasyonu oluşur; böylece fetus erkek olur.

Döllenmiş Yumurtanın Fallop Tübünde Taşınması

Döllenme sonrasında, yumurtanın fallop tüplerinin kalan bölümünden uterus boşluğuna taşınabilmesi için normalde 3-5 gün daha gereklidir (Şekil 82.2). Taşınma olayında en önemli etken, tüpleri döşeyen silier epitel hücrelerinde silyanın daima uterusu yönelik hareket etmesinin yanı sıra tüp içinde epitelin salgılarına bağlı olarak oluşan zayıf sıvı akımıdır. Ayrıca, fallop tüplerindeki zayıf kasılmalar da yumurtanın geçişine yardımcı olabilir.

Fallop kanallarının iç yüzeylerinde bulunan pürüzler ve kriptalar, sıvı hareketine rağmen yumurta geçişine karşı bir direnç oluştururlar. Ayrıca fallop tübünün *istmusu* (uterusa girmeden önce son 2 cm) da ovulasyon sonrası ilk üç gün, spastik olarak kasılı kalır. Bu sürecin sonunda, overin korpus luteumundan salgılanan progesteron



Şekil 82-2 A. Ovulasyon sonrası, ovumun fallop tübünde döllenmesi ve blastosistin uterusu implantasyonu. B. Blastosistin uterusu implantasyonunda, trofoblast hücrelerinin etkisi.

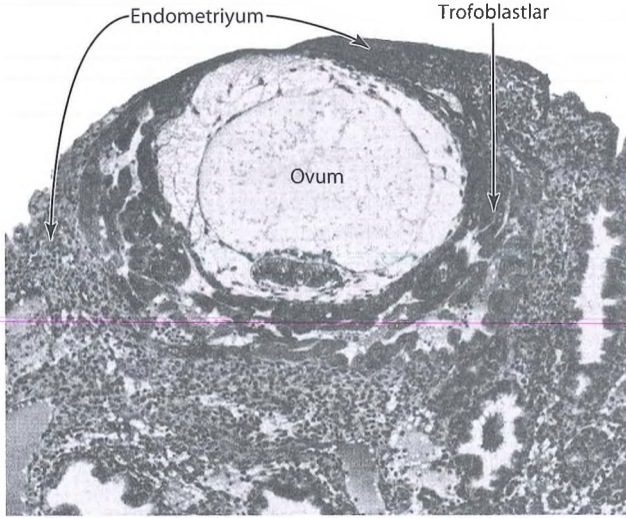
teron arttıkça, fallop tüplerinin düz kaslarında progesteron reseptörü artar ve progesteron tübün gevşemesine, spazmin çözülmesine neden olur. Bu şekilde yumurtanın uterusu geçmesi sağlanır.

Ovum, fallop tübündeki tranportu süresince, birçok bölünme aşamaları geçirir ve yaklaşık 100 hücreden oluşan bir *blastosist* halinde uterusu girer. Bu süre içinde, fallop tüplerinin salgılayıcı hücreleri fazla miktarda salgı üretir. Salgı sıvıları özellikle gelişen blastosistin beslenmesi için gereklidir.

Blastosistin Uterusa İmplantasyonu

Gelişmekte olan blastosist uterusu ulaştıktan sonra, endometriyuma implante olmadan önce 1-3 gün kadar daha uterus boşluğunda kalır. Böylece implantasyon genellikle ovulasyondan yaklaşık 5-7 gün sonra gerçekleşir. İmplantasyondan önce blastosist "uterus sütü" adı verilen endometriyum salgısıyla beslenir.

İmplantasyon blastosistin yüzeyinde gelişen *trofoblast hücrelerinin* faaliyeti sonucu gerçekleşir. Bu hücreler, endometriyum yüzeyindeki hücreleri sindirip, sıvılaştıran proteolitik enzimleri salgılar. Serbestlenen sıvı ve besinler aynı trofoblast hücreleriyle, aktif olarak blastosistlere taşınarak büyümeyi daha çok destekler. Şekil 82-3'de erken fazdaki implante insan blastosisti ve çok küçük olan embriyo gösterilmektedir. İmplantasyon gerçekleştikten hemen sonra, trofoblastlar ile birlikte diğer komşu hücreler (blastosist ve uterus endometriyumundan) hızla proliferasyon olarak plasenta ve çeşitli gebelik zarlarını oluştururlar.



Şekil 82-3 İnsan embriyonunun implantasyonunda erken evreler, trofoblastik sindirim ve endometriyumun istilası (Dr. Arthur Hertig'nin izniyle.)

Embriyonun Erken Dönemdeki Beslenmesi

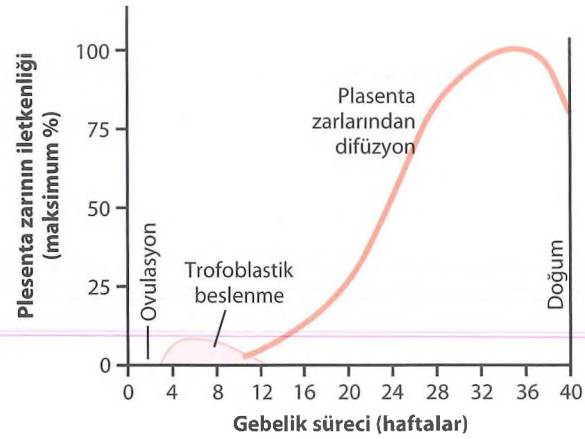
Bölüm 81'de işaret edildiği gibi, aylık cinsel döngünün ikinci yarısında overin korpus luteumundan salgılanan progesteron hormonu, endometriyumu, büyük, şişkin endometrial stroma hücrelerine dönüştürür. Bu hücrelerin içeriğinde fazla miktarda glikojen, proteinler, lipitler ve hatta embriyonun gelişmesi için gerekli bazı mineraller bulunur. Daha sonra, hücre kümesi (konseptus) endometriyuma implante olduğu sırada (embriyo ve onunla ilişkili bölümler veya zarlar) progesteron salgısının devam etmesi ile endometriyum hücreleri daha çok şişer ve daha fazla besin maddesi depolar. Bu hücrelere artık, *desidual hücreler* ve bu hücrelerin topluluğuna da *desidua* adı verilir.

Trofoblast hücreleri, desiduyu istila ettikçe hücresel yapının sindirim ve emilimine başlarlar. Desidua depolanan besinler embriyonun büyüme ve gelişmesi için kullanılır. İmplantasyonu izleyen ilk hafta içinde embriyoya besin sağlayan tek yol budur. Embriyo 8 haftaya kadar bu yoldan beslenmeye devam eder. Bunun yanında, plasenta da, döllenmeden yaklaşık 16 gün sonra (implantasyondan yaklaşık bir haftadan biraz daha uzun süre sonra) besin sağlamaya başlar. Şekil 82-4'de trofoblastik beslenmenin yerini alan plasenta yoluyla beslenme süreçleri gösterilmektedir.

Plasantanın İşlevi

Plasantanın Gelişimi ve Fizyolojik Anatomisi

Blastosist, trofoblastik kordonlarla uterusu bağlanırken embriyonda kalp ve damar sistemi gelişir ve kan kapillerleri kordonlara doğru uzanırlar. Döllenmenin 21. gününde embriyo kalbi kan pompalamaya başlar. Aynı süreç içinde, trofoblastik kordonların çevresinde anneden gelen kanla beslenen *kan sinüsleri* gelişir. Trofoblast hücreleri giderek



Şekil 82-4 Fetusun beslenmesi. Beslenmenin önceleri büyük ölçüde endometriyum desiduasından besin maddelerinin trofoblastlar tarafından sindirim ve emilimi ile sağlandığı görülmüyor. Daha sonra beslenme, plasenta zarlarından difüzyonla gerçekleşmektedir.

artan, uzantılar şeklinde *plasenta villuslarını* oluştururlar. Bunların içine doğru da fetal kapillerler uzanır. Böylece, fetal kanı taşıyan villuslar, anne kanını içeren sinüsler tarafından çevrilmiş olur.

Plasantanın en son yapısal görüntüsü Şekil 82-5'de gösterilmektedir. Fetus kanının iki *umbilikal arterden* villüs kapillerlerine, oradan da geriye *umbilikal venle* fetusa döndüğüne dikkat ediniz. Bu sırada, anne kanı *uterus arterlerinden* villüslerin çevresindeki geniş maternal sinüslere, oradan da annenin *uterus venlerine* geri döner. Şekil 82-5'in alt bölümünde, gelişmesini tamamlamış plasentada, her bir fetal plasenta villüsündeki plasenta kanı ile villüsleri çevreleyen anne kanı arasındaki ilişki görülmektedir.

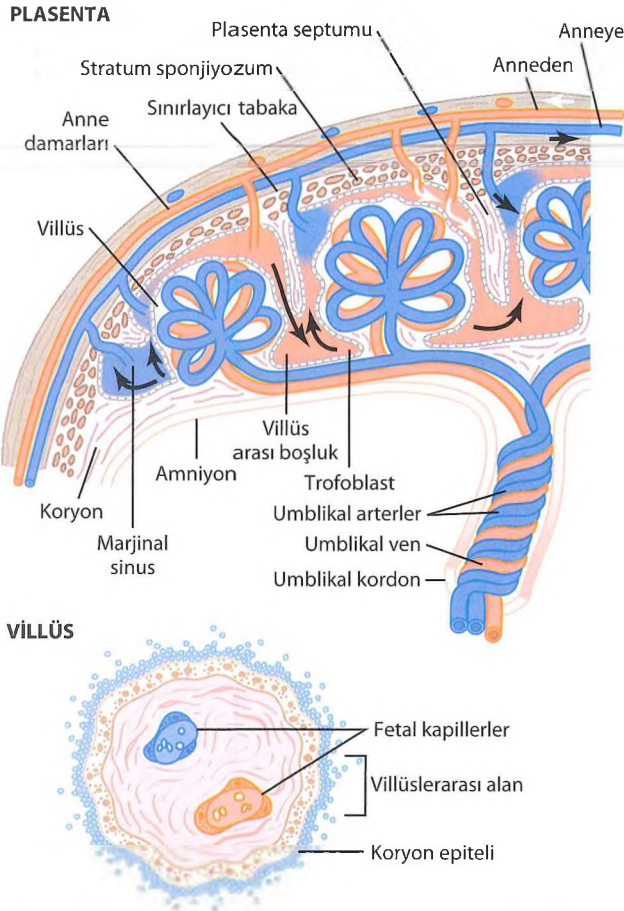
Olgun plasentada villüslerin toplam yüzey alanı, sadece birkaç metrekaare olup, akciğer zar yüzeyinden birkaç kat daha azdır. Bununla birlikte, birçok besin maddeleri ve diğer maddeler, plasenta zarını, akciğer alveol zarı ya da vücudun diğer bölgelerindeki kapiller zarlara benzer şekilde difüzyonla geçerler.

Plasantanın Geçirgenliği ve Zarda Difüzyonla Geçiş

Plasantanın başta gelen işlevi anne kanından fetus kanına besinlerin ve oksijenin, fetus kanından anneye atık ürünlerin difüzyonunu sağlamaktır.

Gebeliğin ilk aylarında, plasenta zarları henüz yeterince gelişmediğinden, oldukça kalındır. Bu nedenle, geçirgenlik de oldukça düşüktür. Plasenta, yeterince büyümediği için yüzey alanı da küçüktür. Buna bağlı olarak toplam iletisi azdır. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde, geçirgenlik giderek artar. Çünkü zarda difüzyon tabakaları incelmış ve yüzey alanı yeterince gelişmiştir. Şekil 82-4'de gösterildiği gibi plasenta difüzyonunda aşırı derecede artış olur.

Plasenta zarlarında, çok ender de olsa "yırtılmalar" olabilir. Buna bağlı olarak, fetal kan hücreleri anneye geçer



Şekil 82-5 Yukarıda, olgun plasantanın organizasyonu, Aşağıda; villüs kapillerlerindeki fetal kanla villüs aralıklarındaki anne kanı arasındaki ilişki. (Gray ve Gross'dan modifiye edilmiştir: Anatomy of Human Body. 25 th ed. Philadelphia, Lea Febiger, 1948 and from Arey: Developmental Anatomy. 7 th ed. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1974)

veya çok daha ender olarak annenin kan hücreleri fetusa geçebilir. Gerçekten de, nadiren plasenta zarı rüptürüne bağlı olarak fetusun anne dolaşımına ciddi şekilde kanadığına ait örnekler rastlanmaktadır.

Plasenta Zarında Oksijenin Difüzyonu. Plasenta zarında oksijen difüzyonu, pulmoner zarlardaki oksijen difüzyonu ile hemen hemen aynı ilkelerle gerçekleşmektedir. Bu ilkeler Bölüm 39'da ayrıntılı olarak tartışılmıştır. Geniş maternal sinüslerde bulunan erimiş oksijenin, fetal kana geçişi *basit difüzyonla* sağlanır. Burada, oksijen basınç farkına bağlı olarak anne kanından fetus kanına doğru geçer. Gebeliğin sonuna doğru, maternal sinüslerde P_{O_2} değeri yaklaşık 50 mm Hg ve fetus kanının P_{O_2} değeri ise, plasentada oksijenlendikten sonra ortalama 30 mm Hg olur. Bu nedenle, plasenta zarlarında oksijen difüzyonuna ait ortalama basınç farkı, yaklaşık 20 mm Hg'dır.

Plasentadan ayrılan fetus kanının P_{O_2} değeri 30 mm Hg iken, fetusun bu kandan yeterli oksijeni nasıl alabildiği düşünülebilir. Fetus kanının dokulara O_2 taşıma kapasitesi,

PO_2 değeri düşük olduğu halde, anne kanındakine eşdeğer düzeydedir. Bu olayda üç nedenden söz edilebilir.

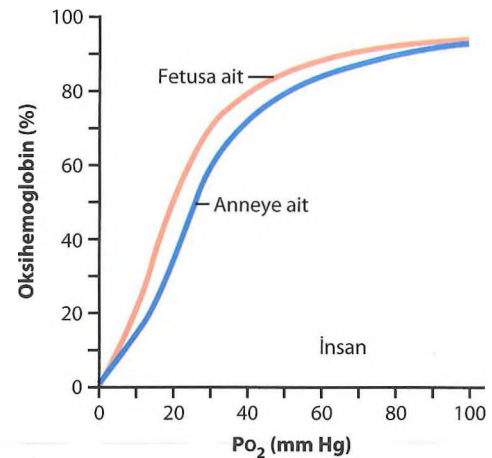
Birincisi, fetustaki hemoglobin tipi, doğumdan önce sentezlenen *fetal hemoglobin*'dir. Şekil 82-6'de anne hemoglobini ile fetal hemoglobinin oksijen ayrışma eğrileri karşılaştırılmaktadır. Görüldüğü gibi, fetal hemoglobin eğrisi, anne hemoglobinine göre sola kaymış durumdadır. Bu da, belirli PO_2 düzeyinde fetal hemoglobinin anne hemoglobinine oranla %20-50 daha fazla oksijen taşıyabileceği anlamına gelir.

İkinci olarak, *fetal kanın hemoglobin konsantrasyonu anneninkinden yaklaşık %50 fazladır*. Bu da, fetus dokusuna daha fazla O_2 taşınmasında belki de birinciden daha önemli bir faktördür.

Üçüncü olarak, Bölüm 40'da anlatılan akciğerlerde CO_2 - O_2 değişimiyle ilgili Bohr etkisi de, fetal kanda oksijen taşınmasını artıran bir başka önemli etkidir. Hemoglobin, düşük PCO_2 'de yüksek PCO_2 'de taşıyabileceğinden daha fazla oksijen taşıyabilir. Plasentaya giren fetal kanda büyük miktarda CO_2 bulunur. Ancak bu karbondioksitin büyük bir kısmı fetal kandan anne kanına difüze olur. Karbondioksit kaybı fetal kanı daha alkali yaparken, anne kanına giren CO_2 de onu daha asidik yapar.

Böylece, fetal kanın O_2 bağlama kapasitesi artarken, anne kanında bu kapasitede azalma meydana gelir. Bu nedenle, anne kanındaki O_2 hemoglobinden ayrılmaya zorlanırken, fetus kanındaki hemoglobinde O_2 artışı gözlenir. Böylece Bohr kayması anne kanında bir yöneyken, fetal kanda zıt yönde gerçekleşmektedir. Bu iki etki, Bohr kaymasını akciğerlerde oksijen değişiminde olduğundan iki kat daha önemli yapar. Bu nedenle, bu etkiye *çifte Bohr etkisi* adı verilmektedir.

Bu üç faktör yardımıyla, plasentadan ayrılan fetal kanda, PO_2 yalnızca 30 mm Hg olduğu halde, fetus plasenta yoluyla yeterinden fazla miktarda oksijen alabilmektedir.



Şekil 82-6 Anneye ait ve fetusa ait kanın oksijen-hemoglobin ayrışma eğrisi. Belirli bir PO_2 değerinde fetus kanının oksijen taşıma kapasitesi, anne kanındakinden çok daha fazla miktardadır. (Metcalfe, Moli, ve Bertels: Fed. Proc 23: 775, 1964.)

Miyadındaki tüm plasentanın oksijen için *toplam difüzyon kapasitesi*, zarın iki tarafındaki oksijen basıncı farkının milimetresi (mm Hg) için yaklaşık dakikada 1,2 mililitredir. Bu değer, yenidoğan akciğerlerindeki ile mükemmel bir şekilde karşılaştırılabilir düzeydedir.

Plasenta Zarında Karbondioksit Difüzyonu. Anneye ait dokularda olduğu gibi, fetal dokularında da aynı yoldan sürekli olarak karbondioksit oluşturulmaktadır. Ancak CO₂'in fetusta tek atılma yolu plasenta aracılığı ile anne kanıdır. Fetus kanında PCO₂ anne kanındakine oranla 2-3 mm Hg daha yüksektir. Bu küçük basınç farkı zardan yeterli miktarda karbondioksit difüzyonunu sağlar. Çünkü, CO₂ plasenta zarlarında aşırı çözünürlük özelliğine sahiptir. Bu nedenle de O₂'e oranla 20 kat daha hızlı difüze olabilir.

Plasenta Zarlarında Besinlerin Difüzyonu. Fetusa gerekli diğer metabolik ürünlerde fetus kanına, oksijene benzer şekilde difüzyonla geçerler. Örneğin, gebeliğin ileri dönemlerinde, fetus annenin bütün vücudundaki kadar glikoz tüketmektedir. Artan glikoz gereksinimi, plasenta villüsleri boyunca uzanan trofoblast hücreleri tarafından glikozun *kolaylaştırılmış difüzyonla* plasenta zarlarından taşınmasıyla karşılanmaktadır. Yani glikoz, trofoblast hücre zarlarından taşıyıcı molekülle taşınmaktadır. Buna rağmen, fetus kanındaki glikoz düzeyi anne kanındakinden %20-30 daha düşük bulunmaktadır.

Yağ asitlerinin hücre zarlarında çözünürlükleri oldukça yüksek olduğundan, anne kanından fetus kanına geçer. Ancak difüzyonu glikoza oranla daha yavaştır. Bundan dolayı, fetus beslenmek amacıyla glikoz kullanmayı tercih eder. Keton cisimleri, potasyum, sodyum ve klorür iyonları anne kanından fetus kanına görece olarak kolay difüze olurlar.

Atık Ürünlerin Plasenta Yoluyla Atılması. Fetusta oluşan diğer atık ürünler de, karbondioksit gibi difüzyonla fetus kanından anne kanına difüze olurlar ve annenin

diğer atık maddeleriyle birlikte vücuttan uzaklaştırılırlar. Bunlar arasında özellikle, *üre, ürik asit, kreatinin* gibi *protein olmayan nitrojenler* en önemlileridir. Fetus kanında üre düzeyi, anne kanındakine göre hafifçe yüksektir. Çünkü, üre plasenta zarlarından kolaylıkla difüze olabilir. Bunun yanında, kreatinin difüzyonu kolay değildir ve fetus kanındaki konsantrasyonu, anne kanına oranla önemli ölçüde yüksektir. Bu nedenle, fetustan atılması başlıca plasenta zarının geçirgenliğine ve difüzyon farkına bağlıdır. Atık maddelerin konsantrasyonları fetus kanında, anne kanına göre daha yüksek düzeyde olduğu için fetus kanından anne kanına sürekli difüze olurlar.

Gebelikte Hormonal Faktörler

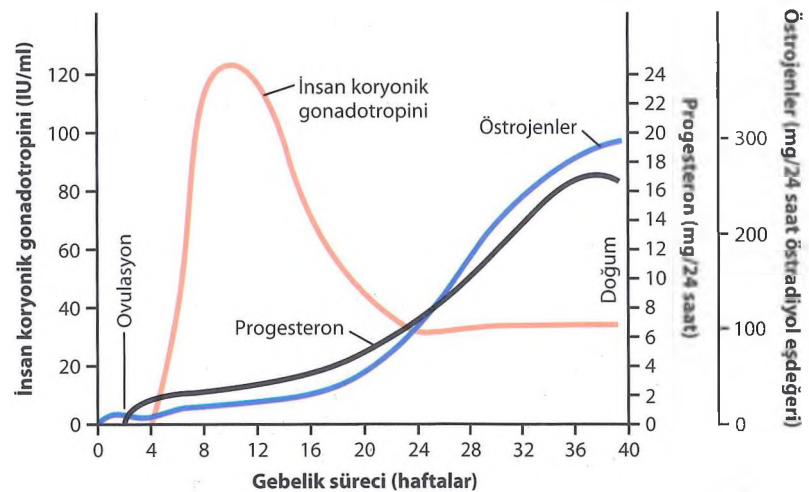
Gebelikte, plasenta büyük miktarlarda *insan koryonik gonadotropini, östrojenler, progesteron* ve *insan koryonik somatomamotropin*'lerini salgılar. Bu hormonların ilk üçü ve belki de dördüncüsü de, hepsi birlikte gebeliğin devamlılığı için gerekli hormonlardır.

İnsan Koryonik Gonadotropini ve Korpus Luteumun Devamlılığını Sağlamada ve Menstrüasyonun Önlenmesindeki Etkileri

Menstrüasyon normalde ovulasyondan yaklaşık 14 gün sonra meydana gelir. Bu süreç içinde uterus endometriumunun büyük bir kısmı uterus çeperinden ayrılarak dışa atılır. Eğer, bu olay yumurtanın gömülmesinden sonra oluşsaydı, gebelik sona erecekti. Oysa, yeni gelişen embriyonik dokular tarafından salgılanan koryonik gonadotropinlerle bu durum engellenmektedir. Olay şu şekilde gelişmektedir.

Döllenmiş ovumda erken evrelerde, trofoblast hücreler gelişmeye başlar. Bu gelişimle birlikte sinsityotrofoblast hücrelerden anne sıvılarına *insan koryonik gonadotropin hormonu* salgılanmaya başlar. Şekil 82-7'de

Şekil 82-7 Gebeliğin farklı dönemlerinde, östrojen ve progesteronun salgılanma hızları ve koryonik gonadotropinin konsantrasyonu.



gösterildiği gibi, bu hormonun salgısı ilk olarak ovulasyondan 8-9 gün sonra başlar; yani hormon, zigotun endometriyuma yerleşmesinden kısa bir süre sonra kanda ölçülebilir. Daha sonra, salgı hızla yükselir, ovulasyondan 10-12 hafta sonra en üst düzeye ulaşır, sonra yeniden azalmaya başlar ve ovulasyonun 16-20. haftasında oldukça düşük bir değere iner. Bu değer gebeliğin sonuna kadar aynı düzeyde kalır.

İnsan Koryonik Gonadotropininin İşlevleri. İnsan koryonik gonadotropini molekül ağırlığı 39.000 olan glikoprotein yapısında bir hormondur. Yapısal ve işlevsel özellikleri bakımından hipofiz bezinden salgılanan luteinizan hormona benzer. En önemli işlevi, aylık kadın cinsel döngüsü sonunda korpus luteumun bozulmasını engellemektir. Korpus luteumdan birkaç ay normalin üstünde progesteron ve östrojen salgılanmasına neden olur. Bu seks hormonları menstrüasyonu engeller ve endometriyumun sürekli büyümesine ve büyük miktarda besin depolamasına yol açar. Sonuç olarak, normal kadın cinsel döngüsü sırasında endometriyumda gelişen *desiduaya benzer hücreler*, zigot implante olduktan sonra genişlemiş ve besleyici gerçek *desidual hücrelere* dönüşürler.

Gebelik başladıktan 1 ay veya biraz daha sonra korpus luteum, insan koryonik gonadotropinlerinin etkisi altında, başlangıç büyüklüğünün yaklaşık iki misli büyüme gösterir. Korpus luteumun östrojen ve progesteron salgısı devam eder. Böylece, uterus endometriyumu, erken dönemde fetus dokularının gelişimi için gerekli olan desidual niteliğini devam ettirir.

Eğer, korpus luteum yaklaşık gebeliğin 7. haftasından önce uzaklaştırılacak olursa, spontan düşük meydana gelir. Bazı durumlarda, 12. haftaya kadar da düşük görülebilir. Bu sürenin sonunda, plasentanın kendisi yeterli miktarlarda östrojen ve progesteron salgılayarak gebelik döneminin geri kalan sürecinde gebeliği sürdürür. Korpus luteum gebeliğin 13. ila 17. haftasından sonra yavaşça küçülmeye başlar.

İnsan Koryonik Gonadotropininin Fetal Testisler Üzerinde Etkileri. İnsan koryonik gonadotropini erkek fetusun testislerinde de *interstisyel hücre* uyarıcı etki gösterir. Bu nedenle, erkek fetusların testislerinde doğuma kadar ya da biraz daha uzun süre testosteron yapımı görülür. Gebelikte bu az miktardaki testosteron salgısı, fetusta kadın organları yerine erkek cinsel organlarının gelişmesini sağlar. Gebeliğin sonuna doğru, fetus testislerinden salgılanan testosteron, testislerin skrotuma inmesini sağlar.

Plasentadan Östrojen Salgılanması

Plasenta, korpus luteum gibi hem östrojen hem de progesteron salgılar. Histokimyasal ve fizyolojik çalışmalarda diğer plasenta hormonları gibi bu iki hormonun da *sinsit-yal trofoblast* hücrelerden salgılandığı belirlenmiştir.

Şekil 82-7'de gösterildiği gibi, gebeliğin sonuna doğru, plasenta östrojenlerinin günlük yapımı annedeki normal yapıma göre, yaklaşık 30 kat kadar artar. Bunun

yanında, plasentanın östrojen salgısı, overlerden salgılanan östrojenden pekçok yönden oldukça farklılık gösterir. Bunlardan en önemlisi, plasentadan salgılanan östrojenler plasentadaki temel substratlardan kendi kendine sentezlenmezler. Bunun yerine, hemen tamamen annenin ve fetusun adrenal bezlerinde bulunan, androjenik steroid bileşikler olan *dehidroepiandrosteron* ve *16-hidroksidehidroepiandrosteron*'dan yapılırlar. Bu zayıf androjenler kan yoluyla plasentaya taşınırlar ve trofoblast hücreleri tarafından östradiyol, östron ve östriyole dönüştürülürler. (Fetusun böbreküstü bezi korteksi son derece gelişmiştir. Bezin %80'ini *fetal zon* adı verilen bölge oluşturur. Bu bölgenin başlıca işlevi gebelik süresince dehidroepiandrosteron salgılamaktır.)

Gebelikte Östrojenin İşlevleri. Östrojen hormonlarının annede çoğunlukla üreme ve ilgili organlar üzerinde proliferatif etkili olduğu, daha önce Bölüm 81'de tartışılmıştır. Gebelik süresince aşırı miktarlarda salgılanan östrojenlerin etkilerini şu şekilde sıralayabiliriz: (1) Anne uterusunun gelişimine neden olur, (2) annede memelerin büyümesini ve memede duktal yapının gelişmesini sağlar ve (3) annede dış genital organların gelişmesine yol açar.

Buna ek olarak, östrojenler annenin pelvis ligamentlerini gevşetir. Böylece sakroilyak eklemler gevşer ve simfizis pubis daha elastik hale gelir. Bu değişimler, fetusun doğum kanalından geçişini kolaylaştırır. Gebelik sürecinde östrojenlerin fetus gelişimiyle ilgili unutulmaması gereken birçok önemli özelliği vardır. Örneğin, embriyonun erken dönemlerinde hücrelerin çoğalmasını hızlandırır ve embriyonun büyümesini sağlar.

Plasentadan Progesteron Salgılanması

Progesteron gebelik için çok önemli ve gerekli bir hormondur. Gerçekte önemi, östrojenle eşdeğer kabul edilebilir. Gebeliğin başlangıcında korpus luteumdan orta miktarlarda, daha sonra plasenta tarafından aşırı miktarlarda salgılanır. Progesteronun salgı hızı, Şekil 82-7'de gösterildiği gibi, gebelik ilerledikçe yaklaşık 10 kat kadar artış göstermektedir.

Progesteronun, gebeliğin normal ilerleyişi yönünden özgül etkileri şöyle sıralanabilir:

1. Progesteron uterus endometriyumunda desidual hücrelerin gelişmesine neden olur. Bu hücreler embriyonun erken evrelerde beslenmesinde önemli rol oynarlar.
2. Progesteron gebe uterusu kasılabilirliği azaltır. Bu olay spontan düşüklere yol açan uterus kasılmalarını engeller.
3. Progesteron implantasyondan önce, annenin uterus ve fallop kanallarındaki salgılarını özgül olarak artırarak *morula* (blastuladan önceki 16-32 blastomerlik küresel kütle) ve blastosistlerin gelişmesi için gerekli olan uygun besin maddelerini sağlar. Ayrıca embriyonun

gelişiminin erken döneminde hücre bölünmesini etkilediğine de inanılmaktadır.

4. Gebelik sırasında salgılanan progesteron, daha sonra tartışılacağı gibi, annenin memelerini laktasyona hazırlayan östrojene yardım eder.

İnsan Koryonik Somatomamotropini

Daha yeni keşfedilmiş olan bir plasenta hormonuna *insan koryonik somatomamotropini* adı verilmektedir. Bu hormon, molekül ağırlığı yaklaşık 38.000 olan bir proteindir. Hormonun plasentadan salgılanması, gebeliğin yaklaşık 5. haftasında başlar. Hormonun salgılanması, gebeliğin ilerlemesiyle plasenta ağırlığının artışıyla orantılı olarak giderek artar. Koryonik somatomamotropinin işlevleri kesin olarak bilinmemekle beraber, hormonun diğer gebelik hormonlarının tümünden çok daha fazla miktarlarda salgılandığı saptanmıştır. Bu hormonun pekçok olası önemli etkileri vardır.

İlk olarak, birçok aşağı sınıf hayvanlara verildiğinde, memelerin kısmen geliştiği ve bazı durumlarda süt oluşumunu sağladığı gözlenmiştir. Bu etki hormona ait ilk keşfedilen işlevsel özellik olduğundan ilk önceleri, *insan plasenta laktojeni* adı verilmiş ve prolaktine benzer etkileri olduğuna inanılmıştır. Ancak, insanda laktasyonu artırmak amacıyla kullanıldığında, sonuç başarısız olmuştur.

İkinci olarak, hormon büyüme hormonuna benzer zayıf etkilere sahiptir. Büyüme hormonu gibi, dokularda protein depolanmasına neden olur. Hormonun kimyasal yapısı da büyüme hormonuna benzerlik gösterir. Ancak, büyümeyi hızlandırabilmesi için büyüme hormonuna göre 100 kat fazla hormonun kullanılması gerekir.

Üçüncüsü, insan koryonik somatomamotropini, annede insülin duyarlılığının azalmasına ve buna bağlı olarak glikoz kullanımının azalmasına neden olur. Bu şekilde fetusa büyük miktarlarda glikoz sağlanmaktadır. Çünkü, glikoz fetusun büyümesi için gerekli enerjinin sağlanmasında kullanılan başlıca substrattır. Bu da hormonun önemini açıklar. Bunun ötesinde, hormon annenin yağ depolarından serbest yağ asitlerini harekete geçirecek, anne metabolizmasına alternatif enerji kaynağı sağlar. Bu nedenle, insan koryonik somatomamotropinin anne ve fetus beslenmesinde özel önem taşıyan genel bir metabolik hormon olduğuna inanılmaktadır.

Gebelikteki Diğer Hormonal Faktörler

Annenin cinsellikle ilgili olmayan tüm endokrin bezleri de gebeliğe karşı belirgin tepkiler gösterir. Bu özellikle annede metabolik yükün artmasından kaynaklanır. Ancak, olayın bir başka nedeni plasenta hormonlarının hipofiz ve diğer endokrin bezler üzerindeki etkilerine de bağlanabilir. Dikkat çeken etkilerin başlıcaları şunlardır.

Hipofiz Salgısı. Gebelik süresince önhipofiz bezi en az %50 oranında büyür; özellikle *kortikotropin*, *tirotropin* ve

prolaktin hormonlarının yapımı artar. Buna karşılık, folikül uyarıcı hormon ve luteinizan hormon salgıları da hemen hemen tamamen baskılanır. Baskılanma olayı, plasentadan salgılanan östrojen ve progesteronun baskılayıcı etkisi sonucunda ortaya çıkar.

Kortikosteroid Salgısı Artış Gösterir. Adrenokortikal *glikokortikoidlerin* salgı hızı, gebelik boyunca orta derecede artış gösterir. Bunun sonucu olarak, anne dokularındaki amino asitler mobilize olarak fetus dokularının sentezinde kullanılırlar.

Gebe kadında *aldosteron* salgısı, normale göre yaklaşık iki misli yüksektir. Gebeliğin sonunda hormon düzeyi en yüksek noktaya ulaşır. Gebelikte artan aldosteron ve östrojenler birlikte böbrek tübüllerine etki ederek, aşırı miktarda Na⁺ geri emilimine neden olurlar. Sonuçta, gebe kadında sıvı tutulması artar ve çoğu kez *gebelikle uyarılan hipertansiyon*'a neden olur.

Tiroid Bezi Salgısı Artış Gösterir. Gebelik sürecinde, annenin tiroid bezi genellikle %50'nin üstünde bir büyüme gösterir. Buna uygun olarak da tiroksin yapımı artar. Tiroksin salgısındaki artış kısmen *insan koryonik gonadotropinlerinin* tirotropik etkisi sonucunda, küçük bir kısmı da plasentadan salgılanan özgül bir tiroid uyarıcı hormon olan *insan koryonik tirotropini* tarafından sağlanmaktadır.

Paratiroid Bezlerin Salgıları Artış Gösterir. Gebelik döneminde genellikle annede paratiroid bezi büyür. Bu olay özellikle, annenin kalsiyumdan fakir diyetle beslenmesi sonucunda belirginleşir. Bezlerin büyümesi anne kemiklerinden kalsiyum çekilmesine neden olur. Kemiklerden serbestlenen kalsiyum iyonları hem fetus kemiklerinin gelişiminde, hem de annede hücre dışı sıvı kalsiyum konsantrasyonunun normal düzeyde kalmasında rol oynar. Paratiroid hormon salgısı doğumdan sonra, laktasyon süresince daha yoğun artış gösterebilir. Çünkü, büyüyen bebeğin fetustan kat kat fazla kalsiyum gereksinmesi vardır.

Overler ve Plasentadan "Relaksin" Salgısı. Overin korpus luteumundan ve plasentadan östrojen ve progesteron hormonlarının yanı sıra *relaksin* adı verilen bir hormon salgılanır. Hormonun korpus luteumdan salgılanması insan koryonik gonadotropinlerinin uyarıcı etkisiyle artış gösterir. Aynı anda korpus luteumdan da büyük miktarlarda östrojen ve progesteron salgılanır.

Relaksin, molekül ağırlığı yaklaşık 9000 olan 48 amino asitlik bir polipeptittir. Östrus dönemindeki sıçan ve kobaylara bu hormon enjekte edildiğinde, simfizis pubis ligamentlerinin gevşediği belirlenmiştir. Ancak bu etki gebe kadında çok zayıf ya da hiç görülmemektedir. Gerçekte, pelvis ligamentlerinin gevşemesi, büyük bir olasılıkla östrojenlerin etkisi altında olmaktadır. Bunun yanında, relaksin doğum sırasında gebe kadının serviksini yumuşattığı da öne sürülmektedir.

Anne Vücudunun Gebeliğe Yanıtı

Annenin fetusa ve aşırı salgılanan gebelik hormonlarına karşı tepkileri içinde en belirgin olanı cinsel organların büyümesidir. Örneğin, uterus ağırlığı 50 gramdan yaklaşık 1100 grama çıkarken, memelerin büyüklüğü ortalama iki kat artar. Bu dönem içinde vajina genişler ve introitus daha geniş açılma gösterir. Ayrıca, çeşitli hormonların etkisi

altında kadında belirgin değişiklikler meydana gelir. Bazen ödem, akne ve erkeksi görüntü ya da akromegalik özellikler ortaya çıkabilir.

Gebe Kadında Ağırlık Artışı

Gebelik süresince ortalama ağırlık artışı yaklaşık 11-16 kg'dır. Ağırlığın çoğu özellikle, son iki trimesterde kazanılır. Bunun yaklaşık 3,5 kg'ı fetus, 2 kg'ı amniyon sıvısı, plasenta ve fetal zarlara aittir. Uterus ortalama 1,5 kg, göğüsler de 1 kg arttırdığından geriye 3-8 kg'lık artış kalmaktadır. Bunun 2 kg'ı kan ve hücre dışı sıvıya ait olup, geri kalan 1-6 kg'ı ise genelde yağ birikimidir. Doğumdan sonra birkaç gün içinde fazla sıvı idrarla kaybedilir. Bu sıvı kaybının nedeni plasentadan salgılanan hormonların devre dışı kalmasıdır.

Gebelik döneminde kadınların genellikle yemek yeme istekleri çok fazladır. Bunun nedeni kısmen besin maddelerinin anneden kan yoluyla fetusa geçmesi, kısmen de hormonal faktörlerle ilgilidir. Gebe kadınlarda dikkat edilmemesi halinde, normal 11- 16 kg yerine 34 kg'a varan kilo artışları olabilir.

Gebelik Döneminde Metabolizma

Gebelik sırasında tiroksin, adrenokortikal hormonlar, seks hormonları gibi pekçok hormonda artışa bağlı olarak, gebe kadında bazal metabolizma hızı, gebeliğin ikinci yarısında %15 kadar yükselir. Bu nedenle, kadın aşırı sıcaklık duygusu hisseder. Ayrıca, fazladan taşınan yük nedeniyle de kas aktivitesinde normalden fazla enerji tüketilmektedir.

Gebelikte Beslenme

Fetusun en çok büyüdüğü dönem, gebeliğin son trimesteridir. Son iki ayda fetusun ağırlığı yaklaşık iki katına çıkar. Doğal olarak, annede gebeliğin son aylarında gastrointestinal kanaldan fetusa gerektiği kadar protein, kalsiyum, fosfat ve demir absorpsiyonu yapılamaz. Bunun yanında, gebeliğin sonuna doğru gereksinimi artan bu maddeler, gebeliğin başlangıcından itibaren büyük bir bölümü annenin depo organlarında, bir kısmı da plasentada olmak üzere depolanmış olarak bulunur.

Eğer gebe kadının diyetinde yeterli besin maddeleri bulunmazsa, annede pekçok eksiklik ortaya çıkabilir. Kalsiyum, fosfat, demir ve vitamin yetersizliği sıklıkla görülmektedir. Örneğin, fetusta kan yapımı için 375 mg demire gereksinim vardır. Buna ek olarak, annede fazladan kan yapımı için 600 mg daha demir gerekir. Gebelik öncesinde, annede hemoglobin demiri dışında depo edilmiş demir miktarı 100 mg'dır ve hiç bir zaman 700 mg'ın üstüne çıkmaz. Bu nedenle, besinlerle yeterince demir almayan kadınlarda *hipokrom anemi* gelişmesi sıktır. Bunun yanında, gebelikte demir kadar alınması gerekli bir başka madde D vitamindir. Çünkü, fetusun kullandığı toplam kalsiyum miktarı az olsa bile, D vitamini eksikliğinde gastrointestinal kanaldan kalsiyum emilimi oldukça azdır. Son olarak, bebeğin doğumundan kısa bir süre önce, annenin diyetine K vitamini eklenir. Böylece bebek için yeterli miktarda protrombin sağlanmış olur ve bu da kanamaları özellikle doğum sırasında olabilecek beyin kanamalarını önler.

Gebelik Süresince Annenin Dolaşım Sistemindeki Değişiklikler

Gebelikte Plasentadan Kan Akımı ve Annenin Kalp Debisi Artar. Gebeliğin son ayında, plasantanın maternal dolaşımında kan akım hızı yaklaşık 625 ml/dak civarındadır. Buna metabolizmadaki genel artış eklendiğinde annenin kalp debisi, gebeliğin 27. haftasında normale göre %30-40 artış gösterir. Ancak açıklanamayan nedenlerle kalp debisi gebeliğin son 8 haftasında normalin biraz üstünde olacak kadar düşer. Oysa aynı dönem içinde uterus kan akımı yüksektir.

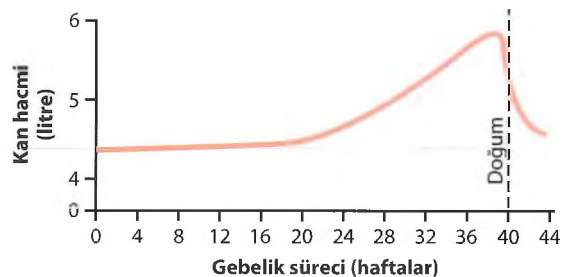
Gebelikte Annenin Kan Hacmi Artar. Annenin kan hacmi doğumdan hemen önce normal değerlerin %30 kadar üzerindedir. Bu artış Şekil 82-8'de görüldüğü gibi, özellikle gebeliğin 2. yarısında meydana gelir. Kan hacmindeki bu artışın başlıca nedeni, aldosteron ve östrojenlerin artmasıdır. Çünkü, gebelikte artan bu hormonlar böbreklerde sıvı tutulmasına yol açarlar. Bunun yanında, kemik iliğinde aktivitenin artması, sıvı hacmindeki artışa paralel olarak, eritrosit yapımının artmasına neden olur. Böylece, bebeğin doğumu sırasında, annenin dolaşım sisteminde fazladan yaklaşık 1-2 litre kan bulunur. Doğum sırasında bunun sadece dörtte biri eksildiğinden, bu özellik anne için güvenlik faktörü olarak kabul edilebilir.

Gebelikte Annede Solunum Artar

Gebe kadında bazal metabolizma hızı ve ağırlığın artması oksijen tüketiminde, doğumdan hemen önce normale göre %20 artışa yol açar. Karbondioksit oluşumu da buna uygun olarak artar. Bu etkiler, annede solunum dakika hacminin artmasına yol açar. Gebelik sırasında yüksek düzeydeki progesteronun solunumu daha da arttırdığı kabul edilmektedir. Çünkü, progesteron solunum merkezinin karbondioksit duyarlılığını artırır. Sonuçta, gebe kadında dakikada ventilasyonun yaklaşık %50 oranında arttığı, arteriyel PCO_2 değerinin de birkaç mm Hg daha aşağıda olduğu görülür. Bunun yanında, uterusun büyümesi karın içi organlarının yukarı doğru itilmesine yol açtığından, diyaframın hareketi kısıtlanmaktadır. Bunun sonucu, yeterli ventilasyonu sağlamak amacıyla solunum hızı artmaktadır.

Gebelikte Annede Boşaltım Sistemi İşlevleri

Gebe kadında idrar oluşum hızı genellikle hafifçe yüksektir. Çünkü, sıvı alımı artmış ve atılma ürünleri çoğalmıştır. Buna ek olarak, böbrek işlevlerinde pekçok değişiklik de meydana gelmektedir.



Şekil 82-8 Gebeliğin annenin kan hacmine etkisi.

Öncelikle, böbrek tübüllerinde sodyum, klorür ve su geri-emilim kapasitesi yaklaşık %50 oranında artar. Bu artışın ana nedeni, plasenta ve adrenal korteksin steroid hormon sentezini artırmasıdır.

İkinci olarak, renal vazodilatasyon nedeniyle gebelikte glomerül filtrasyon hızı %50 oranında artar. Renal vazodilatasyonun mekanizması bilinmemekle birlikte, nitrik oksit artışının veya over kaynaklı relaksin hormonunun katkısı üzerinde durulmaktadır. Glomerül filtrasyon hızındaki artış tuzun ve suyun tübülde geri-emiliminin artışı ile dengelenir. Bu nedenle *normal* bir gebede, yaklaşık 2 kg kadar fazla su ve tuz birikimi olur.

Amniyon Sıvısı ve Oluşumu

Normalde *amniyon sıvısı* (uterusun içinde yer alan ve fetusun yüzdüğü sıvı) hacmi 500 ml ile 1 litre arasında değişir. Ancak bu miktar birkaç ml ile litrelerce miktar arasında bulunabilir. İzotop araştırmaları, amniyon sıvısının her üç saatte bir tamamen yenilendiğini, sodyum ve potasyum elektrolitlerinin de her 15 saatte bir değiştiğini göstermiştir. Sıvının büyük bölümü, fetus böbreklerinden çıkan sıvıları içerir. Aynı şekilde, fetus akciğerleri ve gastrointestinal sistemlerinden de belirli miktarda sıvı emilimi gerçekleşebilir. Bunun yanında, fetus uterus içinde ölmüş olsa bile, amniyon sıvısının değişimi yine de devam eder; bu durum, sıvının çoğunlukla doğrudan amniyotik zarlarda oluşup absorbe edildiğini kanıtlar.

Preeklamps ve Eklamps

Gebe kadınların yaklaşık yüzde 5'inde, gebeliğin son birkaç ayında arteriyel kan basıncında hızlı bir artışla birlikte idrarla büyük miktarlarda protein kaybı görülür. Bu durum *preeklamps* veya *gebelik toksemisi* olarak tanımlanır. Genelde, annede böbreklerin su ve tuz tutması sonucu, ağırlık artışı, ödem ve hipertansiyon oluşumu ile tanımlanır. Buna ek olarak vasküler endotel işlevlerinde bozulma görülür. Ayrıca, anne vücudunun pekçok bölgesinde arteriyel spazmlar görülür. Arteriyel daralma görülen en önemli organlar böbrekler, beyin ve karaciğerdir. Böbrek kan akımı ve glomerül filtrasyon hızı, normal gebe kadındaki değişikliklerin tam tersine azalır. Bu etkiler glomerül yumağının bazal zarlarının protein birikimi sonucu kalınlaşmasından kaynaklanmaktadır.

Preeklampsinin *plasentanın hormonlarının ya da böbrek-üstü bezi hormonlarının aşırı salgılanması sonucu geliştiğini* kanıtlamaya yönelik birçok çalışma bulunmasına rağmen, hastalığın temelinde hormonal bir neden olduğu kanıtlanamamıştır. Bir başka kurama göre preeklampsinin nedeni, fetusun varlığına bağlı gelişen bir tip alerji ya da otoimmünitedir. Gerçekten de, bebeğin doğumunu takiben birkaç gün içinde akut semptomlar kaybolmaktadır.

Preeklampsinin *plasentanın yeterince kanlanmaması nedeniyle* geliştiğini gösteren kanıtlar da vardır. Bu koşullarda plasentadan serbestlenen maddeler, annenin vasküler sisteminde endotel işlev bozukluğu yapar. Normal plasenta gelişimi sırasında uterus endometriyumunda arteriyoller trofoblastlarla çevrelenir. Anne arteriyolleri kan akımına karşı düşük dirençli bölgelere dönüşürler. Preeklampsili hastalarda anne arteriyolleri bu uyum değişikliğini gösteremez. Bunun nedeni henüz bilinmemektedir. Plasentaya gelen kan

miktarında yetersizlik vardır. Bu, sonuçta plasentadan annenin dolaşımına geçen çeşitli maddelerin serbestlenmesine ve damar endotel işlevlerinin bozulmasına, böbrek kan akımının azalmasına, aşırı su ve tuz birikimine ve kan basıncı artışına neden olur.

Plasenta kan akımında azalma ile annede endotel işlev bozukluğu arasında bağlantıyı oluşturan faktörler henüz belirlenmemiştir, ancak bazı deneysel çalışmalar, *tümör nekroz faktör-α* ve *interlökin-6* gibi inflamatuvar sitokinlerin düzeylerindeki artışın bir rolü olabileceğini düşündürmektedir. Anjiyogenezi (damar gelişimi) engelleyen plasenta faktörlerinin de inflamatuvar sitokinleri artırdığı ve bunun preeklamps gelişimine katkı sağladığı gösterilmiştir. Örneğin, preeklampside anti-anjiyojenik proteinler olan *çözünabilir fms ile ilişkili tirozin kinaz 1* (s-Flt1) ve *çözünabilir endoglin* proteinleri kanda artar. Anjiyogenezi engelleyen bu proteinler plasenta iskemisi veya hipoksisi sonucu salgılanır ve anne dolaşımına geçerler. Endoglin ve s-Flt1 bir çok etkiyle anne vasküler endotelinin işlevini bozar. Bunun sonucunda hipertansiyon, proteinüri ve preeklampsinin diğer sistemik belirtileri ortaya çıkar. Bununla birlikte, iskemik plasentadan salgılanan çeşitli faktörlerin preeklampsideki birçok kardiyovasküler ve renal anomaliye nasıl yol açtığı hala bilinmiyor.

Eklamps, preeklampside görülen etkilerin aşırı düzeyde ortaya çıkmasıdır. Vücuttaki tüm damarlarda aşırı spazm oluşur, annede klonik konvülsiyonları bazen koma izler. Böbrek debisi çok azalır, karaciğer işlev yapamaz, çoğu kez aşırı hipertansiyon ve genel bir zehirlenme tablosu hakim olur. Genellikle, doğumdan kısa bir süre önce ortaya çıkan bu durum tedavi edilmezse eklamptik hastaların çoğu ölür. Bunun yanında, etkisini hızla gösteren vazodilatatör ilaçlar uygun dozda ve acilen kullanıldığında, arteriyel basınç normale döner. Gebeliğin de derhal sona erdirilmesiyle, (gereğinde sezaryenle) anne mortalite oranı yüzde 1'e hatta daha az indirilebilir.

Doğum

Doğuma Yakın Dönemlerde Uterus Uyarılabilirliğinde Artış

Doğum, basitçe bebeğin dünyaya gelmesidir. Gebeliğin sonuna doğru uterus uyarılabilirliği giderek artış gösterir, sonunda kuvvetli ritmik kasılmalarda bebeği dışarı doğru iter. Uterus aktivitesindeki bu artışın gerçek nedeni henüz bilinmemektedir. Ancak, doğumda kasılmaların zirveye ulaşmasında etkin faktörler iki büyük grupta toplanmaktadır: Birincisi, uterus kasında uyarılmayı artıran hormonal değişimler, ikincisi de ilerleyen mekanik değişimlerdir.

Uterus Kasılmalarını Artıran Hormonal Faktörler

Östrojenlerin Progesterona Oranla Artışı. Gebelik süresince progesteron hormonu uterus kasılabilirliğini baskılayarak fetusun atılmasını engeller. Tersine östrojenler kısmen bitişik uterus düz kasları arasındaki yarık bağlantıların sayısını artırarak, kısmen de bilinmeyen nedenlerle uterus kasılmalarını artırır. Her iki hormon da gebelik boyunca giderek artan konsantrasyonlarda salgılanır. Ancak, yedinci aydan sonra östrojen artışı

devam ederken progesteron salgısı değişmeden kalır, hatta hafifçe azalır. Bu nedenle, gebeliğin sonuna doğru, *östrojenin progesterona oranının* artması, uterus kasılmalarındaki artıştan kısmen de olsa sorumlu olduğu öne sürülmüştür.

Oksitosinin Uterusa Etkisi. Oksitosin nörohipofizden salgılanan, özgül olarak uterus kasılmasına neden olan bir hormondur (Bölüm 75'e bakınız). Doğuma yakın dönemlerde, uterus kasılmalarında artışa yol açabilecek dört önemli neden olduğuna inanılmaktadır: (1) Gebeliğin son birkaç ayı içinde, uterus kaslarında oksitosin reseptörleri artar. Buna bağlı olarak oksitosine duyarlılığı fazlalaşır. (2) Doğum sırasında nörohipofizden oksitosin salgı hızı önemli ölçüde artar. (3) Hipofizektomili hayvanlar yavrularını zamanında dünyaya getirirler de doğum olayı uzar. (4) Hayvan deneyleri, uterus serviksini doğumda olduğu gibi, uyarılması ve gerilmesi sonucunda, hipotalamusun paraventriküller ve supraoptik çekirdeklerinden nörojenik bir refleksin başlatıldığını ve arka hipofiz bezinden (nörohipofiz) oksitosin salgısının arttığını göstermiştir.

Fetal Hormonların Uterusa Etkileri. Fetusun hipofiz bezinden giderek artan oksitosin salgılanmasının da uterusun uyarılmasında etkili olabileceği beklenir. Aynı şekilde, adrenal bezden salgılanan yüksek dozdeki kortizol de uterus üzerinde uyarıcı bir etkiye sahip olabilir. Buna ek olarak, fetal zarlar doğum sırasında yüksek konsantrasyonda prostaglandin salgırlar. Bunların da uterusu kasılma şiddetini artırdığı düşünülmektedir.

Uterus Kasılmalarını Artıran Mekanik Faktörler

Uterus Kaslarının Gerilmesi. Düz kaslı organların basitçe gerilmesi genellikle onların kasılmalarına yol açar. Ayrıca, fetusun hareketleri ile uterusu tekrarlayan, aralıklı gerilmeler de düz kasta kasılmaya yol açar. Özellikle ikizlerin tek çocuğa göre yaklaşık 19 gün önce doğması, uterus kasılmalarının başlamasında mekanik gerilmelerin önemini vurgular.

Serviksin Gerilmesi ya da İritasyonu. Uterus serviksini gerilmesi ya da iritasyonunun, uterus kasılmalarının başlamasında özel bir önemi olduğunu düşündüren birçok neden vardır. Örneğin, doğum uzmanları çoğu kez zarları delerek doğuma yardımcı olurlar. Bu şekilde bebeğin başı, serviksi diğer yöntemlerden daha büyük kuvvetle gerer.

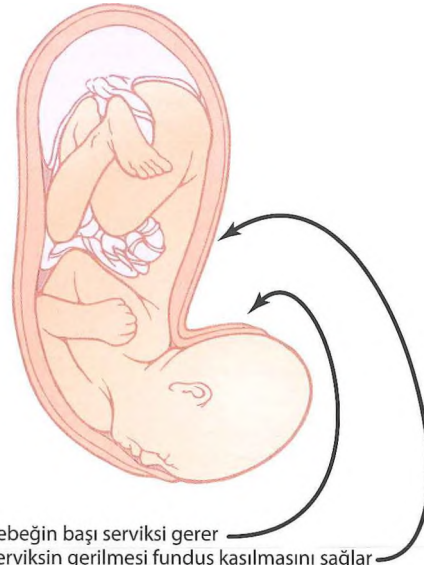
Servikal uyarılmaya bağlı olarak uterus gövdesinin uyarılma mekanizması bilinmemektedir. Serviks sinirlerinin uyarılması ya da gerilmesi uterus gövdesine ulaşan refleksleri başlatabilir ya da sinyallerin serviksten uterus gövdesine ulaşması basitçe miyojenik iletiyle olmaktadır.

Doğumun Başlaması - Bir Pozitif Geribildirim Mekanizması

Gebelik ayları boyunca, uterus dönemsel, zayıf, ritmik kasılmalar gösterir. Bu kasılmalar *Braxton Hicks kasılmaları* adı verilir. Bu kasılmalar gebeliğin sonuna doğru giderek artış gösterir. Daha sonra, aniden değişir ve birdenbire, birkaç saat içinde çok kuvvetlenir. Kuvvetli kasılmalar serviksi germeye başlar ve daha sonra bebeği doğum kanalına itererek doğuma neden olur. Bu olaya doğum; doğumu sağlayan kuvvetli kasılmalar da *doğum kasılmaları* adı verilir.

Uterusta başlayan yavaş ve zayıf ritmik kasılmaların nasıl birden kuvvetli doğum kasılmalarına dönüştüğü bilinmemektedir. Ancak, son yıllarda fizyolojik kontrol sistemleriyle ilgili çalışmalara dayanarak, doğum olayının gerçekleşmesinde etkin *pozitif geribildirim teorisi* geliştirilmiştir. Bu teoriye göre, serviksin fetus başıyla gerilmesi, uterus gövdesinde şiddeti giderek artan kasılmalarla neden olur. Bu kasılmalarla bebek öne doğru itilir ve serviks daha fazla gerilmeye uğrar. Bu etki uterusu daha şiddetli pozitif geribildirim oluşturur. Böylece, olay tekrar tekrar bebek doğana kadar yinelenir. Şekil 82-9'da bu teoriyi destekleyen bulgular sıralanmıştır.

Öncelikle, doğum kasılmaları tümüyle pozitif geribildirim kurallarına uymaktadır. Şöyle ki, uterus kasılmaları başladıktan ve kritik değeri aştıktan sonra, her bir kasılma bir sonraki kasılmayı şiddetlendirerek en yüksek etkiye ulaştırır. Bölüm 1'den anımsanacağı gibi pozitif geribildirim mekanizması, kontrol sistemlerinde kritik bir değerden sonra, kazancın giderek büyümesi ilkesine dayanır.



1. Bebeğin başı serviksi gerer
2. Serviksin gerilmesi fundus kasılmasını sağlar
3. Fundusun kasılması bebeği aşağı iter ve serviks daha çok gerilir
4. Döngü tekrar tekrar devam eder.

Şekil 82-9 Doğum sırasında güçlü kasılmaların gerçekleşmesini açıklayan teori.

İkinci olarak, doğum süresince uterus kontraksiyonlarını artıran iki tip pozitif geribildirim vardır: (1) Serviksin gerilmesi uterus gövdesinin bütünüyle kasılmasına neden olmaktadır. Bu da bebeğin başını aşağı doğru iten ve serviksin daha fazla gerilmesine yol açan bir etkidir. (2) Serviksin gerilmesi, hipofiz bezinden oksitosin salgılanmasına ve buna bağlı olarak uterus kasılabilirliğinin daha fazla artmasına neden olmaktadır.

Teoriyi özetlersek, gebeliğin sonuna doğru uterus kasılabilirliğini artıran pek çok faktörün varlığını ön görebiliriz. Sonuç olarak, uterus kasılmalarından biri uterusu, özellikle serviksi uyuracak kadar kuvvetli olduğunda, uterusun kasılabilirliği pozitif geribildirim ile daha da artar; birbirini izleyen kasılmalar giderek güçlenir ve işlem olay tamamlanıncaya kadar sürer. *Pozitif geribildirim kazancı kritik düzeyin üzerine çıktığında pozitif geribildirim bir kısır döngüyü başlatmaktadır.*

Doğum sırasında, kasılmalar giderek artarken, birçok yalancı doğumda bu kasılmalar neden birden sönmetedir sorusu da akla gelebilir. Burada, kısır döngünün sürekliliği için her yeni pozitif geribildirim döngüsünün bir öncekinden daha kuvvetli olması gerektiğini hatırlayalım. Eğer, doğum başladıktan sonra bazı kasılmalar uterusu yeterince uyaramıyorsa pozitif geribildirim gittikçe geriler, böylece doğum kasılmaları sönebilir.

Doğum Sırasında Karın Kaslarının Kasılmaları

Doğum süresince uterus kasılmalarının kuvvetlenmesiyle, hem uterus hem de doğum kanalından ağrı sinyalleri gönderilir. Bu sinyaller ağrı duyusu yaratmanın yanında omurilikten kaynaklanan nörojenik reflekslerle karın kaslarında şiddetli kasılmalara da yol açarlar. Abdominal kasılmaların bebeğin kuvvetle ilerlemesinde katkısı büyüktür.

Doğum Mekaniki

Doğum sırasında uterus kasılmaları, uterus fundusunun tepesinden başlayarak, aşağıya uterus gövdesine doğru ilerler. Kasılmanın şiddeti tepede ve gövdede büyük, uterusun servikse komşu alt segmentinde zayıftır. Bu nedenle, her uterus kasılması bebeği servikse doğru iten bir baskı yapar.

Doğumun erken dönemlerinde kasılmalar her 30 dakikada bir gelebilir. Doğum ilerledikçe kasılmalar bir ila üç dakikada bir gelmeye başlar. Kasılmaların şiddeti gittikçe artar ve kasılmalar arasında ancak kısa bir gevşeme süresi kalır. Bebeğin doğuşu sırasında uterus ve abdominal kasların birlikte kasılmaları, her kuvvetli kasılmada fetusa yaklaşık 12 kg'lık bir kuvvet uygular.

Neyse ki, doğum kasılmaları aralıktır. Eğer kasılmalar sürekli olsaydı, kuvvetli kasılmalar plasenta kan akımına karşı direnci artırıp hatta zaman zaman durdurarak fetusun ölümüne yol açabilirdi. Gerçekten de, oksitosin gibi

çeşitli uterus uyarılarının aşırı dozda kullanımı uterusu ritmik kasılmalar yerine spazm yaratarak fetusun ölümüne yol açabilir.

Doğumların %95'inde, bebeğin başı dışarı çıkan ilk bölümdür; kalan doğumlar makat gelişi gösterir. Bebeğin doğum kanalına ilk önce kalçası veya ayakları ile girmesine *makat gelişi* denir.

Baş bir kama gibi doğum yapılarını genişleterek aşağıya doğru ilerleyen fetus için yolu açar. Fetusun çıkmasında ilk büyük engel uterusun serviksidir. Gebeliğin sonuna doğru serviks yumuşar ve böylece uterusu doğum kasılmaları başladığında gerilmeye uygun hale gelir. *Doğumun ilk evresi* olarak adlandırılan dönemde serviks giderek genişler ve fetus başının geçebileceği kadar açılır. Bu dönem ilk gebelikte 8-24 saat, daha sonraki gebeliklerde sadece birkaç dakika sürer.

Serviks tamamen genişledikten sonra, genellikle fetal zarlar yırtılır ve amniyon sıvısı vajina yoluyla hızla boşalır. Daha sonra, fetusun başı hızla doğum kanalına girer ve yukarıdan gelen kuvvetin de katkısı ile doğum oluncaya kadar kanal boyunca yoluna devam eder. Bu döneme *doğumun ikinci evresi* adı verilir. Bu dönem daha sonraki gebeliklerde 1 dakika kadar sürerken, ilk gebeliklerde 30 dakika veya daha uzun sürebilir.

Plasentanın Ayrılması ve Doğumu

Bebeğin doğumundan sonra 10-45 dakika içinde, uterus kasılarak boyutlarını gittikçe küçültür. Bu plasenta ve uterus duvarları arasında bir *kopma* etkisi yapar. Böylece plasenta implantasyon yerinden ayrılır. Plasentanın ayrılması plasenta sinüslerinin açılmasına ve kanamaya neden olur. Ancak, kanama ortalama 350 ml gibi bir miktarla sınırlı kalır. Bunu sağlayan mekanizma şöyledir: Uterus kaslarındaki düz kas lifleri, uterus duvarından geçen kan damarlarının çevresinde, 8 sayısına benzer yerleşimler göstererek damarları kuşatırlar. Böylece, bebeğin doğumundan sonra uterus kasılmaları, daha önce plasentaya kan sağlayan damarları daraltır. Buna ek olarak, plasentanın ayrıldığı bölgede vazokonstriktör prostaglandinlerin oluştuğuna ve bunun da kan damarlarının spazmına yol açtığına inanılmaktadır.

Doğum Ağrıları

Her uterus kasılması annede oldukça şiddetli ağrı yaratır. Doğumun başlangıcında kramp şeklindeki ağrı, kan damarlarına yapılan basınç nedeniyle uterus kaslarının hipoksida kalmasına bağlı olabilir. Bu ağrı, uterusu dışarı çıkaran viseral duysal lifleri taşıyan *hipogastrik sinirler* kesildiğinde hissedilmez.

Ancak, doğumun ikinci evresinde, fetus doğum kanalına girdikten sonra duyulan, çok daha şiddetli ağrı, serviks, perinenin ve doğrudan vajina kanalının gerilmesi hatta yırtılmasından kaynaklanmaktadır. Bu ağrı viseral duysal sinirler yerine, somatik sinirlerle annenin omuriliğine ve beynine iletilmektedir.

Doğumdan Sonra Uterusun Küçülmesi

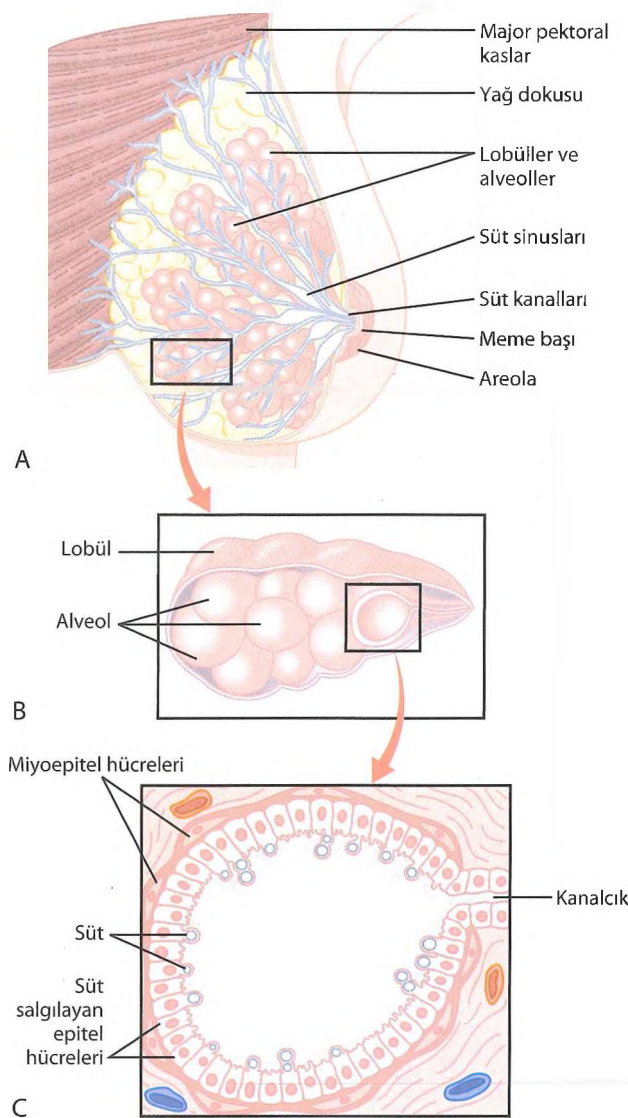
Doğumdan sonra ilk 4-5 hafta içinde uterus küçülür. Ağrılı 1-4 hafta içinde doğumdan hemen sonraki ağırlığının yarısından daha aza iner. Eğer anne süt veriyorsa uterus gebelikten

önceki boyutlarına ulaşır. Laktasyonun bu etkisi, daha sonra tartışılacağı gibi, laktasyonun ilk birkaç ayı içinde, hipofiz gonadotropinlerinin ve over hormonlarının baskılanmasının sonucudur. Uterus küçülmesinin başlangıcında endometriyum üzerindeki plasentanın yeri otolize uğrar ve "loşi" adı verilen vajinal bir akıntıya neden olur. Bu akıntı başlangıçta kanlı olup daha sonra seröz nitelik kazanır ve yaklaşık 10 gün devam eder. Bundan sonra, endometriyum yüzeyi yeniden epitelize olur ve tekrar normal, gebelik öncesi dönemde olduğu gibi cinsel yaşama hazır hale gelir.

Emzirme

Memelerin Gelişimi

Şekil 82-10'da gösterildiği gibi, memeler pubertede gelişmeye başlar. Bu gelişme aylık cinsel döngü sırasında salgılanan östrojenlerle uyarılır. Östrojenler *meme*



Şekil 82-10 A-Meme ve meme bezlerini oluşturan salgı lobülleri, alveoller, süt kanalları. B-Lobülün büyütülmüş şekli. C-Süt salgılayan hücreler ve küçük alveoller.

bezlerinin büyümesini artırdıkça, meme kütleğinde yağ birikimi de artar. Buna ek olarak, gebeliğin ilerlemesi ile östrojen arttıkça, meme bezleri süt yapımı için gelişimini tamamlar.

Östrojenler Memenin Kanal Sisteminin Büyümesini Uyarır. Tüm gebelik boyunca plasentadan bol miktarda salgılanan östrojenler kanal sisteminin büyüme ve dalanmasını sağlar. Aynı anda, memelerdeki stroma dokusu artar ve stromada büyük miktarlarda yağ birikir.

Kanal sisteminin büyümesinde etkili en az dört hormon bulunur. Bunlar, *büyüme hormonu*, *prolaktin*, *adrenal glükokortikoidler* ve *insülin*dir. Bu hormonların memelerin büyümesindeki işlevleri, protein metabolizmasında etkili olmaları ile açıklanabilir.

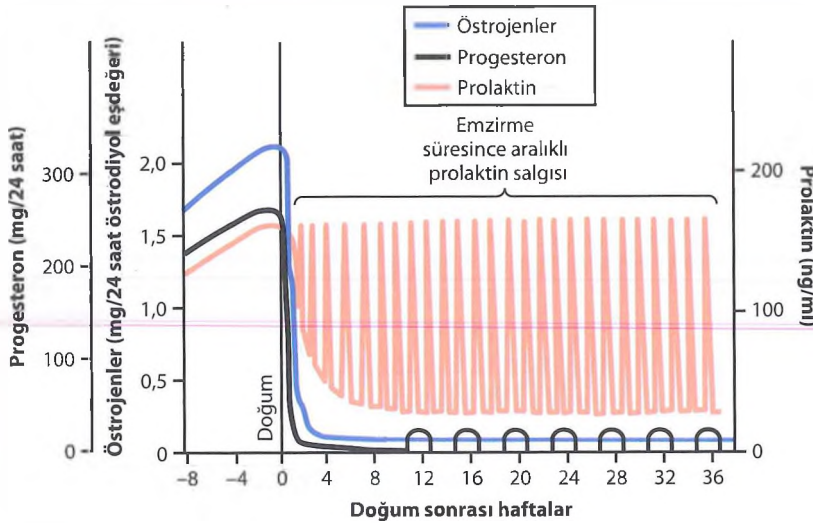
Progesteron Lobül-Alveol Sisteminin Gelişiminin Tamamlanması İçin Gerekir. Memenin süt salgılayan organ haline gelebilmesi için aynı zamanda, *progesteron* hormonu da gereklidir. Duktal sistemin gelişmesinden sonra progesteron tüm diğer hormonlarla ve özellikle östrojenle birbirlerini destekleyici etki yaparak lobüllerin büyümesini, alveollerin tomurcuklanmasını ve alveol hücrelerinin salgı özelliklerinin gelişmesini sağlar. Bu değişiklikler progesteronun, adet döngüsünün ikinci yarısında uterus endometriyumunda oluşturduğu sekretuar etkilerinin benzeridir.

Prolaktin Süt Salgılanmasını Sağlar

Gebelik sürecinde memelerin fiziksel gelişimi için östrojen ve progesteron mutlaka gerekli olmakla birlikte, her iki hormonun da özgül etkisi *süt salgılanmasını baskılamaktır*. Diğer taraftan, *prolaktin* hormonu tam ters bir etkiyle süt salgılanmasını sağlar. Bu hormon annenin ön hipofiz bezinden salgılanır. Konsantrasyonu gebeliğin 5. haftasından doğuma kadar giderek artan bir hızla yükselir ve normal gebe olmayan kadınıninkinin 10-20 katına ulaşır. Prolaktinin gebeliğin sonundaki en yüksek seviyesi Şekil 82-11'de gösterilmektedir.

Buna ek olarak, plasenta büyük miktarlarda *insan koryonik somatomotropin*'i salgılar. Bu hormonun da laktogenik özelliği vardır. Gebelik süresince anne hipofizinden prolaktin salgısını destekler. Ancak, östrojen ve progesteronun, baskılayıcı etkisi nedeniyle, bebek doğuncaya kadar, salgılanan sıvının miktarı günde birkaç mililitreyi geçmez. Doğumdan önce, son birkaç gün ve doğumdan sonraki ilk birkaç gün içinde salgılanan sıvıya *kolostrum* adı verilir. Bu sıvı süttekiyle aynı konsantrasyonlarda protein ve laktoz içerir; ancak hemen hiç yağ içermez ve en yüksek oluşum hızı, süt oluşum hızının yaklaşık 1/100'ü kadardır.

Bebek doğduktan hemen sonra, plasentanın östrojen ve progesteron salgısı birden kesilir. Bu durumda



Şekil 82-11 Doğum öncesi 8. haftadan başlayarak doğum sonrası 36. haftaya kadar östrojen, progesteron ve prolaktin salgısı. Özellikle prolaktin salgısının birkaç haftada bazal düzeye inişine, emzirme sırasında ve sonraki dönemlerde aralıklı olarak (her defasında 1 saat kadar) belirgin artışına dikkat ediniz.

anne hipofiz bezinden salgılanan prolaktin, laktojenik etkisiyle doğal süt oluşturma rolünü üstlenir ve 1-7 gün içinde memeler kolostrum yerine fazla miktarda süt salgılamaya başlarlar. Süt salgısı, annede diğer hormonların da yeterli miktarda salgılanmasına bağlıdır. Hormonlar arasında özellikle *büyüme hormonu*, *kortizol*, *paratiroid hormonu* ve *insüline* gereksinim fazladır. Çünkü süt yapımında gerekli amino asitlerin, yağ asitlerinin, glikoz ve kalsiyumun sağlanması bu hormonlarla gerçekleşir.

Bebeğin doğumundan sonra prolaktinin *bazal seviyesi*, birkaç hafta içinde gebe olmayan kadındaki düzeye döner (Şekil 82-11). Ancak, annenin bebeği her emzirmesinde, meme başından hipotalamusa ulaşan sinirsel sinyaller, yaklaşık bir saatlik süreler içinde prolaktin sekresyonunun 10-20 kat artmasına neden olur (Şekil 82-11). Prolaktin hormonu memeyi etkileyerek, meme bezlerinden alveollere süt salgılanmasını sağlar. Bu şekilde, meme bir sonraki emzirme dönemine hazır hale gelir. Eğer prolaktinin eylemi, hipotalamustaki ya da hipofizdeki haraplanmalar nedeniyle engellenmişse veya emzirme olayı devam etmezse memenin süt verme yeteneği 1 veya daha fazla hafta içinde kaybolur. Oysa, çocuk emmeye devam edecek olursa, süt üretiminin hızı 7-9 ay içinde oldukça azalmasına rağmen, yıllarca sürebilir.

Hipotalamus Prolaktin İnhibitör Hormon Salgıları. Hipotalamus, prolaktin salgısının kontrolünde en önemli rolü oynar. Bu kontrol mekanizması gerçekte, ön hipofiz bezinin tüm hormonları için geçerlidir. Ancak prolaktinin kontrolünde bir ayrıcalık söz konusudur. Hipotalamus tüm diğer hormonların yapımını *uyarırken*, prolaktin oluşumunu *baskılar*. Sonuç olarak, hipotalamus haraplanması ya da hipotalamus-hipofiz portal sisteminde bir engel prolaktin salgısını artırır. Oysa bu koşullarda, ön hipofizin diğer hormonlarında azalma görülür.

Bu nedenle prolaktinin ön hipofiz bezinden salgısının, hipotalamusta oluşan bir baskılayıcı faktörle sağlandığına inanılmaktadır. *Prolaktin inhibitör hormon* adı verilen bu faktör hipotalamik hipofiz portal sistem yoluyla ön hipofize ulaşır. Hipotalamusun arkuat çekirdeğinden salgılanan ve prolaktin salgısını yaklaşık 10 kat azaltabilen bu faktör, neredeyse tamamen katekolamin *dopamin* ile aynıdır.

Doğumdan Sonraki Aylar Boyunca, Emziren Kadınlarda Over Döngüsünün Baskılanması. Emziren annelerin çoğunda over döngüsü ve ovulasyon, bebeğin memeden kesilmesinden birkaç hafta sonrasına kadar yeniden başlamaz. Bunun nedeni, emzirme sürecinde, memeden hipotalamusa gönderilen sinirsel uyarıların, prolaktin salgısını artırması yanında, hipotalamustan gonadotropin salgısını ve buna bağlı olarak luteinizan hormon ve folikül uyarıcı hormon salgısını baskılamasıdır. Bazı annelerde, özellikle bebeklerini sadece bazı zamanlarda emziren annelerde, laktasyondan aylar sonra, hipofiz bezi yeniden yeterli miktarlarda gonadotropik hormon salgılamaya başlar ve emzirme devam etse bile aylık cinsel döngü yeniden başlar.

Süt Salgısında Ejeksiyon ya da "Akıtma" İşlemi - Oksitosinin İşlevi

Süt meme alveollerinde sürekli olarak salgılanır; ancak, alveollerden kanallara geçişi kolay olmaz. Bu nedenle, meme başından sürekli sızmaz. Süt alveollerden kanallara, bebek ona erişmeden önce fışkırtılmalıdır. Bu olay, hipofiz arka lobu hormonu olan oksitosinin yer aldığı nörolojik ve hormonal bir refleksle sağlanır.

Bebek ilk kez memeyi emmeye başladığında, gerçekte memeden ilk yarım dakika veya daha fazla süre hiç süt gelmez. Duysal impulslar somatik sinirler yoluyla meme

başlarından omuriliğe, oradan da hipotalamusa iletilir ve buradan oksitosin ve eşzamanlı olarak prolaktin salgısına neden olur. *Oksitosin* kan yoluyla memeye geldiğinde, alveollerin dış duvarını çevreleyen *miyoepitel hücrelerin* kasılmalarını sağlar. Bu nedenle, süt alveollerden kanallara 10-20 mm Hg basınçla geçer. Daha sonra, bebeğin emmeye başlamasıyla süt memeden uzaklaştırılır. Böylece, bebek emmeye başladıktan 30 saniye ile 1 dakika içinde süt akmaya başlar. Bu olaya *sütün fişkirtılması* veya *sütün akıtılması* adı verilir.

Memenin birinin emilmesi, süt akmasına sebep olurken olay yalnız o memede kalmaz; karşı memede de gerçekleşir. Bebeğin annesi tarafından kucağa alınması ya da ağlayan bebeğin sesinin duyulmasıyla, hipotalamusa, süt fişkirmasına neden olacak biçimde yeterli bir duygusal sinyal gönderilmesi, özellikle ilginçtir.

Süt Fişkirmasının Baskılanması. Bebeğin emzirilmesinde göz önüne alınması gereken önemli bir problem, birçok psikolojik faktörlerin ya da vücuttaki genel simpatik uyarılmanın, oksitosin salgısını baskılayarak, sütün fişkirmasının bastırılmasıdır. Bu nedenle, pekçok anne bebeklerini emzirmede başarılı olmak istiyorsa, huzurlu bir lohusalık dönemi geçirmelidir.

Sütün Bileşimi ve Annede Emzirmeye Bağlı Metabolik Akış

Tablo 82-1'de insan sütü ve inek sütünün bileşimleri gösterilmektedir. İnsan sütünde laktoz konsantrasyonu, inek sütünden yaklaşık %50 daha fazladır. İnek sütü ise, genellikle iki ya da daha fazla kat protein içerir. Son olarak, kalsiyum ve öteki mineraller insan sütünde, inek sütünün sadece üçte biri kadardır.

Emzirmenin yüksek olduğu dönemde, günde yaklaşık 1,5 litre süt oluşur (eğer annenin ikizleri varsa daha çok olabilir). Emzirme düzeyinin yüksek olduğu bu koşullarda annede büyük miktarlarda substrat oluşumu gerçekleşir. Anne sütünün bir litresinde yaklaşık 650-750 kilokalori bulunur. Bununla birlikte, sütün bileşimi ve kalori içeriği annenin diyetine ve memenin doluluk

oranı gibi diğer faktörlere de bağlıdır. Emzirme annede büyük miktarda metabolik substrat kaybına neden olur. Örneğin, annede 50 gram yağ süte karışır ve anne her gün glikozun dönüşümüyle oluşan 100 gram civarında laktoz kaybeder. Anne çok miktarda süt ve D vitamini almıyorsa, günde 2-3 gram kalsiyum fosfat kaybedebilir. Süt verme sırasında kalsiyum ve fosfat kaybı, alımdan daha fazla olur. Gerekli kalsiyum ve fosfatı sağlamak üzere paratiroid bezleri büyür ve kemikler giderek kalsiyum kaybederler. Anne kemiklerinin dekalsifikasyonu gebelik süresince büyük sorun oluşturmaz ama emzirme sırasında daha büyük önem kazanır.

Sütteki Antikorlar ve Diğer Anti-Enfeksiyöz Maddeler. Süt sadece yenidoğanın besin gereksinimlerini karşılamakla kalmaz; aynı zamanda enfeksiyonlara karşı korumada da önemlidir. Örneğin, sütte besin maddelerinin yanısıra çok farklı tipte antikorlar ve diğer anti-enfeksiyöz maddeler de salgılanır. Ayrıca *nötrofil* ve *makrofajlar* dahil çeşitli tipte lökositler de salgılanır. Bunların bir kısmı özellikle ölümcül enfeksiyonlara yol açabilen bakterileri ortadan kaldırırlar. Bunlar arasında, yenidoğanda ölümcül diyarelere yol açabilen *Escherichia coli* bakterilerine karşı antikorlar ve makrofajlar önem taşır.

Bebeğin beslenmesi için anne sütü yerine kullanılan inek sütünde bulunan koruyucu maddeler ise genellikle çok düşük değerdedir, çünkü insan vücudunun iç ortamında normalde dakikalar içinde yok edilirler.

Kaynaklar

- Alexander BT, Bennett WA, Khalil RA, et al: Preeclampsia: linking placental ischemia with cardiovascular-renal dysfunction, *News Physiol Sci* 16:282, 2001.
- Augustine RA, Ladyman SR, Grattan DR: From feeding one to feeding many: hormone-induced changes in bodyweight homeostasis during pregnancy, *J Physiol* 586:387, 2008.
- Barnhart KT: Clinical practice. Ectopic pregnancy, *N Engl J Med* 361:379, 2009.
- Ben-Jonathan N, Hnasko R: Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor, *Endocr Rev* 22:724, 2001.
- Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, et al: Prolactin: structure, function, and regulation of secretion, *Physiol Rev* 80:1523, 2000.
- Gimpl G, Fahrenholz F: The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation, *Physiol Rev* 81:629, 2001.
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R: Epidemiology and causes of preterm birth, *Lancet* 371:75, 2008.
- Khalaf Y: ABC of subfertility: tubal subfertility, *BMJ* 327:610, 2003.
- Labbok MH, Clark D, Goldman AS: Breastfeeding: maintaining an irreplaceable immunological resource, *Nat Rev Immunol* 4:565, 2004.
- LaMarca HL, Rosen JM: Hormones and mammary cell fate—what will I become when I grow up? *Endocrinology* 149:4317, 2008.
- Murphy VE, Smith R, Giles WB, et al: Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother, placenta, and fetus, *Endocr Rev* 27:141, 2006.
- Osol G, Mandala M: Maternal uterine vascular remodeling during pregnancy, *Physiology (Bethesda)* 24:58, 2009.
- Roberts JM, Gammill HS: Preeclampsia: recent insights, *Hypertension* 46:1243, 2005.

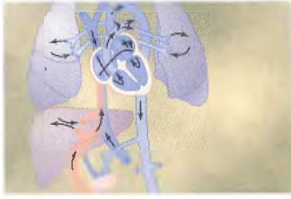
Tablo 82-1 Sütün Bileşimi

Sütün Bileşimi	İnsan Sütü (%)	İnek Sütü (%)
Su	88,5	87,0
Yağ	3,3	3,5
Laktoz	6,8	4,8
Kazein	0,9	2,7
Laktalbumin ve diğer proteinler	0,4	0,7
Kül	0,2	0,7

Shennan DB, Peaker M: Transport of milk constituents by the mammary gland, *Physiol Rev* 80:925, 2000.
Sherwood OD: Relaxin's physiological roles and other diverse actions, *Endocr Rev* 25:205, 2004.
Simhan HN, Caritis SN: Prevention of preterm delivery, *N Engl J Med* 357:477, 2-7.

Smith R: Parturition, *N Engl J Med* 356:271, 2007.
Wang A, Rana S, Karumanchi SA: Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis, *Physiology (Bethesda)* 24:147, 2009.
Wu G, Bazer FW, Cudd TA, et al: Maternal nutrition and fetal development, *J Nutr* 134:2169, 2004.

Fetusun ve Yenidoğanın Fizyolojisi



Fetusun gelişimi, bebeğin doğumdan hemen sonraki değişimi ve yaşamın ilk yıllarındaki büyüme ve gelişmenin her boyutuyla tartışılması, kadın doğum ve pediatri derslerinin alanına girer. Ancak, birçok fizyolojik ilke yenidoğanda farklıdır ve bu bölümde söz konusu ilkelerin en önemlileri tartışılmaktadır.

Fetusun Büyümesi ve İşlevsel Gelişimi

Başlangıçta, fetusun zarlarının ve plasantanın gelişimi, fetusun gelişmesine oranla çok hızlıdır. Aslında blastosistinin implantasyonundan sonra 2-3 haftalık süreçte, fetus hemen hemen mikroskopik boyutlardadır. Ancak Şekil 83-1'de gösterildiği gibi, fetusun boyu, yaşla orantılı olarak giderek uzar. Boy 12. haftada yaklaşık 10 cm, 20. haftada 25 cm ve miyadında (40 hafta) 53 cm'dir. Fetusun ağırlığı, yaklaşık olarak uzunluğunun küpü ile orantılı olduğundan, ağırlık da yaklaşık fetus yaşının küpü ile orantılı olarak artar.

Şekli 83-1'de belirtildiği gibi, gebeliğin ilk 12 haftasında ağırlık yok denecek düzeydedir, 23. Haftada (5,5 ay) yaklaşık 0,5 kg'a ulaşır. Gebeliğin son üç ayında fetus birden ağırlaşır, doğumdan iki ay önce yaklaşık 1,5 kg, doğumdan bir ay önce 2,2 kg, doğumda 3,5 kg olur. Normal yenidoğanın doğum ağırlığı 2,2 kg ile 5,5 kg arasında değişir.

Organ Sistemlerinin Gelişimi

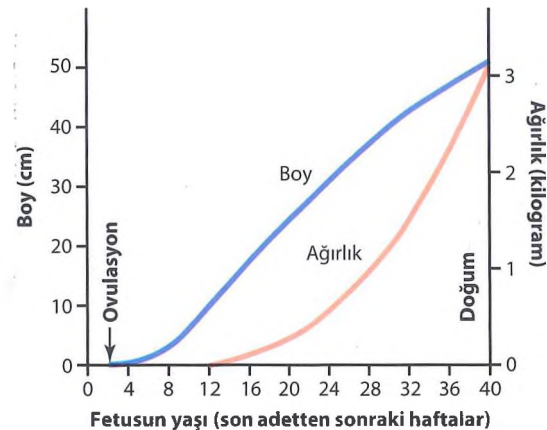
Yumurtanın döllenmesinden sonra, bir ay içinde fetusun farklı organlarının tümü, temel özellikleriyle gelişmeye başlar. Daha sonra 2-3 aylık süreç içinde organların detayları daha çok belirginleşir ve görülebilir hale gelirler. Dördüncü aydan sonra, fetusun organları kabaca yenidoğanınkiyle aynıdır. Ancak, her bir organda hücresel gelişim genellikle tamamlanmış şekilden çok uzaktır ve gelişimin tamamlanması için gebeliğin geri kalan 5 ayına gereksinim vardır. Doğum anında bile, özellikle sinir sistemi, böbrekler ve karaciğer gibi bazı yapılar gelişimlerini tam anlamıyla tamamlamamışlardır. Bu konu daha sonra, bölüm içinde daha ayrıntılı olarak tartışılacaktır.

Dolaşım Sistemi. İnsan kalbi döllenmenin 4. haftasında, dakikada yaklaşık 65 atımla çalışmaya başlar. Doğumdan hemen önce, atım hızı dakikada 140'a ulaşacak şekilde büyük bir artış gösterir.

Kan Hücrelerinin Oluşumu. Çekirdekli eritrositlerin yapımı gebeliğin yaklaşık 3. haftasında vitellus kesesi ve plasantanın mezotelyal tabakalarında başlar. Bunu izleyen hafta içinde (4.-5. haftada) fetal mezenkim hücreleri ve fetal kan damarlarının endotel hücreleri, çekirdeksiz eritrositleri oluşturmaya başlarlar. Daha sonra, yaklaşık 6. haftada, kan hücrelerinin yapımını karaciğer üstlenir ve 3. ayda dalak ve vücudun diğer lenfoid dokuları da kan hücrelerini oluşturan dokular arasına katılır. Fetal yaşamın 3. ayından itibaren, eritrositlerin ve çoğu lökositlerin başlıca kaynağı kemik iliği iken, lenfoid dokularda lenfosit ve plazma hücrelerinin yapımı sürer.

Solunum Sistemi. Fetal yaşam sürecinde solunum işlevleri oluşmaz; çünkü amniyotik boşlukta hava bulunmaz. Ancak, gebeliğin ilk trimesteri sonunda solunum hareketleri girişi başlar. Dokunma uyarıları ve özellikle fetal asfiksi solunum hareketleri girişimini uyarır.

Gebeliğin son 3-4 ayında, fetusun solunum hareketleri, bilinmeyen nedenlerle baskılanır ve akciğerler hemen hemen bütünüyle havasız kalır. Fetusun yaşamının daha sonraki aylarında solunumun baskılanması, akciğerlerin amniyon sıvısı ve gastrointestinal kanaldan atılan mekoniyumdaki artıklarla dolmasını engeller. Ayrıca, doğuma kadar, alveol epiteli akciğerlere az miktarda sıvı salgı-



Şekil 83-1 Fetusun büyümesi.

lanır ve böylece akciğer boşluklarının temiz sıvı ile dolması sağlanır.

Sinir Sistemi. Gebeliğin 3. ve 4. aylarında omurilik hatta beyin sapını ilgilendiren fetus reflekslerinin çoğu mevcuttur. Ancak, merkezi sinir sisteminin serebral korteksi ilgilendirilen işlevlerinin çoğu, doğum sırasında bile tam gelişmemiştir. Gerçekten de, beyindeki bazı büyük traktusların miyelinizasyonu, ancak postnatal yaşamın yaklaşık birinci yılından sonra tamamlanır.

Gastrointestinal Sistem. Gebeliğin ortalarında fetus büyük miktarlarda amniyon sıvısı yutarak absorbe etmeye başlar. Son 2-3 ayda gastrointestinal işlev normal yenidoğankine yakındır. Az miktarda *mekonyum* gastrointestinal kanalda sürekli olarak yapılır ve anüsten amniyon sıvısına atılır. Mekonyum kısmen amniyon sıvısının yutulmuş kalıntılarından, kısmen de *mukus*, epitel hücreleri, gastrointestinal mukoza ve bezlerin salgı ürünlerinin artıklarından oluşur.

Böbrekler. Fetusun böbrekleri idrar yapımına, gebeliğin ikinci trimester döneminde başlar ve amniyon sıvısının yaklaşık %70-80'i fetus idrarından oluşur. Fetusta, anormal böbrek gelişimi veya böbrek işlevlerindeki ciddi yetersizlikler, amniyon sıvısının oluşumunu önemli oranda azaltır (*oligohidramnios*) ve fetus ölümüne yol açabilir.

Fetusun böbrekleri idrar oluşturmaya rağmen, fetal hücre dışı sıvı hacmini, elektrolit dengesini, özellikle asit-baz dengesini düzenleyen böbrek kontrol sistemleri, fetal yaşamın son dönemlerine kadar yoktur ve doğumdan birkaç ay sonrasına kadar tamamen gelişmez.

Fetus Metabolizması. Fetusun enerji için kullandığı başlıca madde glikozdur. Fetus yüksek miktarda yağ ve protein depolayabilir; yağların çoğu olmasa bile büyük bir miktarı, doğrudan anne kanından emilmek yerine, glikozdan sentez edilir. Bu genel ilkeler dışında, kalsiyum, fosfat, demir ve bazı vitaminlerin metabolizması ile bağlantılı olarak fetusta özgül sorunlar vardır.

Kalsiyum ve Fosfat Metabolizması. Şekil 83-2'de fetusta kalsiyum ve fosfat birikim hızı gösterilmiştir. Gebelik süresince fetusta ortalama 22,5 g kalsiyum ve 13,5 g fosfor depolanır. Bu miktarın yaklaşık yarısı gebeliğin son dört haftasında depolanır ve bu da kemiklerin hızlı kemikleşme dönemine

rastlar. Bu dönem aynı zamanda fetusun hızla ağırlık kazandığı süreçtir.

Fetal yaşamın ilk dönemlerinde kemikler henüz kemikleşmemiştir ve yoğunlukla kıkırdak matrisine sahiptir. Gerçekten de, gebeliğin yaklaşık 4. ayından sonrasına kadar radyografilerde hiç bir kemikleşme görülmez.

Gebelik sırasında fetusun ihtiyacı olan toplam kalsiyum ve fosfat miktarının anne kemiklerindeki miktarın sadece %2'si kadar olduğuna dikkat edin. Bu da, anneden çok düşük düzeyde geçiş olduğunu gösterir. Ancak, doğumdan sonra emzirme süresince çok büyük miktarda geçiş gerçekleşir.

Demir Birikimi. Şekil 83-2'de fetusta kalsiyum ve fosfata oranla çok hızlı bir demir birikimi olduğu görülmektedir. Demirin büyük bir kısmı, yumurtanın döllenmesinden 3 hafta sonra oluşmaya başlayan hemoglobinin yapısında bulunur.

Demirin küçük bir kısmı ise, annede gebelik öncesinde uterusun endometriyumunda, ovum implante olmadan önce yoğunlaşır. Bu demir gebeliğin erken evrelerinde eritrosit yapımında kullanılmak üzere trofoblastik hücreler aracılığıyla embriyoya sunulur. Gelişimini tamamlayan fetusta bulunan demirin yaklaşık üçte biri karaciğerde depolanır. Bu demir, doğumdan birkaç ay sonra, yenidoğan tarafından ek hemoglobin yapımı için kullanılabilir.

Vitaminlerin Depolanması ve Kullanımları. Fetusa, erişkinlere eşdeğer düzeyde vitamin gereklidir. Bazı koşullarda bu gereksinim daha da artar. Vitaminlerin fetustaki işlevleri genellikle erişkin işlevleriyle aynıdır (Bölüm 71). Ancak, birçok vitaminin özel işlevlerinden söz edilmelidir.

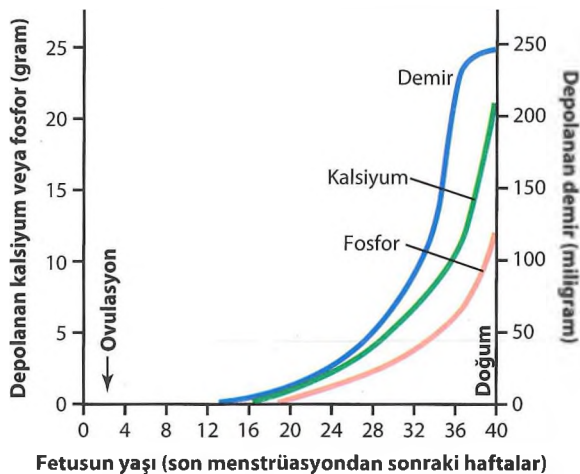
B vitaminleri, özellikle B₁₂ vitamini ve folik asit, eritrositlerin ve sinir dokularının oluşumu için olduğu kadar, fetusun büyümesi için de gereklidir.

C vitamini, hücrelerarası maddelerin, özellikle kemik matrisi ve bağ dokusu liflerinin oluşumu için gerekli bir vitamindir.

D vitamini fetusta kemiklerin normal büyümesi için gereklidir. Fakat, daha da önemlisi, annede gastrointestinal kanaldan yeterli kalsiyumun emilimi için gereklidir. Annenin vücut sıvılarında fazla miktarda vitamin bulunuyorsa, bu vitamin fetusun karaciğerinde depolanır ve doğumdan aylarca sonra yenidoğan tarafından kullanılabilir.

E vitamini, işlevi tam bilinmemekle birlikte, embriyonun erken dönem gelişimi için gereklidir. Deney hayvanlarında E vitamini yokluğu gebeliğin erken evrelerinde spontan düşüklere neden olmaktadır.

K vitamini, Faktör VII, protrombin ve diğer birçok pıhtılaşma faktörünün sentezinde fetus karaciğeri tarafından kullanılır. Annede K vitamini yetersizliği, hem annede hem de fetusta faktör VII ve protrombin eksikliği oluşturur. K vitamininin büyük bir kısmı annenin kalın bağırsağında bakterilerin faaliyetiyle oluştuğu için, yenidoğanda yaşamın ilk haftalarında, normal bağırsak bakteri florası oluşuncaya kadar, K vitamini kaynağı yetersizdir. Bu nedenle, fetusun karaciğerinde az miktarda da olsa anneden gelen K vitamininin depolanması, fetal kanamaları, özellikle bebek başının doğum kanalında sıkışması durumunda beyin kanamasının önlenmesinde yardımcıdır.



Şekil 83-2 Gebeliğin farklı dönemlerinde fetusta demir, kalsiyum ve fosfor depolanması.

Yenidoğanın Uterus Dışındaki Yaşama Uyumu

Solunumun Başlaması

Doğumun bebek üzerinde en belirgin etkisi, anne ile bebek arasındaki plasenta bağlantısının ortadan kalkması ve bu yolla sağlanan metabolik desteğin kaybolmasıdır. İlk anda gerekli olan en önemli uyum, yenidoğanın solunuma başlamasıdır.

Doğumda Solunumu Başlatan Neden. Anestezi altında bulunmayan annenin yaptığı normal doğum sonrasında, bebek normalde saniyeler içinde solunuma başlar ve doğumdan sonra 1 dakikadan daha kısa bir süre içinde normal ritmik solunum yapar. Fetusun derhal solumaya başlaması, solunumun dış dünya ile ani temas sonucu başladığını gösterir. Bu olay şu nedenlere bağlı olabilir: (1) doğum olayı nedeniyle gelişen hafif asfiksi durumu ve (2) ani soğuyan deriden kalkan duysal uyaranlar. Solunumun hemen başlamadığı durumlarda, bebek giderek hipoksik ve hiperkapnik hale gelir. Bu durum, solunum merkezine ek uyaranlar göndererek birkaç dakika sonra solunumun başlamasını sağlar.

Doğumda Solunumun Gecikmesi veya Anormal Solunum-Hipoksi Tehlikesi. Eğer anneye doğum sırasında genel anestezi uygulanmışsa, çocuk da kısmen anestezi altındadır ve solunumun başlaması dakikalarca gecikebilir. Bu da anestezinin olabildiğince yüzeysel olmasının önemini gösterir. Ayrıca, doğum sırasında travmaya uğrayan ya da doğumu uzun süren birçok yenidoğanda, solunum geç başlar veya bazen hiç başlamayabilir. Burada iki faktörün etkili olması beklenir. Birincisi, bu bebeklerin az bir kısmında, kafa içi kanaması veya beyin zedelenmesinin, solunum merkezini ileri derecede baskılayarak beyin sarsıntısı sendromu yaratmasıdır. İkinci olarak ve olasılıkla çok daha önemlisi, doğum sırasında uzun süreli hipoksinin, solunum merkezinin ciddi depresyonuna neden olabilesidir.

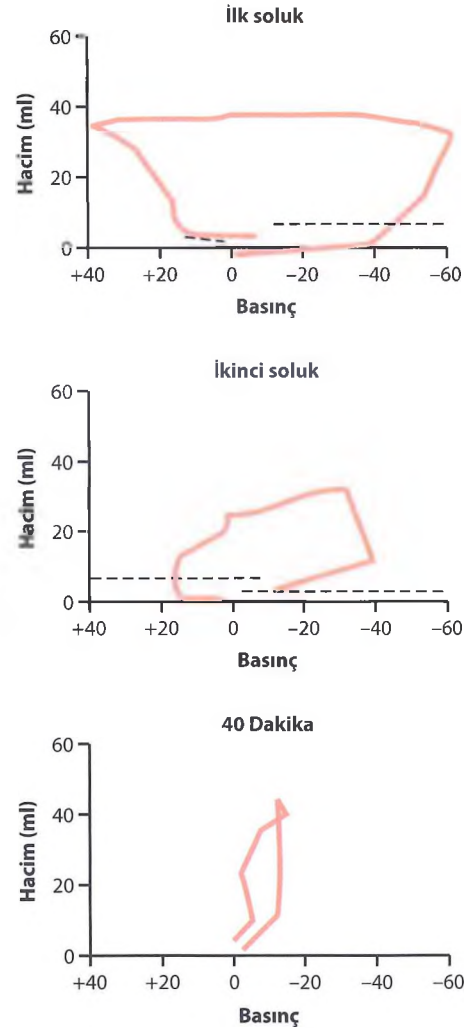
Hipoksi doğum sırasında sıklıkla görülebilir. Bu durum (1) göbek kordonu sıkışması, (2) plasantanın erken ayrılması, (3) uterusun çok şiddetli kasılması ve bu nedenle anneden plasentaya gelen kan akımının kesilmesi veya (4) annenin derin anestezi altında olması, buna bağlı olarak anne kanının yeterince oksijenlenememesi gibi nedenlere bağlı olabilir.

Yenidoğanın Dayanabileceği Hipoksi Derecesi. Erişkinde yalnız 4 dakikalık bir solunum durması bile çoğunlukla ölüme neden olur. Bunun yanında, yenidoğan genellikle doğumdan sonra, 10 dakika soluk almadan yaşayabilir. Ancak, solunum 8-10 dakikadan daha fazla gecikirse, sıklıkla kalıcı ve ciddi beyin hasarı meydana gelir. Başlıca, talamus, kollikulus inferiyör ve beyin sapının öteki alanlarında hasarlar gelişir ve böylece vücudun birçok motor işlevi kalıcı olarak etkilenir.

Doğumda Akciğerlerin Genişlemesi. Doğumda alveol çeperleri, başlangıçta alveolleri dolduran sıvının yüzey gerilimi nedeniyle kollabe olmuştur. Akciğerlerdeki negatif inspirasyon basıncının 25 mmHg'dan daha fazla olması, genellikle yüzey gerilim etkisinin kaldırılması ve alveollerin ilk kez açılması için gereklidir. Alveollerin bir kez açılmasıyla, zayıf solunum hareketleri solunumun devam ettirilmesini sağlayabilir. Ayrıca, yenidoğanın ilk solunumu son derece güçlü olduğundan, intraplevral boşlukta genellikle 60 mmHg'ya varan negatif bir basınç oluşturur.

Şekil 83-3'de gösterildiği gibi, solunum hareketlerinin başlayıp, akciğerlerin açılması için büyük negatif intraplevral basınç gereklidir. Üstte yer alan basınç-hacim (kompliyans) eğrisi doğumdan sonraki ilk solunuma aittir. İlk olarak, eğrinin alt kısmının *sıfır basınç noktasında başlayıp* sağa hareket ettiğine dikkat edin. Eğride negatif basıncın -40 cm H₂O'ya (-30 mmHg) erişinceye kadar akciğerlerdeki hava hacminin hemen hemen sıfırda kaldığı görülmektedir. Daha sonra, negatif basınç, -60 cmH₂O'ya erişince yaklaşık 40 ml kadar hava akciğerlere girer. Akciğerlerin söndürülmesi için bronşiyollerdeki sıvının viskoz direnci yenilmelidir. Bunun için yaklaşık +40 cmH₂O'lık pozitif bir basınç gereklidir.

İkinci solunumun, daha az negatif ve pozitif basınç gerektirdiği için, çok daha kolay olduğuna dikkat ediniz. Bununla beraber üçüncü kompliyans eğrisinde görüldüğü gibi, solunum doğumdan 40 dakika sonrasına kadar tam anlamıyla normal değildir. Daha sonra, Bölüm 38'de gösterilen normal erişkin eğrisi ile karşılaştırılabilecek duruma gelir.



Şekil 83-3 Yenidoğanda, akciğerlerin doğum sonrası basınç-hacim (kompliyans) eğrileri; yaşamın ilk iki solunumunda aşırı bir gücün gerektiği ve doğumdan 40 dakika sonra normale yakın bir kompliyansın geliştiği görülmektedir (Smith'den: The first breath. Sci Amer., 209: 32, 1963, 1963 Scientific Am. Inc. Tüm hakları saklıdır.)

Sürfaktan Eksikliğine Bağlı Sıkıntılı Solunum Sendromu. Yenidoğan bebeklerin çok azında, özellikle prematüre ya da diyabetik annelerden doğmuş bebeklerde, doğum sonrası ilk saatlerde, birkaç saatten günlere uzayabilen ciddi sıkıntılı solunum sendromu gelişebilir ve çoğu kez bu çocuklar ertesi gün veya daha sonra ölür. Bu tip yenidoğanların alveollerinde, ölümden sonra kapillerden alveollere sızmış plazma benzeri, bol proteinli bir sıvı bulunur. Bu sıvı dökülmüş alveol epiteli hücreleri de içerir. Bu durum *hiyalin membran hastalığı* olarak adlandırılır; çünkü akciğer preparatlarının mikroskopik bulguları alveolleri dolduran içeriğin hiyalin membran görünümünde olduğunu gösterir.

Sıkıntılı solunum sendromunda en belirgin bulgular-
dan biri solunum epitelinin yeterince *sürfaktan* salgılan-
mamış olmasıdır. Normalde alveollere salgılanan *sürfaktan*,
alveol sıvısının yüzey gerilimini azaltan ve inspirasyon süre-
sinde alveollerin kolayca açılmasını sağlayan bir maddedir.
Sürfaktan salgılayan hücreler (tip II alveoler epitel hücreleri)
gebeliğin son 1-3 ayına kadar *sürfaktan* salgılamaya başla-
mazlar. Bu nedenle, pekçok prematüre bebek ve bazı miyada-
nında doğmuş bebekler, *sürfaktan* salgı yeteneğinden yoksun
olarak doğarlar. Bu nedenle, alveollerin kollaps eğilimi ve
pulmoner ödem gelişimi yüksektir. *Sürfaktan*ın bu etkileri
engelleyici rolü Bölüm 37’de tartışılmıştır.

Doğum Sonrası Dolaşımın Yeniden Düzenlenmesi

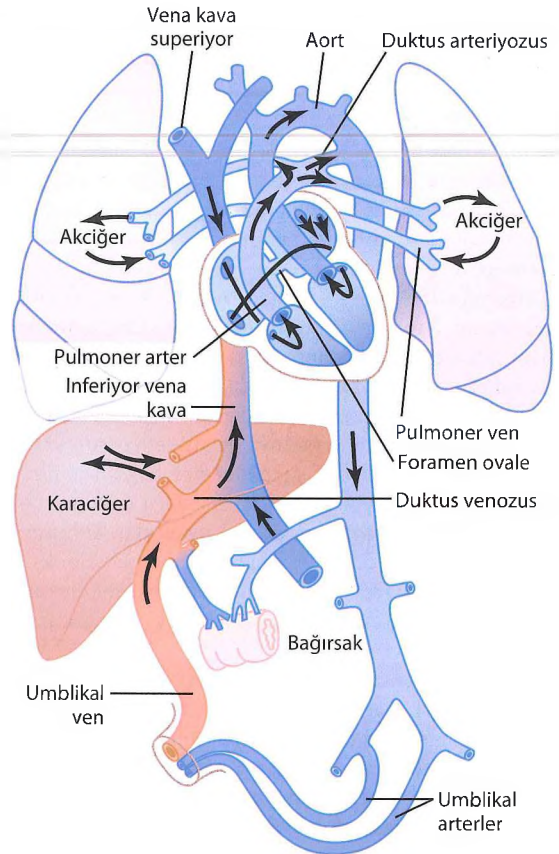
Doğumla birlikte solunumun hemen başlaması kadar önemli bir başka özellik, dolaşımın akciğerlere yeterince kan akımı sağlayacak şekilde yeniden düzenlenmesidir. Ayrıca, yaşamın ilk saatlerinde dolaşımın düzenlenmesi sonucunda, o zamana kadar çok az kan akımı olan karaciğere de, giderek artan bir kan akışı sağlanır. Bu yeniden düzenlenme olaylarını açıklamak için, öncelikle fetus dolaşımının anatomik yapısı gözden geçirilmelidir.

Fetus Dolaşımının Özel Anatomik Yapısı. Akciğerler fetusun yaşamı süresince işlevsel olmadıklarından ve karaciğer sadece kısmen işlevsel olduğundan fetus kalbinin akciğerlere ve karaciğere fazla kan pompalaması gerekmez. Bunun yanında, fetus kalbi büyük miktarda kanı plasentaya pompalamak zorundadır. Bu nedenle, fetus dolaşım sistemi özgül bir anatomik sistemle yenidoğan bebekten oldukça farklı bir şekilde çalışır.

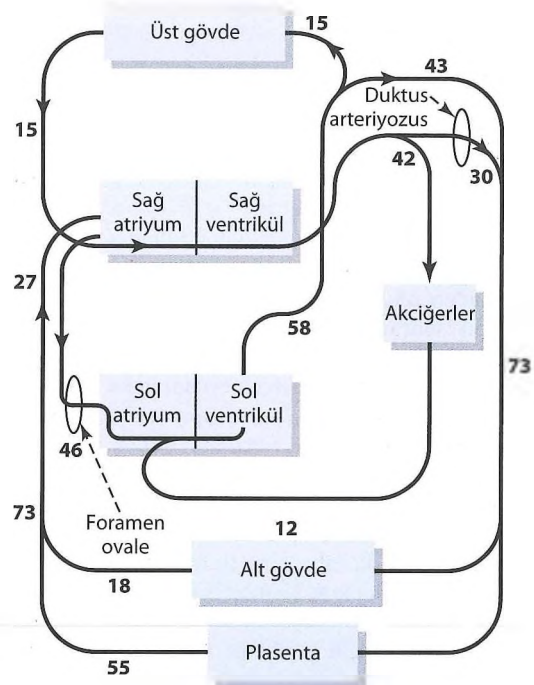
İlk olarak, Şekli 83-4'de gösterildiği gibi, plasentadan umbilikal venle dönen kan, karaciğeri atlayarak *duktus venosus*'a geçer. İnferiyor vena kava'dan sağ atriyuma giren kanın büyük bir kısmı sağ atriyumun arka duvarına yaklaşarak *foramen ovale*den doğrudan sol atriyuma geçer. Bu nedenle, plasentadan gelen iyi oksijenlenmiş kan kalbin sağ tarafına değil, sol tarafına geçerek sol ventrikülden özellikle, baş ve kolların arterlerine pompalanır.

Vena kava superior'dan sağ atriyuma giren kan da aşağıya akarak triküs pit kapaktan sağ ventriküle yönlendirilir. Bu kan, fetusun baş bölgesinden gelen oksijenini yitirmiş kan dır. Oksijensiz kan sağ ventrikülden pulmoner artere pompalanır; oradan da duktus arteriyozus yoluyla inen aorta ve iki umbilikal arterle plasentaya gönderilerek oksijenlenmesi sağlanır.

Şekil 83-5'de fetusta kalpten pompalanan tüm kanın çeşitli vasküler yataklara pompalanma oranları gösterilmek-



Şekil 83-4 Fetus dolaşımının organizasyonu. (Arey'den modifiye edilmiştir: *Developmental Anatomy: A Textbook and Laboratory Manual of Embriology*. 7 th ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1974)



Şekil 83-5 Kan akımının farklı damarlarda dağılımını gösteren fetusun dolaşım sistemi şeması. Sayılar, kalbin her iki yanından belirli alanlara akan toplam kalp debisinin %'sini göstermektedir.

tedir. Şekilde, tüm kanın %55'inin plasentaya gittiği, fetusun tüm dokularından geçen kanın ise sadece %45 olduğu görülmektedir. Fetusun yaşamında akciğerlere giden kan miktarı %12'dir; oysa doğumdan hemen sonra, hemen hemen kanın tamamı akciğerlere gider.

Doğumda Fetal Dolaşımdaki Değişiklikler. Doğumla birlikte fetus dolaşımında meydana gelen önemli değişimlerle ilgili olarak, Bölüm 23'de, bazı kişilerde yaşam boyu açık kalan duktus arteriyozus ve foramen ovale'nin doğumsal anomalilerinden söz edilmiştir. Bu değişimleri şöylece özetleyebiliriz.

Doğum Sırasında Azalmış Pulmoner ve Artmış Sistemik Damar Direnci. Doğumda dolaşımdaki ilk değişiklik, plasentaya kan akımının kesilmesidir. Bu da doğumla sistemik dolaşımdaki direncin yaklaşık iki katına çıkması demektir. Bu durum aort basıncını ve beraberinde sol ventrikül ve sol atriyum basıncını artırır.

İkinci olarak, akciğerlerin genişlemesi sonucu, *pulmoner vasküler direnç çok azalır*. Fetal akciğerlerin sönük bulunması, kan damarlarının baskı altında olması akciğerlerin hacminin küçük olmasına bağlıdır. Genişlemenin hemen ardından damarlardan baskı kalkar ve kan akımına karşı direnç birkaç kat azalır. Ayrıca, fetal yaşamda akciğerlerin hipoksik durumda bulunması da büyük bir olasılıkla akciğer kan damarlarındaki tonik vazokonstriksiyondan sorumludur. Soluk alınması ile hipoksi ortadan kalkar ve vazodilatasyon gelişir. Bütün bu değişimler akciğerlerde kan akımına direncin beş kat azalmasına yol açar. Bu da *pulmoner arter basıncını, sağ ventrikül ve sağ atriyum basıncını azaltır*.

Foramen Ovale'nin Kapanması. Doğumla birlikte pulmoner ve sistemik dolaşımda oluşan direnç değişiklikleri *sağ atriyum basıncında azalmaya, sol atriyum basıncında da artışa* neden olur. Bu durum, fetal hayatta sağ atriyumdan sol atriyuma kan akışını sağlayan foramen ovale aracılığı ile, fetal hayattakinin zıt yönünde, sol atriyuma akmaya zorlar. Bunun sonucunda atriyal septumun sol tarafında, foramen ovale'nin üzerinde bulunan küçük kapak bu deliğin üzerini örter ve foramen ovale'den kan akışı engellenir.

İnsanların üçte ikisinde foramen ovale üzerindeki kapak, birkaç ay ile birkaç yıl arasında yapışarak foramen ovale'nin sürekli kapalı kalmasına neden olur. Sürekli bir kapanma olmasa bile yaşam boyu sol atriyum basıncının sağ atriyum basıncından 2-4 mm Hg daha yüksek olması kapağı kapalı tutar.

Duktus Arteriyozus'un Kapanması. Duktus arteriyozus'un kapanması farklı nedenlere bağlıdır. Öncelikle, pulmoner direncin azalması pulmoner arteriyel basıncı düşürürken, sistemik direncin artması aort basıncını yükseltir. Sonuçta, doğumdan sonra kan, fetal yaşamdakine zıt yönde, duktus arteriyozus aracılığıyla aorttan pulmoner artere akmaya başlar. Ancak, birkaç saat sonra duktus arteriyozus'un kas dokusundan zengin çeperi kasılır. Kasılma genellikle kan akımının 1-8 gün içinde durmasına neden olur. Buna duktus arteriyozus'un *işlevsel kapanması* adı verilir. Bundan sonraki 1-4 ay içinde duktus arteriyozusun lümeninde fibröz doku gelişir ve anatomik tıkanma gerçekleşir.

Duktus arteriyozusun kapanma nedeni, duktustan akan kanın oksijenlenmesindeki artıştır. Fetal yaşamda duktus kanındaki P_{O_2} yalnızca 15-20 mmHg iken doğum sonrası birkaç saat içinde yaklaşık 100 mmHg'ya çıkar. Ayrıca yapılan

deneysel çalışmalar, duktus çeperindeki düz kasların kasılma şiddetinin oksijen kullanılabilirliğiyle yakından ilişkili olduğunu kanıtlamıştır.

Yenidoğanda birkaç binde bir oranında, duktus kapanmaz ve durum Bölüm 23'te tartışılan *patent duktus arteriyozus* ile sonuçlanır. Bazı kapanma sorunu örneklerinde aşırı duktus dilatasyonunun, duktus duvarından aşırı miktarda vazodilatatör prostaglandinlerin salgılanmasından kaynaklandığı öne sürülmektedir. Gerçekten de, indometazin ilacının uygulanması prostaglandinlerin sentezini engelleyerek sıklıkla kapanmaya yol açar.

Duktus Venozus'un Kapanması. Fetal yaşamda fetusun abdominal bölgesinden gelen portal kan, umbilikal ven kaniyle birleşerek, *duktus venozus* yoluyla karaciğere uğramadan, doğrudan karaciğerin yukarısında kalbin altındaki vena kavaya geçer böylece karaciğeri atlar.

Doğumdan hemen sonra umbilikal vende kan akımı kesildiği halde, portal kanın büyük bir kısmı duktus venozus'tan aktığı için, sadece az miktarda kan karaciğer kanallarından geçer. Duktus venozusun kaslardan zengin duvarı 1-3 saat içinde kuvvetle kasılarak kan akışını engeller. Sonuçta portal venöz basınç 0'a yakın değerden 6-10 mmHg'ya yükselir. Bu etki karaciğer sinüslerinde portal ven kan akımını sağlayacak bir güç oluşturur. Duktus venozus hemen her zaman kapanırsa da, bu kapanışın nedeni hemen hiç bilinmemektedir.

Yenidoğanın Beslenmesi

Doğumdan önce, fetus yaklaşık tüm enerjisini anne kanındaki glikozdan sağlar. Doğumdan hemen sonra, yenidoğanın vücudunda karaciğer ve kas glikojeni şeklinde depolanmış bulunan glikoz miktarı, yenidoğanın glikoz gereksinimini ancak birkaç saat karşılayabilir. Doğum sonrası, karaciğerin işlevi henüz yetersiz olduğundan, glikoneojenez olayı önemsiz boyutlarda kalır. Bu nedenle, ilk gün yenidoğanın kan glikozu 30-40 mg/100 ml'ye düşer. Bu normal değerlerin yarısından daha azdır. Neyse ki, vücutta depolanan yağ ve proteinleri metabolize eden uygun mekanizmalarla, anne sütü 2-3 gün içinde yeterli olana kadar, yenidoğanın gereksinimi karşılanır.

Yenidoğana yeterli miktarda sıvının sağlanması çoğu kez özel sorunlarla ilişkilidir. Çünkü, yenidoğanda vücut sıvılarının dönüşüm hızı erişkine göre yaklaşık yedi kat fazladır ve annenin süt desteği verebilmesi için birkaç gün gerekir. Yenidoğanın ağırlığı yaşamının ilk iki üç gününde, genellikle %5-10, bazen de %20 kadar azalma gösterir. Ağırlık kaybının ana nedeni, vücuttaki katı maddelerden çok sıvı kaybıyla ilgilidir.

Yenidoğana Özgü İşlevsel Problemler

Yenidoğan döneminin en önemli özelliği çeşitli hormonal ve nörojenik sistemlerin dengesizliğidir. Bu kısmen vücudun farklı organlarında gelişimin yeterince tamamlanmamış olmasından, kısmen de basitçe kontrol sistemlerinin yeni yaşam biçimine henüz tam adapte olamamasından kaynaklanır.

Solunum Sistemi

Yenidoğanın normal solunum frekansı dakikada yaklaşık 40, soluk hacmi ise her bir soluk için ortalama 16 ml'dir. Bu toplam soluk hacminin dakikada 640 ml olduğunu gösterir ki, erişkinin vücut ağırlığına kıyaslanırsa yaklaşık iki kat fazla demektir. *Yenidoğanın fonksiyonel rezidüel kapasitesi, vücut ağırlığına göre, erişkindekinin yalnız yarısı kadardır.* Bu fark, yenidoğanda solunumun yavaşlaması halinde, kan gazlarının konsantrasyonlarında döngüsel aşırı artışlara ve azalmalara yol açar. Çünkü akciğerlerdeki rezidüel hava, gaz konsantrasyonlarındaki değişiklikleri düzeltir.

Dolaşım

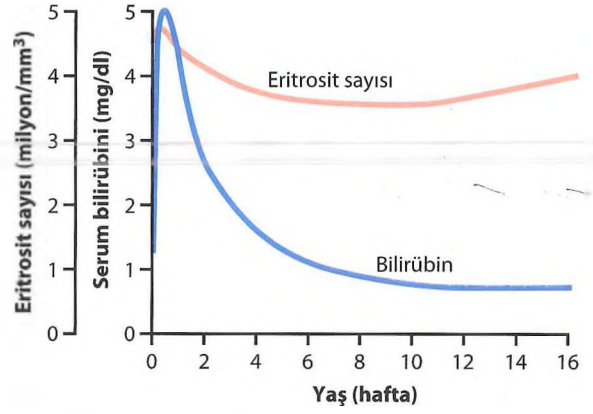
Kan Hacmi. Yenidoğanın kan hacmi, doğumdan hemen sonra ortalama 300 ml kadardır. Eğer bebek doğum sonrası birkaç dakika plasentaya bağlı bırakılır, ya da umbilikal kordun kanı bebeğin dolaşımına gönderilirse, 75 ml kadar kanın daha eklenmesi sonucu yenidoğanın toplam kan hacmi 375 ml'ye ulaşır. Bunu izleyen birkaç saat içinde, kandan yenidoğanın dokular arasına sıvı sızması nedeniyle hematokrit değeri yükselir; fakat kan hacmi tekrar normal değeri olan 300 ml'ye düşer. Bazı çocuk hekimleri, göbek kordonundan elde edilen bu ilave kanın, hafif pulmoner ödemle birlikte belirli düzeyde solunum güçlüğü yaratacağını düşünmektedir. Fakat bu fazladan eritrositler yenidoğan için sıklıkla çok önemlidir.

Kalp Debisi. Yeni doğanın kalp debisi ortalama 500 ml/dak kadardır. Solunum ve vücut metabolizması gibi, bu da vücut ağırlığına göre erişkindekinin yaklaşık iki katı demektir. Çok nadir olarak, doğumda plasentadan kanamaya bağlı olarak, çocuk düşük kalp debisiyle doğabilir.

Arteriyel Basınç. Doğumu izleyen gün içinde bebeğin arteriyel basıncı ortalama 70 mmHg sistolik, 50 mmHg diyastolik olarak bulunur. Bu değerler yavaş yavaş yükselerek, aylar sonra ortalama 90/60 mmHg'ya ulaşır. Daha sonra bu artışlar yavaşlar. Ancak, puberte döneminde erişkin değeri olan 115/70 mmHg'ya çıkar.

Kanın Özellikleri. Yenidoğanın eritrosit sayısı mm³'de ortalama 4 milyon kadardır. Eğer kordon kanı yenidoğanın kanına katılırsa alyuvar sayısı yaşamın ilk birkaç saatinde 0,5-0,75 milyon daha artarak, Şekil 83-6'da gösterildiği gibi, mm³'de yaklaşık 4,75 milyona çıkar. Bundan birkaç hafta sonra, yenidoğanda kan yapımı azalır. Bu azalma fetal yaşamda kırmızı kan hücre oluşumunu uyaran hipoksik uyarının azalmasıyla açıklanmaktadır. Böylece ortalama eritrosit sayısı Şekil 83-6'da gösterildiği gibi, 6-8 hafta içinde mm³'de 4 milyondan daha az olur. Daha sonra yenidoğanın eritrosit yapım aktivitesi artar; eritrosit sayısını 2-3 ay sonra normale döndürecek yeterli uyarı oluşur. Doğumdan hemen sonra, yenidoğanın lökosit sayısı mm³'de 45.000'dir, yani normal erişkinin yaklaşık beş katı kadardır.

Yenidoğanın Sarılığı ve Eritroblastozis Fetalis. Fetusta oluşan bilirübin plasentayı geçerek annenin karaciğerinden atılır. Ancak, doğum sonrası yenidoğan için bilirübinin tek atılma yeri, kendi karaciğeridir. O da yaşamın ilk haftalarında yeterli işlev yapamadığından, önemli miktarda bilirübinin glukuronik asitle birleştirip, safraya atamaz. Sonuçta, plazmada bilirübin konsantrasyonu normalde 1 mg/100 ml'den daha az olması gerekirken, yaşamın ilk üç günü 5 mg/100 ml'ye çıkar.



Şekil 83-6 Yaşamın ilk 16 haftasında, eritrosit sayısı ve serum bilirübin konsantrasyonundaki değişimler. Yaşamın 6.-12. haftalarında fizyolojik anemi ve ilk 2 haftada fizyolojik hiperbilirübinemi görülmektedir.

bilir. Daha sonra karaciğer işlevini yapmaya başlar ve bilirübin giderek normale iner. Şekil 83-6'da gösterilen bu koşula *fizyolojik hiperbilirübinemi* adı verilir. Bu sırada yenidoğanın derisinde ve özellikle göz skleralarında, bir veya iki hafta süresince hafif bir ikter (sarılık) görülür.

Ancak, yenidoğanda ileri derecede sarılık yaratan çok önemli bir neden *eritroblastozis fetalis*'tir. Bu durum Bölüm 32'de anne ile çocuk arasında Rh faktörü uyumsuzluğu ile ilgili olarak etraflı şekilde tartışılmıştır. Kısaca, *eritroblastotik bebek*, anne Rh (-) ise, kalıtımla babadaki Rh (+) özelliği alır. Anne fetüsün kan hücrelerindeki Rh (+) faktöre (bir protein) karşı immünize olduktan sonra, antikorlar oluşur ve fetüse geçer. Anneden çocuğa geçen antikorlar, fetüsün eritrositlerini haraplayarak plazmaya aşırı bilirübin serbestlenmesine yol açar ve fetüste eritrosit azlığına bağlı ölüme neden olur. Modern obstetrik tedavi yöntemleri geliştirilmeden önce bu koşula, hafif ya da ciddi boyutlarda, her 50-100 yenidoğanın birinde rastlanırdı.

Sıvı Dengesi, Asit-Baz Dengesi ve Böbrek İşlevi

Yeni doğanda sıvı alım ve atılma hızı vücut ağırlığına göre, erişkindekinin yedi katı kadar daha fazladır. Bu nedenle, sıvı alımı ya da atılmasındaki küçük bir değişim bile hızla çeşitli bozukluklara yol açabilir.

İkinci olarak, yenidoğanın metabolizma hızı vücut kütlelesine oranla, erişkindekinin iki katı büyüktür. Bu da normalde oluşan asit miktarından iki katı fazla asit yapıldığı anlamına gelir ve bu nedenle yenidoğanda asidoza eğilim fazladır. Üçüncü olarak, böbreğin fonksiyonel gelişimi, bebek bir ayını doldurana kadar tamamlanamaz. Örneğin, yenidoğanın böbrekleri, plazma ozmolaritesinin yalnız 1,5 katı kadar idrarı yoğunlaştırabilir. Oysa, erişkin böbreğinde idrarı yoğunlaştırma plazma ozmolaritesinin 3 ya da 4 katına kadar ulaşabilir. Yenidoğanda böbreklerin yeterince gelişmemiş olması, sıvı döngüsünün hızlanmasına, asit oluşumunun fazlalaşmasına neden olur. Bu da, asidoz, dehidratasyon ve bazı durumlarda aşırı hidrasyon gibi çok önemli problemlerin ortaya çıkış nedenini açıklamaktadır.

Karaciğerin İşlevi

Yaşamın ilk günleri içinde, yenidoğanda karaciğerin işlevleri son derece yetersizdir. Aşağıda sıralanan etkiler de bunun kanıtıdır:

1. Yenidoğanın karaciğerinde bilirübinin glukuronik asitle bağlanması oldukça zayıftır. Bu nedenle yaşamın ilk günlerinde çok az bilirübin atılabilir.
2. Yenidoğanın karaciğerinde, plazma proteinlerinin yapımı yetersizdir. Bu nedenle ilk haftalar içinde plazma protein konsantrasyonu, daha büyük çocuklara oranla %15-20 daha azdır. Çok ender olarak da, plazma protein konsantrasyonunun çok düşük olması sonucu yenidoğanda hipoproteinemi ödem gelişir.
3. Karaciğerin özellikle glikoneojenez işlevi yetersizdir. Bunun sonucunda, beslenmeyen bebeklerde kan glikoz düzeyi yaklaşık 30-40 mg/dl'ye düşer (normalin yaklaşık yüzde 40'ı) ve yenidoğan yeterli besin alıncaya kadar enerji için kendi yağ deposuna bağımlı kalır.
4. Yenidoğanın karaciğeri, normal kan pıhtılaşması için gerekli olan pıhtılaşma faktörlerinin de çok azını yapabilir.

Enerji Sağlayan Besinlerin Sindirimi, Emilimi, Metabolizması ve Beslenme

Genellikle, yenidoğanın besinleri sindirme, emilim yapma ve metabolize etme yetenekleri, daha büyük çocuklardan farklı değildir. Ancak, aşağıda sıralanan üç farklı durum dikkati çeker.

Birincisi, *yenidoğanda pankreasın amilaz salgısı eksik olduğundan*, yenidoğan, nişastalardan daha büyük çocuklara göre daha az yararlanır.

İkinci olarak, *yağların gastrointestinal kanaldan emilimi daha büyük çocuklara göre azdır*. Sonuçta yağ içeriği yüksek olan inek sütü gibi besinlerin emilimi sıklıkla yetersizdir.

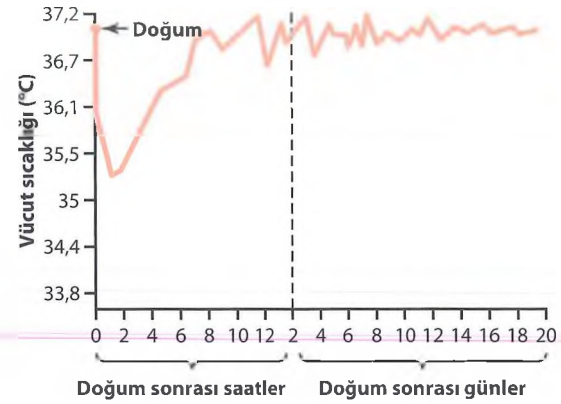
Üçüncü olarak, yaşamın ilk haftalarında karaciğer işlevleri yetersiz olduğundan, *kan glikoz konsantrasyonu düşük ve değişkendir*.

Yenidoğan özellikle protein sentezi yapma, depolayabilme yeteneğine sahiptir. Gerçekten, uygun bir diyetle beslenen bebekte, sindirilen amino asitlerin %90 kadarı vücut proteinlerini oluşturmak amacıyla kullanılır. Bu oran erişkine göre oldukça yüksektir.

Metabolizma Hızında Artma ve Vücut Sıcaklığının Düzenlenmesinde Yetersizlik. Yenidoğanın normal vücut ağırlığına göre metabolik hızı, erişkine göre yaklaşık iki kat yüksektir. Bu oranlar, yenidoğanda kalp debisi ve dakika soluk hacminin vücut ağırlığına göre iki kat fazla olmasına benzer.

Bununla birlikte, vücut kütlelerine göre vücut yüzeyi çok geniş olduğundan, ısı vücuttan hızla kaybedilir. Bunun sonucu, yenidoğanda, özellikle prematüre bebekte, vücut sıcaklığı kolayca düşer. Şekil 83-7 vücut sıcaklığının normal yenidoğanda bile doğum sonrası, birkaç saat içinde, birkaç derece azaldığını ve ardından 7-10 saat içinde tekrar normale döndüğünü göstermektedir. Ancak, yaşamın ilk günlerinde vücut sıcaklığını düzenleyen mekanizmalar yetersizdir; bu nedenle sıcaklıkta belirgin sapmalar oluşur (Şekil 83-7).

Yaşamın İlk Haftalarında Besin Gereksinimi. Doğum anında bebeğin beslenme durumu genellikle yeterli ve dengelidir. Bu denge annenin uygun diyetle beslenmiş olması koşu-



Şekil 83-7 Doğumun hemen ardından yenidoğanın vücut sıcaklığının düşmesi ve yaşamın ilk birkaç günü içinde görülen vücut sıcaklığındaki düzensizlikler.

lunda geçerlidir. Ayrıca, çocuğa yeterli besin verilecek olursa gastrointestinal sistem tüm besinleri sindirip emme yeteneğini fazlasıyla gösterir. Ancak, çocuğun erken dönem beslenmesiyle ilgili üç özel problem ortaya çıkar.

Kalsiyum ve D Vitamini Gereksinimi. Yenidoğanın kemikleri doğum anında hızlı bir kemikleşme döneminindedir; bu nedenle, yenidoğan döneminde kalsiyumun yeterli düzeyde olması gerekir. Düzenli bir şekilde sütle beslenme bu gereksinimi karşılar. Ancak, D vitamini yokluğu ya da azlığında gastrointestinal kanalda kalsiyum emilimi azalır. Bu nedenle, D vitamini eksikliği olan süt çocuklarında, doğum sonrası birkaç hafta içinde ağır bir raşitizm gelişir. Bu olay prematüre bebeklerde çok daha belirgindir; çünkü prematüre bebekte gastrointestinal kanalda kalsiyum emilimi normal bebeğininkine oranla çok azdır.

Diyette Demir Bulunmasının Gerekliliği. Eğer anne gebelik süresince yeterince demir almışsa, bebeğin karaciğerinde de yeterli miktarda demir depolanır. Bu demir doğumdan sonra 4.-6. aylarda kan yapımında kullanılacaktır. Annenin yeterince demir almamış olması halinde ise, yaşamın 3. ayından itibaren bebekte ağır bir anemi gelişir. Bu olasılığı engellemek için, iki veya üçüncü aydan başlayarak bebeklere yumurta sarısı gibi yüksek oranda demir içeren besinler verilmeli ya da başka şekillerde demir takviyesi yapılmalıdır.

Yenidoğanda C Vitamini Eksikliği. Fetus dokularında önemli miktarlarda askorbik asit (C vitamini) depo edilemez. Oysa, bu vitamin süt çocuğunun kıkırdak, kemik ve diğer hücrelerarası yapılarının gelişmesi için önemlidir. Ancak, inek sütü gibi sütlerde anne sütünün dörtte biri kadar askorbik asit bulunur. Bu nedenle, yaşamın üçüncü haftasında portakal suyu gibi C vitamini içeren diğer kaynaklardan yararlanılması gerekir.

Bağışıklık

Yenidoğanın bağışıklığı çoğunlukla anneden kazanılır; çünkü, anne kanındaki antikorların bir kısmı plasenta yoluyla fetusa geçer. Buna karşın, yenidoğanın kendi antikorlarını üretmesi yetersizdir. Birinci ayın sonunda bebeğin antikorlarının da içinde bulunduğu gama globulinleri, yarıyından daha az bir düzeye kadar azalır. Bu da bağışıklıkta azalmaya neden olur. Daha sonra, kendi bağışıklık sistemi antikor üretmeye başlar ve gama globulin konsantrasyonu 12.-20. aylarda normale ulaşır.

Doğumdan hemen sonra gama globulinlerdeki azalmaya karşın, anneden gelen antikorlar 6 ay kadar yenidoğanı çocukluk döneminin önemli enfeksiyon hastalıklarına karşı korur. Bu hastalıklar difteri, kızamık, polyo'dur. Bu nedenle bebeğin bu hastalıklara karşı altı aydan önce aşılması gerekmez. Ancak, boğmacaya karşı anneden kazanılan antikorlar yenidoğanı korumaya yeterli değildir. Bebeğin güvenliği bakımından yaşamın ilk ayında veya daha sonra bu hastalığa karşı aşılması gerekir.

Alerji. Yenidoğanda alerji çok ender görülür. Aylar sonra bebekte antikorlar yapılmaya başlandığında şiddetli alerjik durumlar gelişebilir. Çoğu kez dramatik boyutlarda egzema, gastrointestinal bozukluklar hatta anafilaksi olabilir. Çocuğun büyümesiyle bağışıklık sistemi gelişir ve alerjik belirtiler kaybolur. Bağışıklıkla alerji arasındaki ilişkiler Bölüm 34'de tartışılmıştır.

Endokrin Problemler

Yenidoğan endokrin sistemi doğum anında oldukça gelişmiş durumdadır ve çocukta endokrin bozuklukların hemen ortaya çıkması çok ender görülür. Bunun yanında, yenidoğan endokrinolojisiyle ilgili önemli özel durumlar vardır. Bunlar:

1. Eğer, bir kız çocuğuna gebe olan kadın tedavi amacıyla, androjen hormonu kullanırsa ya da gebelik sürecinde bir androjenik tümör gelişirse, çocuğun cinsel organlarında ileri derecede erkekleşme görülür. Bu durum bir çeşit *hermafroditizm'e* neden olur.
2. Gebelik sırasında plasentadan ve annenin bezlerinden salgılanan cinsel hormonlar, bazen yaşamın ilk günlerinde yenidoğanın memelerinde süt oluşumuna yol açar. Bazen memelerde inflamasyon, hatta enfeksiyöz mastit de gelişebilir.
3. Tedavi görmemiş diyabetik bir anneden doğan çocukta, pankreas Langerhans adacıkları önemli derecede hipertrofi ve hiperfonksiyon gösterebilir. Sonuç olarak, yenidoğanın kan glikoz konsantrasyonu, doğumdan kısa bir süre sonra 20 mg/dl'den daha düşük bir düzeye inebilir. Neyse ki, bu koşulda yenidoğanın yanıtı, erişkindekine benzer. Bu düzeydeki kan glikoz konsantrasyonuna bağlı insülin şoku veya koma hali çok ender görülür.

Tip-II diyabetli anneler, çoğunlukla iri bebekler doğururlar. Annede Tip-II diyabet insülinin metabolik etkilerine ve plazma insülin konsantrasyonundaki kompensasyona bağlı artışlara karşı direnç oluşumu ile ilgilidir. Bu nedenle plazmada insülin konsantrasyonu yüksektir. İnsülin düzeyindeki artış, fetal büyüme faktörlerini arttırarak, doğum ağırlığının artmasına neden olur. Fetusun, glikoz ve diğer besinlere karşı gereksiniminin artması da, fetal büyümenin artmasına katkıda bulunur. Ancak, fetus ağırlığındaki artış, çoğunlukla vücut ağırlığının artması şeklindedir. Fetusün boyu, aynı oranda uzamaz. Bunun yanında bazı organların boyutlarında artış görülür (*organomegali*).

Kontrol edilemeyen Tip-I diyabetli annelerde (insülin salgısının eksikliği nedeniyle) fetal büyüme yetersizdir. Nedeni, annede metabolik yetersizlik olmasıdır. Buna bağlı olarak, fetusun büyümesi ve dokuların gelişmesi, genellikle yetersiz kalır. İntrauterin mortalite oranı yüksektir. Mortalite miyadındaki fetuslarda da sıklıkla görülebilir. Bebek ölümünün nedeni 2/3 oranında daha önceki bölümde tartışılan, *sıkıntılı solunum sendromudur*.

4. Ender olarak, bebekler adrenal korteks hipofonksiyonuyla doğarlar. Bu durum, bir olasılıkla böbreküstü bezlerinin aşırı uyarılmasına bağlı, bezlerdeki *tükenme atrofi* ya da *agenesis* (gelişememe) sonucudur.
5. Eğer, gebe kadında hipertiroidizm varsa veya aşırı tiroid hormonu tedavisi görüyorsa, yenidoğanın geçici olarak az salgı yapan bir tiroid beziyle doğma olasılığı büyüktür. Bunun yanında, gebelik öncesi annenin tiroid bezi çıkarılmışsa gebelik sırasında hipofiz bezi aşırı tirotropin salgılar ve çocuğun geçici hipertiroidi ile doğmasına neden olur.
6. Tiroid hormon salgısı az olan fetusta kemikler iyi gelişmez ve mental gerilik görülür. Bu sendroma Bölüm 76'da tartışılan *kretin küceliği* adı verilir.

Prematüre Bebeğin Özel Problemleri

Yenidoğanın yaşamıyla ilgili tüm problemler, prematüre bebekte çok daha şiddetlenmiş olarak ortaya çıkar. Bunlar iki başlık altında toplanabilir: (1) Belirli organ sistemlerindeki olgunlaşmanın geri kalması ve (2) çeşitli homeostatik kontrol sistemlerin değişkenliği. Bu etkilerden ötürü, prematüre bebek miyadından 2,5-3 ay önce doğmuşsa, yaşama şansı çok azdır.

Prematüre Bebeğin Gelişme Geriliği

Prematüre bebeklerde vücuttaki hemen tüm organ sistemlerinde gelişme geriliği vardır. Prematüre çocuğun hayatını kurtarmak için bunlardan bazıları daha özel bir dikkat ister.

Solunum. Solunum sistemi prematüre çocukta özellikle gelişmemiş olabilir. Çocuğun büyüklüğüne bağlı olarak akciğerlerin vital kapasitesi ve fonksiyonel rezidüel kapasitesi çok düşüktür. Sürfaktan salgısı çok az ya da hiç yoktur. Buna bağlı olarak *sıkıntılı solunum sendromu*, yaygın bir ölüm nedenidir. Yenidoğanda fonksiyonel rezidüel kapasitenin düşük olması, sıklıkla Cheyne-Stokes tipi periyodik solunuma yol açar.

Gastrointestinal İşlev. Prematüre bebeğin bir başka önemli problemi, gerekli besinlerin sindirimi ve emilimidir. Eğer çocuk iki aydan daha fazla erken doğmuşsa, sindirim ve emilim işlevleri hemen daima yetersizdir. Yağ emilimi çok zayıf olduğundan prematüre bebeğe düşük yağ diyetinin uygulanması gerekir. Ayrıca prematüre çocuğun kalsiyum emilimi ileri derecede zorlaşmıştır. Bu güçlük daha teşhis edilmeden, ağır bir raşitizm gelişebilir. Bu nedenle, yeterince kalsiyum ve D vitamini almasına özen gösterilmelidir.

Diğer Organların İşlevleri. Diğer organ sistemlerindeki gelişme gerilikleri de çoğu kez prematüre çocuklarda önemli problemler yaratır: (1) Karaciğerin gelişme geriliği çoğu kez ara metabolizmayı bozar. Koagülasyon faktörlerinin oluşumu yetersizdir ve sıklıkla kanama eğilimi ortaya çıkar. (2) Böbreklerin gelişim geriliği özellikle vücuttan asitlerin atılmasını yetersiz kılar. Bu da ciddi bir asidoz tehlikesine ve sıvı dengesi bozukluklarına zemin hazırlar. (3) Kemik iliğinde kan oluşum mekanizmasının yetersizliği hızla anemi gelişimine yol açar. (4) Lenfoid organlarda gama globulin oluşumunun baskılanması genellikle ciddi enfeksiyonlara neden olur.

Prematüre Bebeğe Homeostatik Kontrol Sistemlerinin Değişkenliği

Prematüre bebeklerde çeşitli organ sistemlerinin olgunlaşma eksiklikleri, vücutta homeostatik sistemlerde ileri derecede değişkenliğe yol açar. Örneğin, asit-baz dengesi özellikle besin alımının zaman zaman değişmesine bağlı olarak çok büyük sapmalar gösterir. Benzer şekilde, karaciğerde gelişim eksikliğine bağlı olarak kandaki protein konsantrasyonunun düşmesi, sıklıkla *hipoproteinemik ödem*'e neden olur. Çocuklarda kalsiyum iyon konsantrasyonunun düzenlenmesindeki yetersizlikler, hipokalsemik tetani yaratır. Kan glikoz konsantrasyonu da, çoğunlukla beslenme düzenine bağlı olarak son derece geniş sınırlar içinde (20-100 mg/dl) değişebilir. İç ortamdaki bu aşırı değişiklikler gözönüne alınırsa, 3 ay veya daha erken doğan prematüre bebekte mortalitenin yüksek olması şaşırtıcı değildir.

Vücut Sıcaklığının Değişkenliği. Prematüre bebeğin en önemli problemlerinden biri, normal vücut sıcaklığını koruyamamasıdır. Bebeğin sıcaklığı çevre sıcaklığına yaklaşma eğilimindedir. Normal oda sıcaklığında, çocuğun sıcaklığı 32,2°C'ın altında hatta 26,7°C'de sabitleşebilir. İstatistiksel araştırmalar, vücut sıcaklığı 35,5°C'den düşük olan çocuklarda ölüm oranının yüksek olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, prematüre bebeğin tedavisinde genellikle küvözlerin kullanılması zorunludur.

Prematüre Bebeğin Yüksek Doz Oksijen Tedavisinde Körlük Tehlikesi

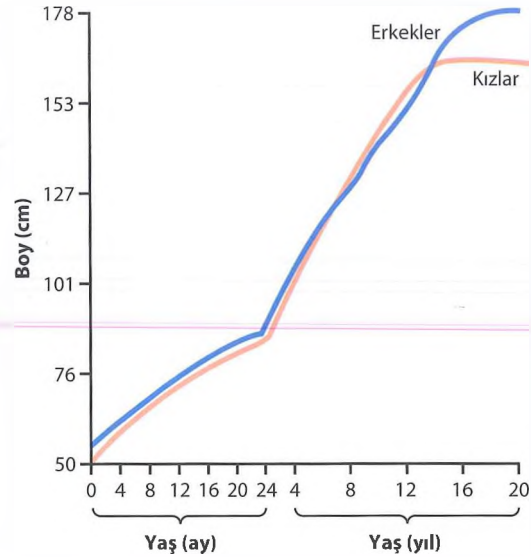
Prematüre bebeklerde sıklıkla gelişen sıkıntılı solunum sendromu, prematüritenin tedavisinde oksijen tedavisini zorunlu kılar. Ancak tedavi sırasında uygulanan yüksek konsantrasyondaki oksijenin, özellikle erken prematürelerde körlüğe yol açtığı belirlenmiştir. Olayın nedeni, çok fazla oksijenin retinada yeni oluşan kan damarlarının büyümesini durdurmasıdır. Daha sonra, oksijen tedavisi durdurulduğunda, kan damarları yitirdikleri süreyi yakalamak için hızla büyür ve büyük bir kütle halinde korpus vitreum içine uzanarak ışığın pupilladan retinaya girmesini engeller. Daha sonra damarlar fibröz dokuya dönüşerek şeffaf vitröz humorun bulunması gereken bölgeyi kaplarlar.

Retrolental fibroplazi adı verilen bu durum kalıcı körlüğe neden olur. Bu nedenle, prematüre çocuklarda yüksek konsantrasyonlarda oksijen tedavisinden kaçınmak gerekir. Fizyolojik araştırmalar yüzde 40 oranına kadar oksijen tedavisinin genellikle güvenli olduğunu göstermektedir. Ancak, bazı çocuk fizyologları tam bir güvenliğin ancak solunan havadaki normal oksijen konsantrasyonu ile sağlanacağını savunurlar.

Çocuğun Büyümesi ve Gelişmesi

Yenidoğan döneminden çocukluğa uzanan en önemli fizyolojik sorunlar, büyüme sırasında gerekli özel metabolik maddelerle ilgilidir. Bunlar metabolizma ve endokrinoloji bölümlerinde etraflıca ele alınmıştır.

Şekil 83-8' de doğumdan 20 yaşa kadar kız ve erkeklerdeki boy değişimleri gösterilmiştir. Burada her iki cinsin birinci on yılın sonuna kadar hemen hemen aynı boylarda gittiğine dikkat ediniz. 11-13 yaşlar arasında kızlarda östrojen boydaki büyümeyi hızlandırmakta ancak, 14-16 yaş-

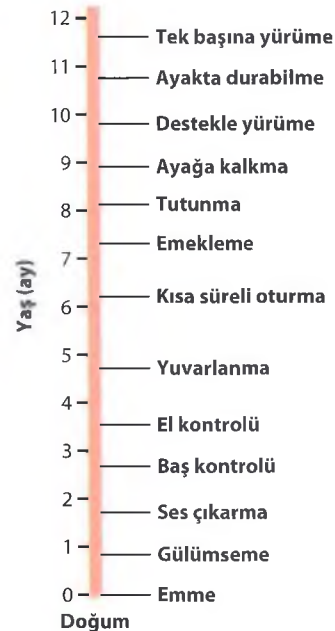


Şekil 83-8 Çocukluktan 20 yaşa kadar erkeklerde ve kızlarda ortalama boy.

larında uzun kemiklerdeki epifizlerin kapanmasıyla boy uzaması durmaktadır. Bu durum, erkekte testosteronun etkisine zıt görünmektedir. Çünkü testosteronun daha ileri yaşlarda genellikle 13-17 yaş arasında büyümeyi hızlandırdığı bilinmektedir. Bunun yanında, erkeklerde büyüme daha uzun sürdüğünden uzama durduğunda boy uzunluğu kızlardan oldukça fazladır.

Davranışsal Gelişim

Davranışların gelişmesi özellikle sinir sisteminin gelişimiyle ilgilidir. Burada sinir sistemindeki anatomik yapıların olgunlaşmasıyla, eğitimin yarattığı olgunlaşmayı ayırmak son derece güçtür. Anatomik araştırmalar, merkezi sinir sisteminde önemli traktuslardaki miyelinleşmenin yaşamın ilk yılı sonuna kadar olgunlaşmadığını göstermiştir. Bu nedenle çoğu kez, sinir sisteminin doğumda tam görev yap-



Şekil 83-9 Yaşamın ilk yılında çocuğun davranışsal gelişimi.

madığı söylenir. Beyin korteksi ve onunla ilgili görme gibi işlevlerin gelişebilmesi için doğumdan sonra aylar geçmesi gerekir.

Doğumda beynin büyüklüğü erişkindekinin yüzde 26'sı kadardır. Birinci yılın sonunda ağırlık %55'e ulaşır. İkinci yılın sonunda ise neredeyse erişkininkine ulaşır. Kafa kemiklerindeki sütür ve fontanelerin kapanmasından sonra, ilk iki yaşın sonrasında beynin ek olarak sadece %20 oranında daha büyümesi sağlanır. Şekil 83-9'da çocuğun yaşamının ilk yılındaki normal gelişim çizelgesi görülmektedir. Çocuğun gelişimi ile bu çizelgenin karşılaştırılması, mental ve davranış gelişiminin klinik değerlendirmesinde kullanılır.

Kaynaklar

- Baraldi E, Filippone M: Chronic lung disease after premature birth, *N Engl J Med* 357:1946, 2007.
- Bissonnette JM: Mechanisms regulating hypoxic respiratory depression during fetal and postnatal life, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 278:R1391, 2000.
- Cannon B, Nedergaard J: Brown adipose tissue: function and physiological significance, *Physiol Rev* 84:277, 2004.
- Cetin I, Alvino G, Cardellicchio M: Long chain fatty acids and dietary fats in fetal nutrition, *J Physiol* 587:3441, 2009.
- Challis JRG, Matthews SG, Gibb W, et al: Endocrine and paracrine regulation of birth at term and preterm, *Endocr Rev* 21:514, 2000.
- Fowden AL, Giussani DA, Forhead AJ: Intrauterine programming of physiological systems: causes and consequences, *Physiology (Bethesda)* 21:29, 2006.
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, et al: Epidemiology and causes of preterm birth, *Lancet* 371:75, 2008.
- Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, et al: Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease, *N Engl J Med* 359:61, 2008.
- Hilaire G, Duron B: Maturation of the mammalian respiratory system, *Physiol Rev* 79:325, 1999.
- Johnson MH: Functional brain development in humans, *Nat Rev Neurosci* 2:475, 2001.
- Kinney HC, Thach BT: The sudden infant death syndrome, *N Engl J Med* 361:795, 2009.
- Kovacs CS, Kronenberg HM: Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation, *Endocr Rev* 18:832, 1997.
- Labbok MH, Clark D, Goldman AS: Breastfeeding: maintaining an irreplaceable immunological resource, *Nat Rev Immunol* 4:565, 2004.
- Maisels MJ, McDonagh AF: Phototherapy for neonatal jaundice, *N Engl J Med* 358:920, 2008.
- McMurtry IF: Pre- and postnatal lung development, maturation, and plasticity, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 282:L341, 2002.
- Ojeda NB, Grigore D, Alexander BT: Developmental programming of hypertension: insight from animal models of nutritional manipulation, *Hypertension* 52:44, 2008.
- Osol G, Mandala M: Maternal uterine vascular remodeling during pregnancy, *Physiology (Bethesda)* 24:58, 2009.
- Ross MG, Nijland MJ: Development of ingestive behavior, *Am J Physiol* 274:R879, 1998.
- Saigal S, Doyle LW: An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood, *Lancet* 371:261, 2008.

XV

ÜNİTE

Spor Fizyolojisi

84. Spor Fizyolojisi

Spor Fizyolojisi



Vücudun, ağır egzersizdeki kadar aşırı bir stresle karşılaştığı az sayıda stres vardır. Gerçekten ağır egzersizlerin bazıları bir süre devam ettiklerinde kolayca öldürücü olabilirler. Bu nedenle, spor fizyolojisinde, vücut meka-

nizmalarına hangi sınırlara kadar stresin uygulanabileceği başlıca tartışma konusudur. Buna basit bir örnek verecek olursak: Çok yüksek ateşi olan bir kişide, ölüme yakın dönemde vücut metabolizması yaklaşık yüzde 100 artar. Bununla karşılaştırıldığında, bir sporcuda maraton yarışında vücut metabolizması normalin yüzde 2000 üstüne kadar yükselebilir.

Kadın ve Erkek Atletler

Bu bölümde verilen nicel verilerin çoğu genç erişkin erkekler aittir. Bu sadece erkek atletlere ait değerleri bilmek istememizden değil, kısmen ölçümlerin erkek atletlerde tamamlanabilmiş olmasından kaynaklanmaktadır. Bununla beraber, kadın atletlerde yapılan bu tip ölçümlerde, erkekler için uygulanana benzer temel fizyolojik prensipler uygulanır. Yalnız vücut büyüklüğü ve bileşimindeki farklılıklar ile erkek seks hormonu olan testosteronun var olup olmamasının yarattığı nicel değişiklikler bunun dışındadır.

Genelde, kadınlarda kaydedilen nicel değerlerin çoğu erkekte kaydedilen değerlerin üçte ikisi ile dörtte üçü arasında değişmektedir. Bunlar kas kuvveti, pulmoner ventilasyon ve kalbin dakika hacmi gibi hepsi esas olarak kas kütlesi ile ilişkili değerlerdir. Kesit yüzeyinin santimetre karesine isabet eden kuvvet biriminden hesap edildiğinde, kadınların kasları erkekte ölçülen kas gücü ile - 3-4 kg/cm² arasında- hemen tamamen aynı en üst kasılma kuvveti değerine ulaşabilirler. Bu nedenle, toplam kas performansındaki farkın büyük bir kısmı, daha sonra tartışılacağı gibi, erkeğin endokrin farkına bağlı olarak kas kütlesi yüzdesinin fazlalığından ileri gelir.

Kadınların, erkek atletlere göre, performans yeteneklerinin iyi bir göstergesi maraton yarışlarındaki koşma hızıdır. Karşılaştırıldığında, yüksek performanslı kadın atletlerin koşma hızı yüksek performanslı erkeklerinkinden % 11 daha az bulunmuştur. Diğer taraftan, bazı durumlarda kadınlar erkeklerle göre daha üstün olabilmektedirler. Örneğin, Manş kanalını çift yönlü yüzmede olduğu gibi; kadınlarda, derialtı yağının fazlalığının ısı kaybını önlemesi, yüzmeyi kolaylaştırması ve bu korunan enerjiyi daha uzun süre kullanabilme avantajı vardır.

Erkek testislerinden salgılanan *testosteronun*, vücudun her tarafında, özellikle kaslarda protein birikimini artıran güçlü bir *anabolik etkisi* vardır. Gerçekten de, spor faaliyetlerine çok az katılsa bile testosteronu normal seviyedeki erkeklerin kasları testosteronu bulunmayan kadınlardan yaklaşık yüzde 40 daha fazladır.

Kadın cinsel hormonu olan *östrojen* kadın ve erkek arasındaki bazı performans farklarını açıklayabilirse de, onun etkisi testosteronunkine yaklaşamaz. Östrojenin kadında özellikle göğüsler, kalçalar ve derialtı dokusunda yağ birikimini artırdığı bilinmektedir. Hiç değilse kısmen, bu nedenle, atlet olmayan kadınlarda vücutta ortalama yüzde 27 yağ bulunurken, atlet olmayan erkeklerde bu oran yaklaşık yüzde 15'dir. Bu durum en yüksek düzeydeki atletik performansta, eğer yapılan iş, hızı veya toplam vücut kas gücünün vücut ağırlığına oranına bağımlı ise bir dezavantajdır.

Egzersizde Kaslar

Kaslarda Güç, Kuvvet ve Dayanıklılık

Atletik çalışmalarda sonucu belirleyecek olan, kasların sizin için ne yapabileceği, gerektiği zaman hangi kuvveti verebileceği, iş performansında hangi gücü gösterebileceği ve aktivitelerini ne kadar sürdürebileceğidir.

Bir kasın kuvvetini esas olarak büyüklüğü belirler. *En yüksek kasılma kuvveti kasın enine kesitinin cm²'si başına 3-4 kg'dır.* Testosteron alarak veya egzersiz antrenman programları ile kaslarını geliştirmiş kişiler, büyük bir kas gücü kazanırlar.

Kas gücüne bir örnek vermek için, dünya standartlarına uygun düzeydeki bir ağırlık kaldırma çalışması yapan bir sporcuda, kuadriseps kasının enine kesitinin 150 cm² kadar olabileceğini söyleyebiliriz. Bu durumda, en yüksek kontraksiyon kuvveti 525 kg olan bu gücün tamamının patella tendonuna uygulanacağını biliyoruz. Bu nedenle, tendonun yırtılma ya da dizin altından tibia'ya yapıştığı yerden ayrılma olasılığının ne kadar büyük olabileceği kolayca anlaşılır. Ayrıca bir eklemi hareket ettiren tendonda böyle büyük bir kuvvet geliştiği zaman, eklemin yüzeylerine veya bazen de eklemi hareket ettiren ligamentlere benzer kuvvetler uygulanmış olur. Bu kuvvet kırıkta kaymasına, eklem etrafında kompresyon kırıklarına veya ligamentlerin yırtılmasına yol açmaktadır.

Kasların taşıma kuvveti kontraksiyon kuvvetine göre yaklaşık % 40 daha büyüktür. Yani, eğer kas kontraksiyon durumunda iken, kas dışında bir güç, atlamadan sonra ayağın toprağa çarpmasında olduğu gibi, onu germeye çalışırsa; kasa, kasılarak kısaltan kuvvetten yüzde 40 daha fazla kuvvet uygulamak gerekmektedir. Böylece kas kontraksiyonu sırasında patella tendonuna uygulandığını hesapladığımız 525 kg'lık güç, taşıma kasılması sırasında 735 kg'a çıkar. Bu da tendon, eklem ve ligamentlere daha karmaşık problemler yükler. Kasın kendisinde de iç yırtılmalar olabilir. Gerçekten de, maksimum kasılmış bir kasın gerilmesi kasta ileri derecede ağrılı bir durum yaratmak için en uygun yoldur.

Kasların yaptığı mekanik iş, kaslara uygulanan güç ile kasılma mesafesinin çarpımından elde edilen kas gücüdür. Kas kontraksiyon *gücü* kas kuvvetinden farklı olarak, kasın birim zamanda yapabildiği toplam iş miktarının ölçümüdür. Bunda yalnız kasın kontraksiyon kuvveti değil, *kontraksiyon mesafesi* ve *dakikadaki kontraksiyon sayısı* da etken olur. Kasın gücü genellikle *dakikada kilogram metre (kg-m)* olarak ölçülür. Yani bir dakikada bir kilogram ağırlığı bir metre yükseğe kaldırabilen, ya da bir cismi dakikada bir kilogram kuvvete karşı 1 metre mesafeye hareket ettirebilen kasın gücü 1 kg-m/dak'dır. Yüksek düzeyde antrenmanlı bir atlette bütün kaslar birlikte çalıştığı zaman, ortaya çıkan en fazla güç yaklaşık olarak aşağıda verilmiştir:

	kg-m/dak
İlk 8 -10 saniye	7000
Sonraki 1 dakika	4000
Sonraki 30 dakika	1700

Böylece açıkça görüldüğü ki, kişi en yüksek derecedeki gücü, 10 saniyede tamamlanan 100 metre hız koşusunda olduğu gibi, kısa bir süre için gösterebilir; buna karşın uzun süreli dayanıklılık aktivitelerinde ise, kas gücü başlangıçtaki gücün ancak dörtte biri kadar olabilir.

Bu başlangıçtaki atletik performansın, onu izleyen 30 dakikadaki performansın dört katı olacağı anlamına gelmez. Çünkü kas gücünün hızlı aktivite sırasında atletik performansa dönüşmesi, yavaş fakat sürekli aktiviteye göre çok daha az *verimlidir*. Böylece, kısa süreli kas gücü kapasitesi, uzun süreli kas gücü kapasitesine, uzun süreli kapasitenin dört katı olmasına karşın; 100 metre sürat koşusundaki hız, 30'lık koşu hızından yalnızca 1,75 kat daha fazladır.

Kas performansının diğer bir ölçüsü *dayanıklılıktır*. Bu büyük ölçüde, kasın beslenmesine ve kasta egzersizden önce depo edilen glikojen miktarına bağlıdır. Karbonhidrattan zengin bir diyetle beslenen kişide kaslardaki glikojen deposu, karışık ya da yağdan zengin diyetle beslenen kişiye göre çok daha büyüktür. Bu nedenle, dayanıklılık karbonhidrattan zengin diyetle çok artar. Atletler maraton yarışları için tipik olan hızda koştukları zaman, dayanıklılıkları tümüyle tükenene kadar yarışı sürdürebildikleri süre ile ölçülür. Bu süre yaklaşık aşağıdaki gibidir:

	Dakikalar
Karbonhidrattan zengin diyet	240
Karışık diyet	120
Yağdan zengin diyet	85

Yarıştan önce kasta depo edilen glikojen miktarı bu farkları açıklamaktadır. Kasta depo edilen glikojen miktarları da yaklaşık şöyledir:

	g/kg Kas
Karbonhidrattan zengin diyet	40
Karışık diyet	20
Yağdan zengin diyet	6

Egzersizde Kasın Metabolik Sistemleri

Kasta da vücudun diğer kısımlarında yer alan temel metabolik sistemler bulunur. Bu sistemler Bölüm 67-73 arasında ayrıntılı şekilde tartışılmıştır. Ancak üç metabolik sistemin aktivitelerinin özel nicel ölçümleri fiziksel aktivitenin sınırlarını belirleme yönünden son derece önemlidir. Bu sistemler (1) *fosfokreatin-kreatin sistemi*, (2) *glikojen-laktik asit sistemi*, (3) *aerobik sistem*.

Adenozin Trifosfat. Kas kontraksiyonu için kullanılan ana enerji kaynağı, basit formülü aşağıda verilen, adenozin trifosfat (ATP)'tir:



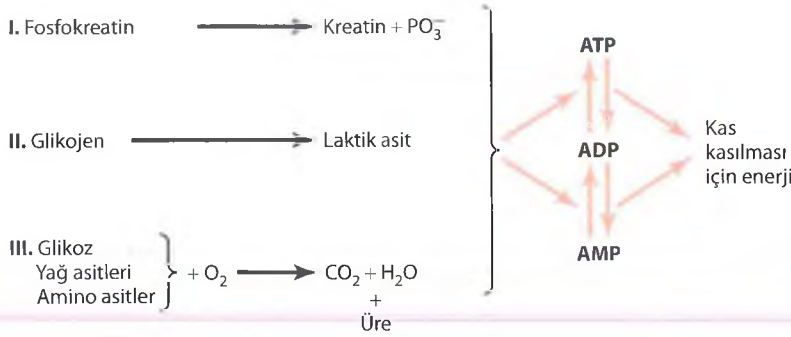
Son iki fosfat kökünü moleküle bağlayan bağlar ~ sembolü ile gösterilir ve *yüksek enerjili fosfat bağları* adını alır. Standart şartlarda bir ATP molekülünde bu bağların her birinde 7300 kalori depo edilmiştir (vücuttaki fizik şartlarda bunun daha da fazla olduğu Bölüm 67'de ayrıntılı olarak tartışılmıştır). Bu nedenle, molekülden bir fosfat kökü ayrıldığı zaman kas kontraksiyonu için gerekli 7300 kalorilik enerji serbestlenmiş olur. İkinci fosfat kökü de ayrıldığı zaman 7300 kalori daha açığa çıkar. Birinci fosfatın ayrılmasıyla ATP, *adenozin difosfat'a* (ADP), ikinci fosfatın ayrılmasıyla da *adenozin monofosfat'a* (AMP) çevrilir.

İyi antrene atletlerde bile, kaslarda, en fazla kas gücünü ancak 3 saniye sürdürebilecek kadar, belki 50 metre sürat koşusunun yarısı için yeterli ATP bulunabilir. Bu nedenle, kısa süreli atletik aktivite sırasında bile, birkaç saniye dışında ATP'nin sürekli olarak yeniden yapımı gerekir. Şekil 84-1'de bütün metabolik sistemler gösterilmiştir. Buna göre, ATP'nin ilk olarak ADP ve sonra AMP'ye yıkılması sırasında kaslara kontraksiyon için gerekli enerji serbestlenir. Şeklin sol tarafında da kas liflerinde adenozin trifosfatın sürekli yenilenmesinden sorumlu üç farklı mekanizma gösterilmiştir.

Fosfokreatin-Kreatin Sistemi

Fosfokreatin (aynı zamanda *kreatin fosfat* da denir) yüksek enerji bağı içeren başka bir kimyasal bileşiktir. Formülü şu şekildedir:





Şekil 84-1 Kas kontraksiyonu için enerji sağlayan önemli metabolik sistemler.

Bu bileşik Şekil 84-1'in gösterildiği gibi *kreatin* ve *fosfat iyonlarına* ayrışabilir ve bu sırada büyük miktarda enerji serbestlenir. Gerçekten de, fosfokreatinin yüksek enerjili fosfat bağlarında ATP'deki bağlardan daha fazla enerji vardır ki, ATP'de 7300 kalori bulunmasına karşılık fosfokreatinin her molekülünde 10,300 kalori vardır. Bu nedenle fosfokreatin ATP'nin yüksek enerjili bağlarının yenilenmesi için gerekli enerjiyi kolayca sağlayabilir. Dahası, kasların çoğunda ATP'nin iki ila dört katı kadar fosfokreatin bulunur.

Fosfokreatinden ATP'ye enerji transferinin özelliği, saniyenin küçük bir bölümü içinde gerçekleşmesidir. Bu nedenle, kas fosfokreatininde depo edilen bütün enerji, ATP'de depolanan enerji gibi, kas kasılmasında eş zamanlı olarak kullanılabilir.

Hücredeki ATP ile birlikte fosfokreatine, *fosfajen enerji sistemi* adı verilir. Her ikisi birlikte 8 -10 saniye süreli - hemen hemen 100 metre hız koşusu için yeterli olabilecek - en yüksek kas gücünü sağlayabilir. Böylece, *fosfajen sistemin enerjisi kısa süreli patlayıcı kas gücü için kullanılır*.

Glikojen -Laktik Asit Sistemi. Kasta depo edilen glikojen glikoza parçalanabilir. Bu glikoz da daha sonra enerji için kullanılabilir. *Glikoliz* adı verilen bu sürecin ilk basamağı oksijen kullanılmadan gerçekleşir, bu nedenle *anaerobik metabolizma* olarak isimlendirilir (67. Bölüme bkz.). Glikoliz sırasında her bir glikoz molekülü iki *pirüvik asit molekülüne* ayrılır ve Bölüm 67'de açıklandığı gibi, serbestlenen enerji her bir glikoz molekülü için 4 ATP molekülünün oluşumunda kullanılır. Genel olarak, pirüvik asit molekülü daha sonra kas hücrelerinin mitokondriyelerine girerek oksijenin varlığında daha birçok ATP molekülünün yapımını sağlar. Eğer glikoz metabolizmasının bu ikinci aşamasında (oksidatif aşama) oksijen yetersizse pirüvik asidin çoğu *laktik aside* çevrilerek, kas hücrelerinden interstisyel sıvıya ve kana difüzyona uğrar. Bu nedenle, gerçekte kas glikojeninin büyük bölümü laktik aside çevrilir ve bu sırada hiç oksijen tüketilmeden önemli miktarda ATP oluşur.

Glikojen-laktik asit sisteminin başka karakteristiği de, ATP moleküllerini mitokondrideki oksidatif mekanizmaya göre 2,5 kat daha hızlı oluşturmalarıdır. Bu nedenle, kasların kısa ve orta süreli kasılmaları için büyük miktarda ATP gerektiğinde, anaerobik glikoliz mekanizması hızlı bir enerji kaynağı olarak kullanılır. Bu, fosfajen sistem kadar hızlı değildir; ancak yarısı kadar hızda işler. Optimal koşullarda glikojen-laktik asit sistemi, fosfajen sistemin sağladığı 8-10 saniyeye ek olarak, 1,3-1,6 dakikalık en yüksek düzeyde bir kas aktivitesi sağlayabilir ancak kas gücü bir miktar azalır.

Aerobik Sistem. Aerobik sistem, mitokondrielerde besin maddelerinin enerji sağlamak üzere oksidasyonu demektir. Yani, Şekil 84-1'in solunda gösterildiği gibi, besinlerdeki glikoz, yağ asitleri ve amino asitler- bazı ara işlemlerden sonra-oksijenle birleşerek AMP ve ADP'nin ATP'ye çevrilmesinde tüketilecek büyük miktardaki enerjiyi serbestletirler. Bu konu Bölüm 67'de tartışılmıştır.

Aerobik enerji oluşturma mekanizması, glikojen-laktik asit ve fosfajen sistemlerle karşılaştırıldığında, dakikada ATP üretimi açısından *en yüksek güç üretim hızları* şu şekildedir:

	Mol ATP/dak
Fosfajen sistemi	4
Glikojen-laktik asit sistemi	2,5
Aerobik sistem	1

Bu sistemler dayanıklılık yönünden karşılaştırılırsa aşağıdaki göreceli değerler bulunur:

	Zaman
Fosfajen sistemi	8-10 saniye
Glikojen-laktik asit sistemi	1,3-1,6 dakika
Aerobik sistem	Sınırsız (besinler bulunduğu sürece)

Böylece, kolayca görüldüğü gibi, fosfajen sistemi ani birkaç saniyelik kas gücü gerektiğinde, aerobik sistem ise uzun atletik aktivitelerde kullanılır. Bunların arasında glikojen-laktik asit sistemi bulunur ki, özellikle 200 -800 metre koşullarında olduğu gibi orta mesafe yarışlarında fazladan güç sağlama bakımından önemlidir.

Hangi Tipteki Sporlar Hangi Enerji Sistemlerini Kullanırlar? Sportif aktivitelerde ağırlık ve süreleri göz önünde tutulursa, her aktivite için hangi sistemin kullanılabileceği yaklaşık olarak tahmin edilebilir. Bazı yaklaşık tahminler Tablo 84-1'de gösterilmiştir.

Egzersizden Sonra Kas Metabolik Sistemlerinin Eski Haline Dönüşü. Aynı şekilde, fosfokreatinden elde edilen enerji ATP'nin yeniden yapımı için kullanıldığı gibi, glikojen-laktik asitten elde edilen enerji fosfokreatin ve ATP'nin her ikisinin de yeniden sentezinde kullanılır ve dahası, aerobik sistemin oksidatif metabolizmasından elde edilen enerji, diğer bütün sistemlerin (ATP, fosfokreatin, glikojen-laktik asit) tekrar sentezinde kullanılabilir.

Tablo 84-1 Çeşitli Sportif Aktiviteler Sırasında Kullanılan Enerji Sistemleri**Hemen Tümüyle Fosfajen Sistem**

100 metre koşu
Atlama
Ağırlık kaldırma
Dalma
Futbol koşuları
Beyzbol

Fosfajen ve Glikojen-Laktik Asit Sistemleri

200 metre koşu
Basketbol
Buz hokeyi yarışları

Daha Çok Fosfajen ve Glikojen-Laktik Asit Sistemleri

400 metre koşu
100 metre yüzme
Tennis
Amerikan Futbolu

Glikojen-Laktik Asit ve Aerobik Sistemler

800 metre koşu
200 metre yüzme
1500 metre paten
Boks
2000 metre kürek yarışı
1500 metre koşu
1 mil koşu
400 metre yüzme

Aerobik Sistem

10.000 metre paten
Kır kayağı
Maraton (26,2 mil, 42,2 km)
Jogging

Laktik asit sisteminin yeniden sentezi, bütün vücut sıvılarında birikmiş olan fazla laktik asidin uzaklaştırılması anlamına gelir. Bu çok önemlidir çünkü *laktik asit ileri derecede yorgunluğa* neden olur. Oksidatif mekanizma ile yeterli miktarda enerji sağlandığı takdirde, laktik asidin uzaklaştırılması iki yolla gerçekleşir: Birincisi, laktik asidin küçük bir miktarı pirüvik aside çevrilir ve sonra bütün vücut sıvılarında oksidatif olarak metabolize edilir. İkincisi, kalan laktik asit başlıca karaciğerde olmak üzere glikoza çevrilir ve glikoz kasların glikojen depolarının yenilenmesinde kullanılır.

Egzersizden Sonra Aerobik Sistemin Eski Haline Dönmesi. Ağır bir egzersizin başlangıç aşamalarında bile, aerobik enerji deposunun bir kısmı azalır. Bu durum (1) *oksijen açığı* (2) *kaslarda glikojen depolarının boşalmasına* bağlıdır.

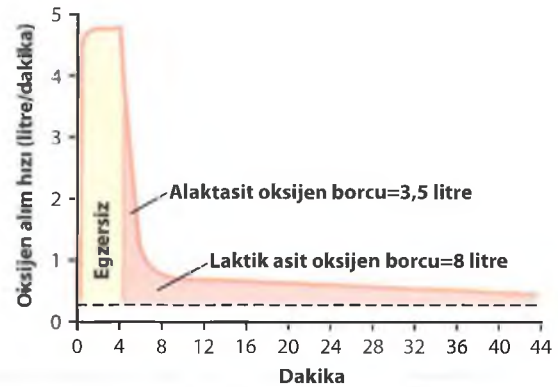
Oksijen Açığı. Normalde, inspirasyon ile yeni oksijen vücuda alınmasa bile, aerobik metabolizma için kullanılabilen 2 litreye yakın oksijen deposu bulunur. Depo edilen bu oksijen şunlardan oluşur: (1) 0,5 litre akciğerlerdeki hava, (2) 0,25 litre vücut sıvılarında erimiş olarak, (3) 1 litre kandaki hemoglobin ile birleşmiş olarak, (4) 0,3 litre oksijeni bağla-

yan ve kimyasal olarak hemoglobine benzer bir madde olan miyoglobine bağlı olarak kas liflerinde depo edilen.

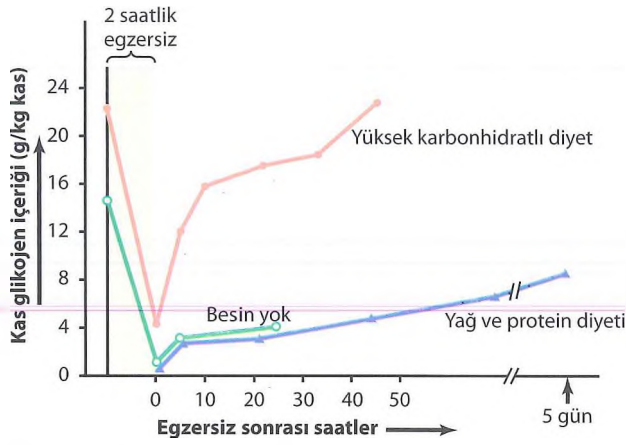
Ağır bir egzersizde, bu depo edilen oksijenin tümü bir dakika veya biraz daha fazla bir zaman içinde aerobik metabolizma için kullanılır. Daha sonra, egzersiz bitiminden sonra normal ihtiyaçtan daha fazla oksijen solunum yoluyla alınarak oksijen depoları yenilenir. İlave olarak, yaklaşık 9 litreden daha fazla oksijen, laktik asit sisteminin ve fosfajen sisteminin her ikisinin de yeniden yapımı için sarf edilir. Bütün bu fazladan vücuda "ödenmesi" gereken yaklaşık 11,5 litrelik oksijene oksijen açığı adı verilir.

Şekil 84 -2 oksijen açığı ilkesi görülmektedir. Şekilde ağır egzersiz yapan bir kişide, oksijen alımının ilk 4 dakikada 15 kattan fazla arttığı görülmektedir. Egzersiz bittikten sonra da bu değer hala normalin üzerindedir. Vücutta oksijen açığının vücuda ödenmesi sırasında oksijen kullanımı başlangıçta çok yüksektir. Daha sonraki 40 dakikalık laktik asidin uzaklaştırılması sürecinde daha düşük düzeydedir. Oksijen açığının erken fazına *alaktasit oksijen açığı* adı verilir ve bu miktar yaklaşık 3,5 litredir. Daha sonraki bölümüne *laktik asit oksijen açığı* denir ki, bu da yaklaşık 8 litredir.

Kas Glikojeninin Yenilenmesi. Kastaki glikojenin boşalmasından sonra, yenilenme basit bir olay değildir. Kas fosfajen ve glikojen-laktik asit sistemlerinin yenilenmesi için saniyeler, dakikalar ve saatler gerektiği halde; kas glikojeninin yenilenmesi günlerce sürebilir. Şekil 84-3 bu yenilenme sürecinin üç farklı koşuldaki durumu görülmektedir. İlk olarak, karbonhidrattan zengin diyetteki kişilerde; ikinci olarak yüksek yağ/yüksek protein diyetinde olanlar ve üçüncüsü besin alamayanlarda. Karbonhidrattan zengin diyetle tam yenilenmenin yaklaşık 2 gün içinde geliştiğine dikkat ediniz. Diğer yandan yüksek yağ/yüksek-protein diyeti ya da besin alamayanlarda 5 günlük uzun bir süreden sonra bile çok az bir yenilenme görülmektedir. Bu karşılaştırmadan çıkan sonuçlar: (1) Yorucu yarışlardan önce bir atletin yüksek karbonhidrat diyeti alması çok önemlidir. (2) Yarışmalardan 48 saat önce tüketici düzeyde ağır egzersiz yapılmamalıdır.



Şekil 84-2 Dört dakikalık en yüksek düzeyde egzersiz sırasında ve egzersizden yaklaşık 40 dakika sonra akciğerler yoluyla oksijen alımı. Bu şekil *oksijen açığının* ilkesini göstermektedir.



Şekil 84-3 Uzun bir egzersizden sonra kas glikojeninin yenilenmesine beslenmenin etkisi (Fox'dan alınmıştır Sports Physiology. Philadelphia: Saunders College Publishing, 1979.)

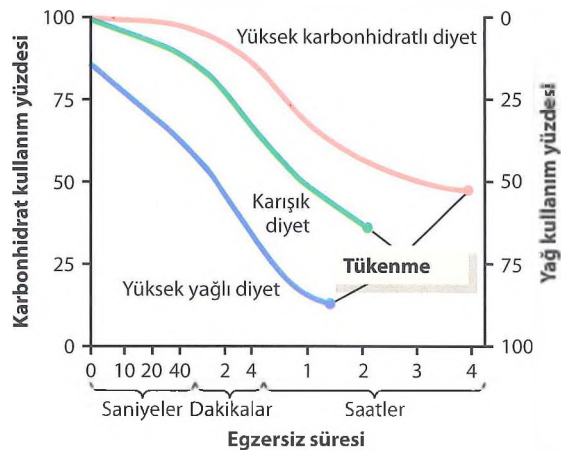
Kas Aktivitesi Sırasında Tüketilen Besin

Maddeleri

Kaslar tarafından egzersiz sırasında büyük miktarda karbonhidrat kullanılması yanı sıra, özellikle egzersizin erken dönemlerinde yağ asitleri ve asetoasetik asit şeklinde büyük ölçüde yağ (Bölüm 68'e bakınız) ve daha az ölçüde de amino asit şeklinde proteinler de kullanılır. Gerçekte, en iyi koşullarda bile, 4 -5 saatten fazla süren dayanıklılıkla ilgili atletik aktivitelerde kaslardaki glikojen depoları tamamen boşalır ve ondan sonra kas kasılmasında gerekli enerji için glikojen çok az kullanılır. Kaslar enerji için diğer kaynakları, başlıca yağları kullanır.

Şekil 84-4'de, üç farklı diyet -yüksek karbonhidrat diyeti, karışık diyet ve yüksek yağlı diyet- şeklinde karbonhidrat ve yağların uzun süreli bitkinlik yaratan bir egzersiz sırasında enerji için yaklaşık olarak kullanılma oranları görülmektedir. Egzersizin ilk birkaç saniye veya dakikalarında gerekli enerjinin çoğunun karbonhidrattan sağlandığına, bitkinlik sırasında da enerjinin karbonhidrattan değil yüzde 60 -85 oranında yağlardan sağlandığına dikkat ediniz.

Karbonhidratlardan sağlanan enerji tümüyle kasta depo edilen glikojenden sağlanmaz. Gerçekten, karaciğerde de



Şekil 84-4 Kasların enerji için kullandığı yağ ve karbonhidratın görece yüzdelere egzersiz süresi ve diyet tipinin etkileri (Kısmen Fox'daki verilere dayanarak.) Philadelphia, Saunders College Publishing, 1979.)

hemen hemen kaslardaki kadar glikojen depo edilir ve bu glikojen kana glikoz olarak serbestlenerek kaslar tarafından enerji kaynağı olmak üzere alınır. İlave olarak, maraton yarışları gibi uzun süreli atletik aktivitelerde atletlere içirilen glikoz solüsyonları gereken enerjinin yüzde 30- 40 gibi büyük bir kısmını sağlayabilir.

Bu nedenle, eğer kaslarda gerekli glikojen ve kanda da glikoz bulunuyorsa bunlar yoğun kas aktiviteleri için tercih edilen enerji kaynaklarıdır. Ancak, uzun süreli dayanıklılık aktivitelerinde ilk 3- 4 saatten sonra gerekli enerjinin yüzde 50'sinden fazlasının yağdan sağlanması beklenir.

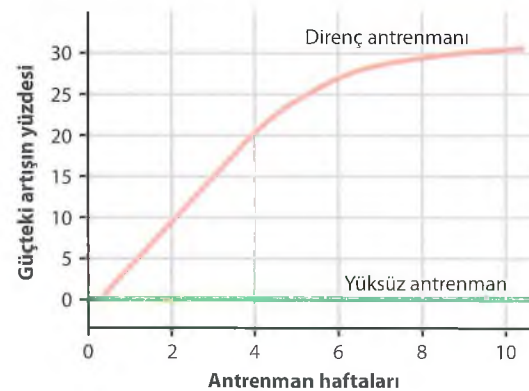
Atletik Antrenmanın Kaslara ve Kas Performansına Etkisi

En Yüksek Düzeyde Direnç Antrenmanının Önemi. Atletik antrenman sırasında kas gelişmesinin başlıca ilkelere şöyle özetlenebilir: Yük altında olmadan fonksiyon yapan kaslarda saatlerce süren egzersizlerde bile kuvvet çok az artar. Diğer taraftan, en yüksek kasılma gücünün yüzde 50'sinden daha fazla güçle kasılan kaslarda kasılmalar her gün yalnızca birkaç kere tekrarlanırsa bile kuvveti çok kısa zamanda gelişir. Bu ilkeden yararlanarak, kasları geliştirme çalışmalarında, en yüksek düzeyde yakın altı kasılma, haftada 3 gün, üç set halinde uygulanırsa; kronik kas yorgunluğu yaratmadan, kas kuvvetini optimal düzeye yükseltmek mümkün olur.

Şekil 84-5'te üsteki eğride, daha önce antrenman yapmamış genç bir kişide bu direnç eğitimi programı ile elde edilen kuvvet artışının yaklaşık yüzde değeri görülmektedir. Görüldüğü gibi, çalışmanın ilk 6-8 haftalık süresinde kas kuvveti yaklaşık yüzde 30 oranında artar ve daha sonra bir platoya erişir. Kuvvetteki bu artışa paralel olarak kas kütlesi de hemen aynı oranda artar ve buna kas hipertrofisi adı verilir.

İleri yaşlarda, hareketsiz bir yaşantıya geçildiği için kaslarda ileri derecede atrofi görülür. Böyle durumlarda kas antrenmanları kas kuvvetini sıklıkla yüzde 100'den daha fazla artırır.

Kas Hipertrofisi. İnsanlarda kasların büyüklüğünü, temelde kalıtım artı testosteronun salgılanma düzeyi saptar. Testosteron kasların erkeklerde kadınlardan daha fazla gelişmesini sağlar. Ancak, kaslar antrenmanla yüzde 30-60 kadar daha hipertrofiye olabilir. Bu hipertrofinin büyük kısmı kas



Şekil 84-5 On haftalık antrenman süresinde kas gücündeki artışta optimal dirence karşı egzersizin yaklaşık etkisi.

liflerinin sayılarının artmasından çok çaplarının artması sonucudur. Bununla birlikte, az miktarda ileri derecede genişlemiş kas liflerinin ortalarından bölünerek lif boyunca ayrıldığına ve bu şekilde yeni oluşan liflerin de lif sayısını bir miktar artırdığına inanılır.

Hipertrofiye kas liflerinin içinde meydana gelen değişikliklerin başlıcaları: (1) miyofibrillerin sayısı hipertrofi derecesiyle orantılı olarak artar; (2) mitokondri enzimleri yüzde 120'den fazla artar; (3) ATP ve fosfokreatin dahil fosfajen metabolik sistemin bileşenleri yüzde 60-80 kadar artar; (4) glikojen deposu yüzde 50 kadar artar; (5) trigliserit (yağ) deposu yüzde 75- 100 oranında çoğalır. Bütün bu değişiklikler, aerobik ve anaerobik metabolik sistemlerin her ikisini de artırdığı için, özellikle maksimum oksidasyon hızı ve oksidatif metabolik sistemin etkinliği yüzde 45 oranında yükselir.

Hızlı ve Yavaş Kasılan Kas Lifleri. İnsanlarda bütün kaslarda değişik oranlarda *hızlı ve yavaş kasılan kas lifleri* bulunur. Örneğin, gastroknemius kasında hızlı liflerin oranı daha fazladır ve bu ona atlama sırasında hızlı ve güçlü kasılma yeteneği kazandırır. Öte yandan, soleus kasında yavaş kasılan liflerin oranı daha baskın olduğu için, bacak kaslarının uzun süreli aktivitelerinde bu kas daha büyük ölçüde kullanılır.

Hızlı ve yavaş kasılan kas lifleri arasında temel farklar şöyle sıralanabilir:

1. Hızlı liflerin çapları yaklaşık iki kat daha geniştir.
2. Enerjinin fosfajen ve glikojen-laktik asit enerji sistemlerinden hızla serbestlenmesini sağlayan enzimler hızlı liflerde, yavaş kasılan liflere göre iki-üç kat daha aktiftir. Böylece hızlı liflerle sağlanan en üst düzeydeki güç, yavaş kasılan liflerin yaklaşık iki katı kadar büyük olabilir.
3. Yavaş lifler başlıca dayanıklılık ve özellikle aerobik enerji üretimine uygun bir organizasyona sahiptir. Mitokondrileri hızlı liflerden çok daha fazladır. İlave olarak, kasta oksijenle birleşebilen hemoglobine benzer bir protein olan miyoglobinin içeriği de önemli derecede fazladır. Fazla miyoglobinin, bir miyoglobinin molekülünden diğerine oksijenin kaymasını kolaylaştırarak, liflerde oksijen difüzyon hızını artırır. İlave olarak, aerobik metabolik sistem enzimleri yavaş kasılan liflerde, hızlı kasılan liflerden önemli ölçüde daha aktiftir.
4. Kapiller sayısı yavaş liflere yakın bölgelerde, hızlı liflere komşu olan bölgelere göre daha fazladır.

Özetle, hızlı kasılan lifler birkaç saniyeden bir veya birkaç dakikaya kadar çok miktarda yüksek bir güç sağlar. Buna karşın, yavaş kasılan lifler birçok dakikadan saatlere kadar uzun süre kontraksiyon gücü sağlayarak dayanıklılığın temelini oluşturur.

Atletler Arasında Hızlı-Yavaş Kas Liflerindeki Kalıtsal Farklar. Bazı kişilerde hızlı kasılan lifler yavaş kasılan liflerden daha fazla bulunurken, bazılarında da yavaş kasılan lifler daha fazladır. Bunun kişiler arasındaki atletik performans farkını belirlemedeki önemi açıktır. Atletik antrenmanların hızlı kasılan ve yavaş kasılan liflerin oranını değiştirdiği gösterilememiştir. Ancak, çoğu kez atlet belirli tipteki atletik başarıyı diğerlerinden daha ileri götürmek ister. Fakat yetenekleri hemen tamamen genetik kalıtımla belirlenmiş

durumdur ve bu da kişilerin hangi atletizm alanlarına yatkın olduklarının saptanmasında yardımcı olmaktadır. Bazı insanlar maraton, bazıları da hız koşularına ve atlamalara yatkın olarak doğarlar. Örneğin, çeşitli tip atletlerde kuadri-seps kasında hızlı ve yavaş kasılan liflerin oranları için saptanan değerler şöyledir:

	Hızlı kas lifi	Yavaş kas lifi
Maratoncular	18	82
Yüzücüler	26	74
Ortalama erkek	55	45
Halterciler	55	45
Hız koşucuları	63	37
Atlayıcılar	63	37

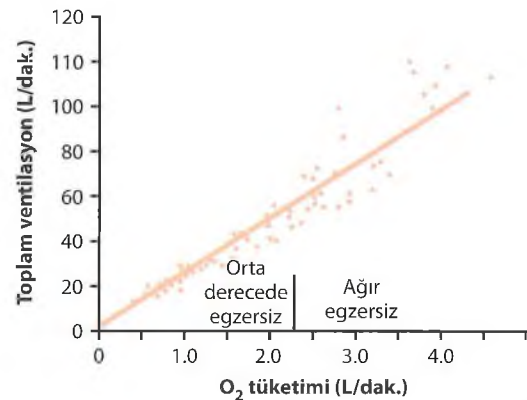
Egzersizde Solunum

Bir insanda solunum yeteneği, bir hız koşusu tipindeki atletik faaliyet için kısmen daha az önemli olduğu halde, dayanıklılık tipi atletizmde en üst düzeyde performans için kritik bir değerdir.

Egzersizde Akciğer Ventilasyonu ve Oksijen Tüketimi. Genç erişkin bir erkekte dinlenme durumunda normal oksijen tüketimi dakikada 250 ml'dir. Buna karşın, maksimum koşullarda aşağıdaki ortalama değerlere yükselir:

	ml/dak
Antrenmansız ortalama erkek	3600
Atletik antrenmanlı ortalama erkek	4000
Erkek maraton koşucuları	5100

Şekil 84-6'da çeşitli düzeylerdeki egzersizlerde *oksijen tüketimi* ile *toplam akciğer ventilasyonu* arasındaki ilişki belirtilmiştir. Açıkça görüldüğü gibi, beklenene göre, aralarında doğrusal bir ilişki vardır. İyi antrenmanlı bir atlette maksimum şiddetteki egzersiz sırasında hem oksijen tüketimi, hem de akciğer ventilasyonu dinlenme durumuna göre 20 kat artar.



Şekil 84-6 Egzersizin oksijen tüketimi ve ventilasyon hızına etkisi (Gray'dan: Pulmonary Ventilation and Its Physiological Regulation. Springfield, Ill., Charles C Thomas, 1950.)

Akciğer Ventilasyonunun Sınırları. Egzersiz sırasında solunum sistemimize ne kadar yük uygulayabiliriz? Normal genç bir erkek için bunun cevabını şu karşılaştırmaları yaparak verebiliriz:

	L/dak
En üst düzeyde egzersizde akciğer ventilasyonu	100-110
En yüksek solunum kapasitesi	150-170

Burada görüldüğü gibi, en yüksek solunum kapasitesi en üst düzeyde egzersizdeki değerden yaklaşık yüzde 50 kadar daha yüksektir. Bu doğal olarak atletler için bir güvenlik faktörü sağlar. Çünkü aşağıdaki koşullarda bu ekstra solunumun yardımı gerekli olabilir: (1) Yüksek irtifadaki egzersizde, (2) çok sıcak koşullarda yapılan egzersizde ve (3) solunum sistemi bozukluklarında.

Burada önemli bir nokta, normalde kasa maksimum aerobik metabolizma sırasında gereken oksijenin taşınmasını kısıtlayan faktörler arasında en önemlisi solunum sistemi değildir. Daha sonra göreceğimiz gibi, kalbin kanı pompalama yeteneği, daha büyük bir kısıtlayıcı faktördür.

Antrenmanın $\dot{V}_{O_2}$ Maks Üzerine Etkisi. Maksimum aerobik metabolizmada oksijen tüketim hızı için kullanılan kısaltma $\dot{V}_{O_2}$ Maks'dir. Şekil 84-7 atletik antrenmanın $\dot{V}_{O_2}$ Maks üzerine geliştirici etkisi gösterilmiştir. $\dot{V}_{O_2}$ Maks ilk olarak antrenman yapmamış bir grup insanda, antrenman programının başlangıcında ölçülmüştür, ve 7-13 haftalık bir antrenman programından sonra tekrar ölçüldüğünde $\dot{V}_{O_2}$ Maks'ın sadece yüzde 10 kadar artması şaşırtıcıdır. Daha enteresan olan, antrenmanın haftada 2 ya da 5 kez yapılmış olması, $\dot{V}_{O_2}$ Maks'da fazla bir fark yaratmamıştır. Ancak, daha önce işaret edildiği gibi, $\dot{V}_{O_2}$ Maks, maratoncularda antrenman yapmamış kişilere göre yaklaşık yüzde 45 daha yüksektir. Maratoncularda $\dot{V}_{O_2}$ Maks'ın yüksek oluşu kısmen genetiğe, kısmen de göğüs çapları geniş ve solunum kasları kuvvetli olan şahısların maratoncu olmaya karar vermesine bağlanmaktadır. Bununla birlikte, maratoncularda çok uzun süreli yıllarca yapılan antrenmanların $\dot{V}_{O_2}$ Maks'ı, Şekil 84-7'de gösterildiği gibi, kısa süreli deneylerde elde edilen yüzde 10 oranından çok daha yüksek düzeyde artırması beklenir.

Atletlerde O_2 Difüzyon Kapasitesi. Oksijen difüzyon kapasitesi oksijenin alveollerden kana difüzyon hızının göstergesidir. Bu değer, alveollerdeki ve akciğer kanındaki oksijenin parsiyel basınçları arasındaki milimetre cıva basınç farkı karşısında, dakikada difüzyona uğrayan oksijenin mililitresini gösterir. Yani eğer alveoldeki oksijenin parsiyel basıncı 91 mmHg, kandaki basınç da 90 mmHg ise solunum zarından, bir dakikada difüzyona uğrayan oksijen miktarı difüzyon kapasitesini verir. Aşağıda çeşitli difüzyon kapasiteleri değerleri görülmektedir:

	ml/dak
Atlet olmayanlarda, dinlenmede	23
Atlet olmayanlarda, maksimum egzersizde	48
Hız patencilerinde, maksimum egzersizde	64
Yüzücülerde, maksimum egzersizde	71
Kürekçilerde, maksimum egzersizde	80

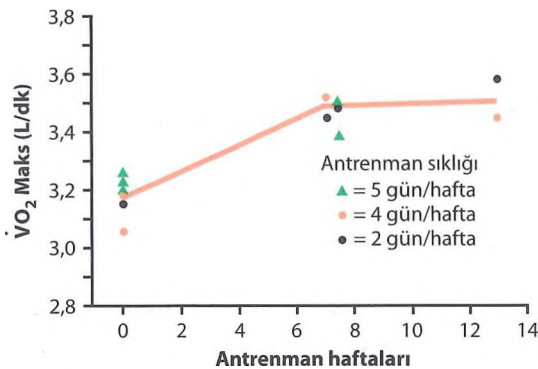
Bu sonuçların şaşırtıcı yönü, difüzyon kapasitesinin maksimum egzersiz sırasında, dinlenme durumuna oranla birkaç kat artmış olmasıdır. Bu sonuç, başlıca pulmoner kapillerlerin çoğunda, istirahat sırasında kan akımının çok yavaş, hatta durgun durumda bulunmasından kaynaklanır. Buna karşın, maksimum egzersizde akciğerlerde artan kan akımı, kapillerin maksimum düzeyde perfüzyonuna neden olarak, oksijenin pulmoner kapillerlere difüzyonu için çok daha büyük bir alan sağlar.

Bu değerlerden açıkça görüldüğü gibi, dakikada daha fazla miktarda oksijene ihtiyacı olan atletlerde, oksijen difüzyon kapasitesi de yüksektir. Acaba bu, doğal olarak difüzyon kapasitesi yüksek olanların bu tip sporları seçmesinden mi, yoksa bu çeşit bazı antrenmanların difüzyon kapasitesini artırmasından mı kaynaklanmaktadır? Bunun yanıtı bilinmemekle birlikte, antrenmanın, özellikle de dayanıklılık tipindeki antrenmanın, önemli bir rolü olduğuna inanılmaktadır.

Egzersizde Kan Gazları. Egzersizde kasların oksijen tüketimi çok arttığından, arteriyel kanda, ağır egzersiz sırasında oksijen basıncının çok azalması, venöz kanda da karbondioksit basıncının normalin çok üstünde artması beklenir. Ancak normalde bu durum oluşmaz. Bunların her ikisinin de hemen hemen normal kalması, solunum sisteminin ağır egzersizde bile kandaki gaz değerlerini yeterli düzeyde tuttuğunu gösterir.

Bu aynı zamanda çok önemli başka bir noktayı da belirtir. *Egzersiz sırasında solunum uyarıldığı halde, kan gazlarında anormallik yoktur.* Gerçekten de, Bölüm 41'de tartışıldığı gibi, egzersizde solunum başlıca sinirsel mekanizmalar ile uyarılır. Bu uyarılma kısmen, egzersiz için beyinden kaslara gönderilen sinirsel sinyallerin doğrudan solunum merkezini de uyarması sonucudur. Kısmen de, kasılan kaslardan ve hareket eden eklemlerden solunum merkezine iletilen duysal sinyallerden kaynaklanır. Solunumun bütün bu sinirsel sinyallerle uyarılması normalde, pulmoner ventilasyonla, kan solunum gazlarını -oksijen ve karbondioksit- hemen hemen normale çok yakın düzeyde tutmaya ayarlanmış gibidir.

Sigara İçmenin Egzersizdeki Pulmoner Ventilasyona Etkisi. Sigara içmenin atletlerin "soluğunu" kestiğinden söz edilir ki bu, birçok yönlerden doğru bir görüştür. Öncelikle, nikotin akciğerlerdeki terminal bronşiyollerin daralmasına yol açarak, akciğerlere girip çıkan hava akımına karşı direnci artırır. İkinci olarak, dumanın iritan etkileri bronş ağında sıvı sekresyonuna ve epitel örtüsünün şişmesine yol



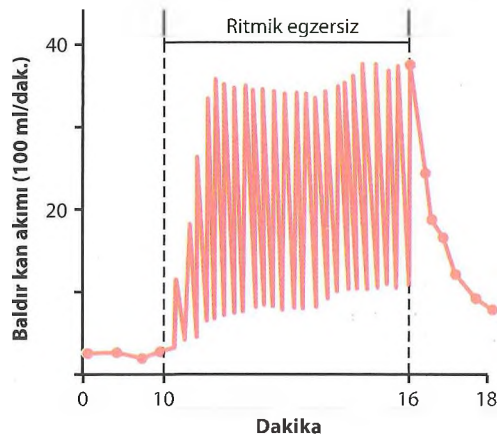
Şekil 84-7 7-13 haftalık bir atletik antrenman döneminde sonra $\dot{V}_{O_2}$ maks değerindeki artış. (Fox: Sports Physiology. Philadelphia, Saunders Collage Publishing, 1979'dan yeniden çizilmiştir)

açar. Üçüncü olarak, nikotin, epitel hücrelerinin yüzeyinde sürekli hareketleri ile fazla sıvıları ve yabancı parçacıkları solunum yolundan uzaklaştıran silyaları paralyze eder. Sonuç olarak, solunum yollarında biriken parçacıklar solunum gücünü daha da artırır. Bütün bu faktörlerin bir araya gelmesinin, az sigara içenlerde bile maksimum egzersiz sırasında solunumu güçleştirerek performansı azaltacağı açıktır.

Kronik sigara içmenin etkileri daha da ağırdır. Kronik sigara içenlerde amfizem gelişmeyen çok az kişi vardır. Bu hastalıkta; (1) kronik bronşit, (2) birçok terminal broşiyolde tıkanma ve (3) birçok alveol çeperlerinin haraplanması görülür. Ağır amfizemde, solunum zarının beşte dördünün haraplanması sonucu, en hafif egzersiz bile sıkıntılı solunum yaratır. Gerçekten de, bu hastaların çoğu oda içinde soluk soluğa kalmadan yürüyecek kadar bile atletik başarı gösteremezler.

Egzersizde Kardiyovasküler Sistem

Kas Kan Akımı. Egzersiz sırasında kardiyovasküler sistemin en önemli fonksiyonu, kaslara gerekli olan oksijen ve diğer besin maddelerini sağlamaktır. Bu amaçla egzersiz sırasında kasta, kan akımı ileri derecede artar. Şekil 84-8'de aralıklı yapılan orta derecede kuvvetli kasılmalar sırasında bir kişinin baldırından kaydedilen 6 dakika süreli kan akımı kaydı görülmektedir. Kan akımındaki bu büyük artış -yaklaşık 13 kat gibi- yanında, her kas kasılması sırasında bu akımın azaldığına dikkat ediniz. Bu araştırmadan iki sonuç çıkarılabilir: (1) Kasılma olayın bizzat kendisi kasta kan akımının azalmasına neden olmaktadır. Çünkü kasılmış kas, kas içi kan damarlarına basınç yapar. Bu nedenle, kuvvetli *tonik* kas kasılmaları hızla kasta yorgunluğun gelişmesine neden olurlar. Zira sürekli kas kasılmaları sırasında oksijen ve besin maddelerinin sağlanması yetersiz olmaktadır. (2) Egzersiz sırasında kasların kan akımı belirgin şekilde artabilir. Aşağıdaki karşılaştırmalar, iyi antrenmanlı bir atlette kan akımındaki maksimum artışı göstermektedir.



Şekil 84-8 Bacağın baldır kasının güçlü, ritmik kasılmaları sırasında kas egzersizinin kan akımına etkisi. Kasılmalar sırasındaki akım, kasılma aralarındaki akımdan çok daha azdır. (Barcroft H. ve Dornhofs AC: Blood flow through human calf during rhythmic exercise. J. Physiol., 109-402, 1949'dan yeniden çizim.)

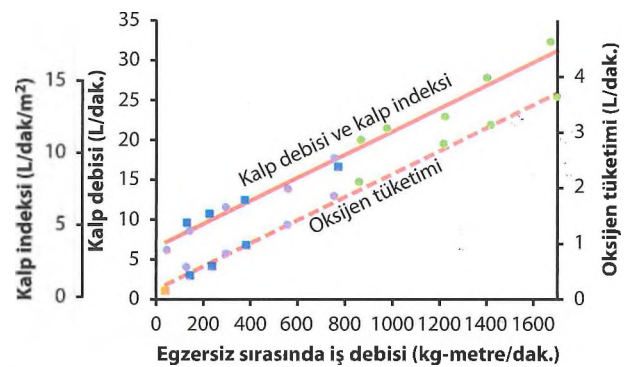
	ml/100 g Kas/dak
Dinlenme sırasında kan akımı	3,6
Maksimum egzersiz sırasında kan akımı	90

Böylece, kan akımının en ağır egzersiz sırasında maksimum 25 kat arttığı görülmektedir. Akımdaki bu artışın hemen yarısı Bölüm 21'de açıklandığı gibi, doğrudan artan kas metabolizmasının direkt etkisi ile kas içi vazodilatasyonunun sonucudur. Diğer yarısı ise, birçok faktörün sonucudur. Bunların en önemlisi, egzersiz sırasında arteriyel kan basıncında görülen, yaklaşık yüzde 30 oranındaki orta derecede artıştır. Basıncıdaki bu artış yalnız kan akımını artırmakla kalmaz, arteriyollerin çeperini gererek damar direncini daha da azaltır. Bu nedenle, kan basıncındaki yüzde 30'luk artış sonucu, kan akımı iki kat çoğalır. Böylece bu artış, metabolik vazodilatasyonla meydana gelmiş olan artışa eklenerek en az iki kat daha fazla artışa neden olur.

Egzersizde Yapılan İş, Oksijen Tüketimi ve Kalp Dakika Hacmi. Şekil 84-9'da egzersizde yapılan iş, oksijen tüketimi ve kalp dakika hacmi arasındaki ilişkiler gösterilmiştir. Bu parametrelerin birbirleri ile ilişkili olmasının şaşırtıcı bir yönü yoktur. Bu doğrusal fonksiyonlarda görüldüğü gibi, kasın yaptığı iş oksijen tüketimini artırır ve oksijen tüketimi de kas kan damarlarını genişleterek venöz dönüşü ve kalp dakika hacmini çoğaltır. Aşağıda çeşitli egzersiz düzeylerinde gözlenen tipik kalp dakika hacim değerleri gösterilmiştir:

	L/dak
Genç erkekte, dinlenme sırasında kalp dakika hacmi	5,5
Genç antrenmansız kişide, egzersiz sırasında maksimum kalp dakika hacmi	23
Erkek maratoncuda, egzersiz sırasında maksimum dakika hacmi	30

Böylece, normal antrenmansız kişide, kalp dakika hacminin dört katın biraz üstüne çıktığı, iyi antrenmanlı atlette ise altı kat yükselebildiği görülmektedir. (Ayrıca bazı maratoncularda kalp dakika hacminin 35-40 litre/dakika gibi normal dinleme değerine göre 7-8 kat kadar yükselebildiği gösterilmektedir.)



Şekil 84-9 Kalp dakika hacmi ile iş çıkışı (düz çizgi) ve oksijen kullanımı ile iş çıkışı (kesikli çizgi) arasındaki ilişkinin çeşitli egzersiz düzeylerinde incelenmesi (Guyton, Jones ve Coleman'dan: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1973.)

Antrenmanın Kalp Hipertrofisi ve Kalp Dakika Hacmine Etkisi. Yukarıdaki verilere göre, maratoncularda en yüksek kalp dakika hacminin antrenmansız kişilere göre, yaklaşık yüzde 40 daha yüksek düzeye çıkabildiği anlaşılmaktadır. Bu sonuçlar, maratoncularda kalp boşluklarının yaklaşık yüzde 40 kadar genişlemesi ve bu genişlemeye paralel olarak da kalp kütesinin yaklaşık yüzde 40 ve daha fazla artmasına bağlıdır. Böylece, atletik antrenmanlar sırasında sadece iskelet kasları değil, kalp de hipertrofiye olur. Ancak kalp boşluklarının genişlemesi ve pompalama gücünün artışı yalnız dayanıklılık tipi antrenmanlarda görülür; sprint tipi atletik antrenmanlarda görülmez.

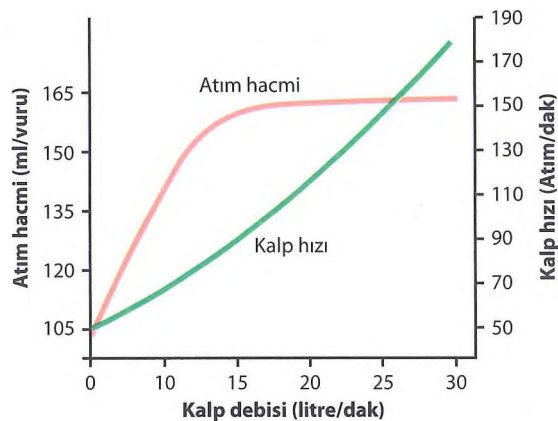
Maratoncuların kalbi normal kişilerden çok daha geniş olmasına rağmen, dinlenme sırasında kalp dakika hacmi hemen hemen normal kişilerin aynıdır. Ancak bu normal kalp dakika hacmi, yüksek atım hacmi ve düşük kalp hızına bağlıdır. Tablo 84-2'de antrenmansız bir kişi ile maratoncunun atım hacmi ve kalp hızı karşılaştırılmaktadır.

Böylece, her kalp vurumunun pompalama etkinliği iyi antrene olmuş atlette, antrenmansız kişiye göre yüzde 40-50 daha yüksektir; ancak dinlenmede kalp hızı buna uyan bir azalma gösterir.

Kalp Debisinin Artmasında Atım Hacmi ve Kalp Hızının Rolü. Şekil 84-10'da, kalp dakika hacminin dinlenme değeri olan 5,5 litre/dakika'dan, maraton koşusundaki gibi, dakikada 30 litreye çıkması sırasında; kalp atım hacmi ile kalp hızında ortaya çıkan değişikliklerin yaklaşık değerleri

Tablo 84-2 Maratoncu ile Atlet Olmayanlarda Kalp Fonksiyonunun Karşılaştırılması

	Kalp Atım Hacmi (ml)	Kalp Hızı (atım/dak)
Dinlenme		
Atlet olmayan	75	75
Maratoncu	105	50
Maksimum		
Atlet olmayan	110	195
Maratoncu	162	185



Şekil 84-10 Maratoncu bir atlette çeşitli kalp dakika hacmi düzeylerinde yaklaşık atım hacmi ve kalp hızı.

görülmektedir. Atım hacmi, 105 ml' den 162 ml' ye çıkarken, yüzde 50 artar. Kalp hızı dakikada 50'den 185'e yükselirken ise, yüzde 270 artış vardır. Bu nedenle, ağır egzersiz sırasında kalp dakika hacminin artmasında; kalp hızındaki artışın, atım hacmindeki yükselmeden çok daha büyük oranda rol oynadığı görülmektedir. Kalp dakika hacmi, en yüksek değerin yarısına ulaştığı zaman, atım hacmi kendi en yüksek değerini kazanır. Kalp dakika hacminin bundan sonraki artışı kalp hızındaki artışa bağlıdır.

Kardiyovasküler Performansla $\dot{V}_{O_2}$ Maks Arasındaki İlişki.

Maksimum egzersiz sırasında, hem kalp hızı, hem de kalp atım hacmi en yüksek düzeylerinin yüzde 95'ine kadar yükselirler. Kalp dakika hacmi; atım hacmi ile atım sayısının çarpımına eşit olduğundan, bir insanın kalp dakika hacmi en çok maksimumun yüzde 90'ına çıkarabilir. Bu pulmoner ventilasyonun en yüksek değerindeki yüzde 65'lik artışa zıt bir durumdur. Bu nedenle, kolayca görülebildiği gibi, kardiyovasküler sistem $\dot{V}_{O_2}$ Maks solunum sisteminden çok daha fazla sınırlar. Çünkü vücudun oksijen kullanımı kardiyovasküler sistemin dokulara taşıyabildiği oksijenden asla daha fazla olamaz.

Bu nedenle, kabul edilmelidir ki, erkek ve kadın maratoncuların performanslarının düzeyi kalplerinin performans yeteneği ile ilişkilidir; çünkü egzersizdeki kasa yeterli oksijen sağlamadaki en kısıtlayıcı bağlantı kalptir. Böylece maratoncudaki en yüksek kalp dakika hacminin ortalama yapıda antrenmansız bir erkeğe göre yüzde 40 daha fazla olması, belki de maratoncunun antrenman programından sağladığı tek ve en önemli fizyolojik yararı oluşturmaktadır.

Atletik Performans Üzerine Kalp Hastalığının ve Yaşın Etkisi. Kardiyovasküler sistemin, dayanıklılığa dayanan atletik aktivitede maksimum performans üzerine önemli kısıtlayıcı etkisi göz önünde tutulursa; en yüksek kalp dakika hacmini azaltacak herhangi tipteki bir kalp hastalığının toplam vücut kas gücünü de aynı ölçüde azaltacağı açıktır. Bu nedenle, konjestif kalp yetmezliği olan bir kişinin yatağa çıkması için gereken kas gücü, odada yürümesi için gereken kas gücünden çok daha azdır.

Yaş ilerledikçe maksimum kalp dakika hacmi önemli ölçüde -18 ile 80 yaş arasında yüzde 50 oranında- azalır. Aynı şekilde, maksimum solunum kapasitesinde de azalma görülür. Bu nedenlerle, kas kütesinin azalmasıyla birlikte kas gücü de çok düşer.

Egzersizde Vücut Isısı

Besinlerin ara metabolizmasında serbestlenen enerjinin hemen tümü, sonunda vücut ısısına dönüşür. Bu, kas kasılmasını sağlayan enerjiye de aşağıdaki nedenlerden dolayı uygulanabilir: Birincisi, besinlerdeki enerjinin kas kasılmasına/işine çevrilmesinde, en iyi koşullarda bile, maksimum verim ancak yüzde 20-25'dir; enerjinin geri kalanı hücre içi kimyasal reaksiyonlar sırasında ısıya dönüşür. İkincisi, kasta iş oluşturan enerjinin hemen tümü ısıya dönüşür. Çünkü bu enerjinin küçük bir bölümü (1) kas ve eklemlerin hareketine karşı visköz direnci yenme, (2) kan damarlarındaki kanın sürütmesine karşı koyma, (3) diğer benzer etkileri yenme şeklinde kasın kontraktıl enerjisini ısıya dönüştüren olaylarda kullanılır.

Şimdi vücuttaki oksijen tüketiminin, iyi antrenmanlı bir atlette 20 kat arttığı ve vücutta serbestlenen ısıнын da oksijen tüketimi ile orantılı olduğu öğrenildikten sonra, (Bölüm 72'de tartışıldığı gibi), dayanıklılık tipi atletik aktiviteler sırasında, vücudun iç dokularına çok büyük miktarda ısıнын verildiği kolayca anlaşılır. Eğer, vücut ısıнын büyük bir hızla oluşumu sırasında, hava çok sıcak ve rutubetli ise terleme mekanizması da bu ısıyı ortadan kaldıramaz ve atlette dayanılmaz bir durum, hatta ölümlle sonuçlanabilen *sıcak çarpması* görülür.

Sıcak Çarpması. Dayanıklılık tipi atletik aktiviteler sırasında, hatta normal çevre koşullarında bile çok defa vücut sıcaklığı 37 °C den 40 °C'ye çıkar. Ancak, çok sıcak ve rutubetli koşullarda ya da giyilen elbiseler fazla olduğunda, vücut sıcaklığı kolayca 41°C-42°C'ye çıkabilir. Bu düzeyde, yükselen sıcaklık doku hücrelerini özellikle beyin hücrelerini haraplayıcı bir etki gösterir. Bu durumda aşırı yorgunluk, bitkinlik, baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, ter boşalması, konfüzyon, sendeleyip düşme, kollaps ve bilinç kaybı gibi birçok semptom ortaya çıkar.

Bütün bu komplekse *sıcak çarpması* adı verilir ve hemen tedavi olunmazsa hızla ölüme götürür. Gerçekten de, kişi egzersize son verse bile, sıcaklık kendiliğinden kolayca inmez. Bunun nedenlerinden biri, çok defa sıcaklık düzenleyen mekanizmanın yüksek vücut sıcaklığında bozulmasıdır. (Bölüm 73'e bakınız). İkinci neden de, yüksek sıcaklıkta hücre içi kimyasal reaksiyonların yaklaşık iki kat hızlanarak, daha da fazla ısı serbestletmesidir.

Sıcak çarpmasının tedavisinde vücut sıcaklığı mümkün olduğu kadar hızla düşürülür. Bunun için en pratik yol bütün giysileri çıkarıp, tüm vücut yüzeyine su püskürtmek ya da süngerle silmek ve vücutta kuvvetli bir vantilatörle hava göndermektedir. Deneyler bu işlemlerin, başka işlemlere yakın hızda veya onlar kadar hızlı olarak ısıyı düşürdüğünü kanıtlamıştır. Ancak bazı hekimler, vücudu kırılmış buz parçaları bulunan buzlu suya batırmayı tercih etmektedirler.

Egzersizde Vücut Sıvıları ve Tuz

Dayanıklılık tipi atletik aktiviteler sırasında, sıcak ve rutubetli şartlar altında atletlerde 1 saatlik bir sürede 2,5-5 kg'lık bir ağırlık kaybı olduğu kaydedilmiştir. Aslında bu ağırlık kaybı, ter kaybının sonucudur. Terleme ile vücut ağırlığının sadece yüzde 3 oranında kaybedilmesi bile, performansı önemli ölçüde azaltır. Ağırlığın hızla yüzde 5-10 oranında kaybı, kas krampları, bulantı ve öteki etkilerle çoğu kez ciddi boyutlara ulaşabilir. Bunun için kaybedilen sıvıyı yerine koymak şarttır.

Tuz ve Potasyumun Yerine Konulması. Ter büyük miktarda tuz içeriğinden, eskiden beri atletlerin sıcak ve rutubetli günlerde, egzersiz yaparken tuz (sodyum klorür) tabletleri alması tavsiye edilir. Ne yazık ki, tuz tabletlerinin aşırı miktarda alınması yarar yerine zarar getirir. Ayrıca atletler, birinci günden başlayarak 1-2 hafta, git-kiçe artan ısılarda maksimum olmayan atletik aktivitelerle

sıcağa aklimatize olurlar. Bu sırada ter bezlerinin de sıcağa aklimatizasyonu ile terle kaybedilen tuz miktarı, aklimatizasyondan önceki değere göre azalır. Ter bezlerinin aklimatizasyonu, başlıca böbreküstü korteksinden aldosteron salgısının artmasına bağlıdır. Aldosteron doğrudan ter bezlerine etki ile terden, ter bezlerinin tübüllerinden deri yüzeyine daha salgılanmadan, sodyum klorür reabsorpsiyonunu artırır. Atlet bir kere aklimatize olduktan sonra, atletik aktiviteler sırasında nadiren tuz vermek gerekir.

Buna karşın, askeri birliklerde yapılan deneyler, çölde ağır egzersiz sırasında diğer bir elektrolit probleminin –potasyum kaybı sorunu- ortaya çıktığını göstermiştir. Bu kısmen sıcağa aklimatizasyon sırasında aldosteron salgısının artmasına bağlıdır. Bu sırada idrarla olduğu gibi terle de potasyum kaybı olmaktadır. Bu son bulguların ışığında, atletlere içine orantılı olarak sodyum ve potasyum katılan meyve suları şeklinde sıvılar verilmeye başlanmıştır.

İlaçlar ve Atletler

Bu bölümü tamamlamadan önce bazı ilaçların atletler üzerindeki etkilerini sıralayalım.

İlk olarak, *kafein* atletik performansı artırabilir. Bir maratonda yapılan deneyde, önceden bir ile üç fincan kahvedeki kadar kafein verildiği zaman, koşu süresinin yüzde 7 kadar geliştiği bulunmuştur. Ancak, diğer bazı çalışmalarda herhangi bir avantaj belirlenmemiştir. Bu nedenle, bu sonuç şüphelidir.

İkinci olarak, *erkek cinsiyet hormonları (androjenler)* veya diğer anabolik steroidlerin kullanılmasının, bazı koşullarda, özellikle kadınlarda ve hatta erkeklerde, kas kuvvetini çoğaltarak, atletik performansı yükselttiği görülmüştür. Buna karşın, anabolik steroidler kardiyovasküler hastalık riskini ileri derecede artırır ve sıklıkla hipertansiyona, yüksek dansiteli lipoproteinlerde azalmaya ve düşük dansiteli lipoproteinlerde ise artışa yol açarlar. Bütün bunlar felç ve kalp ataklarını artırır.

Erkek cinsiyet hormon preparatlarının hepsi, erkekte, testis fonksiyonunu bozarak, hem sperm oluşumunu hem de doğal testosteron salgısını azaltırlar. Bunların etkileri aylarca sürebilir, belki de kalıcı olabilir. Kadında ise, daha da korkunç etkiler görülür, çünkü kadın vücudu, normal olarak erkek cinsiyet hormonuna adapte olmamıştır. Yüzde kullanma, sesin kalınlaşması, sert bir deri ve menstürasyonun kesilmesi görülür.

Amfetamin ve *kokain* gibi diğer ilaçların da atletik performansları artırdıkları bildirilmiştir. Ancak bunların fazla kullanılmaları aynı şekilde performansı bozar. Ayrıca, deneylerde bu ilaçların psikişik uyarıcı olmaları dışında, performansa etkili oldukları gösterilememiştir. Bazı atletlerde atletik aktivite sırasında sempatik sinir sisteminden serbestlenen epinefrin ve norepinefrin ile bu ilaçların etkileşmesi sonucu öldükleri de bilinmektedir. Bu koşullarda ölüm nedenlerinden biri, kalpte aşırı uyarılmaya bağlı olarak gelişen ve saniyeler içinde ölüme yol açan ventriküler fibrilasyondur.

Bedensel Zindelik Yaşamı Uzatır

Vücut ağırlığı kontrolü ve bilinçli bir egzersiz programı uygulayarak uygun vücut zindeliğini koruyan insanların ilave olarak uzun bir yaşam sürdüklerini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Özellikle 50-70 yaşları arasındaki insanlar üzerindeki araştırmalar en zinde olanlarda en az zinde olanlara kıyasla mortalitenin üç defa daha az olduğunu göstermiştir.

Vücut zindeliği neden yaşamı uzatıyor? Bunun çok önemli sebeplerinden bazıları aşağıda belirtilmiştir.

Vücut zindeliği ve vücut ağırlığının kontrolü kalp-damar hastalıkları riskini büyük oranda azaltır. Bu durum, (1) kan basıncının düşük düzeyde korunmasına ve (2) kan kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein düzeylerinin düşürülmesine ve yüksek dansiteli lipoprotein düzeyinin artırılmasına bağlıdır. Daha önce belirtildiği gibi, bu değişikliklerin hepsinin birlikte çalışması kalp ataklarının, inmelerin ve böbrek hastalıklarının sayısını azaltır.

Atletik olarak zinde insan (kadın veya erkek) hastalandığı zaman yararlanacağı vücut yedeğine sahiptir. Örnek olarak, 80 yaşında zinde olmayan bir insanın kullanabileceği en yüksek oksijen değeri 1 litre/dakika'dan daha fazla değildir. Bu şu anlama gelmektedir: *Solunum rezervi üç ila dört katından daha fazla değildir.* Buna karşın, atletik olarak zinde yaşlı bir kişi iki kat daha fazla rezerv sahiptir. Bu kullanılabilir rezerv, pnömoni hastalığının geliştiği yaşlılarda yaşamın korunmasında özellikle önemlidir. İlave olarak, yaşlılarda gerektiğinde kalp dakika hacmini artırma yeteneğinin (kardiyak rezerv) atletik olarak zinde kişilerde, olmayanlara göre yüzde 50 daha fazla olması onları avantajlı kılar.

Egzersiz ve tüm vücut zindeliği aynı şekilde, insülin direnci ve tip II diyabet gibi obezite ile ilgili olan kronik metabolik hastalıkların riskini de azaltır. Orta derecede düzenli egzersizin, anlamlı bir kilo kaybı olmasa bile, insülin direncini iyileştirdiği ve tip II diyabetli hastalarda tedavide insülin ihtiyacını azalttığı hatta bazı vakalarda insülin tedavisine gerek kalmadığı gösterilmiştir.

Zinde bir vücut, aynı zamanda, meme, prostat ve kolon kanseri gibi bazı kanserlerin riskini azaltır. Buna karşın, hay-

van ve insan çalışmalarında; düzenli egzersizin pek çok kronik hastalık riskini hangi mekanizmalarla azalttığı tam olarak anlaşılmış değildir; fakat en azından, kilo kaybı ve adipoz doku azalmasının etkisi bilinmektedir.

Kaynaklar

- Allen DG, Lamb GD, Westerblad H: Skeletal muscle fatigue: cellular mechanisms, *Physiol Rev* 88:287, 2008.
- Blair SN, LaMonte MJ, Nichaman MZ: The evolution of physical activity recommendations. How much is enough, *Am J Clin Nutr* 79:913S, 2004.
- Cairns SP, Lindinger MI: Do multiple ionic interactions contribute to skeletal muscle fatigue? *J Physiol* 586:4039, 2008.
- Favier FB, Benoit H, Freysenet D: Cellular and molecular events controlling skeletal muscle mass in response to altered use, *Pflugers Arch* 456:587, 2008.
- Fitts RH: The cross-bridge cycle and skeletal muscle fatigue, *J Appl Physiol* 104:551, 2008.
- Glass JD: Signalling pathways that mediate skeletal muscle hypertrophy and atrophy, *Nat Cell Biol* 5:87, 2003.
- González-Alonso J, Crandall CG, Johnson JM: The cardiovascular challenge of exercising in the heat, *J Physiol* 586:45, 2008.
- Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: *Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation*, ed 2, Philadelphia, 1973, WB Saunders Co.
- Levine BD: $\dot{V}_{O_2}$ Max: what do we know, and what do we still need to know?, *J Physiol* 586:25, 2008.
- Powers SK, Jackson MJ: Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production, *Physiol Rev* 88:1243, 2008.
- Rennie MJ, Wackerhage H, Spangenburg EE, et al: Control of the size of the human muscle mass, *Annu Rev Physiol* 66:799, 2004.
- Romer LM, Polkey MI: Exercise-induced respiratory muscle fatigue: implications for performance, *J Appl Physiol* 104:879, 2008.
- Sandri M: Signaling in muscle atrophy and hypertrophy, *Physiology (Bethesda)* 23:160, 2008.
- Schiaffino S, Sandri M, Murgia M: Activity-dependent signaling pathways controlling muscle diversity and plasticity, *Physiology (Bethesda)* 22:269, 2007.
- Seals DR, Desouza CA, Donato AJ, et al: Habitual exercise and arterial aging, *J Appl Physiol* 105:1323, 2008.
- Sjöqvist F, Garle M, Rane A: Use of doping agents, particularly anabolic steroids, in sports and society, *Lancet* 371:1872, 2008.
- Tschakovsky ME, Hughson RL: Interaction of factors determining oxygen uptake at the onset of exercise, *J Appl Physiol* 86:1101, 1999.

İndeks

Note: Sayfa numaralarını takiben görülen ş simgesi resimleri, k simgesi kutucukları, t simgesi tabloları göstermektedir.

- A bantları, iskelet kasının, 71, 72ş
A lifleri, 533-564, 563ş
A[alfa] motor lifler, 656, 659
A[delta] hızlı ağrı lifleri, 656, 659
A[delta] soğuk lifleri, 592
A[gamma] motor lifler, 656, 659
A Vitamini, 853
karaciğerde depolanmış, 840, 852
retinada, 611, 611ş, 612
Abdominal kaslar
doğumda, 1013
ekspirasyonda, 465, 466ş
spazmı, peritonitte, 665
Abdominal kompresyon refleksi, 209
Absans sendromu, 726
ACE (Anjiyotensin dönüştürücü enzim)
inhibitörleri
advers etkileri, 320-321
antihipertansif etkileri, 374
Acı tat, 645-646, 646ş, 647
ACTH. Bkz. Adrenokortikotropik hormon
(ACTH; kortikotropin).
Açık duktus arteriyosus 269-271, 270ş, 1023
nabızla ilişkili aort basıncı 169, 169ş
üfürümü 267ş, 270
Açlığın aminostatik teorisi ve beslenme, 849
Açlık kan şekeri, 952
Açlık kasılmaları, 766
Açlık ve beslenmenin lipostatik kuramı 849
Açlık, 845. Bkz. İştah.
hipotalamus, 716
Açlık, 852, 852ş. Ayrıca bkz. Beslenme
yetersizliği, ve metabolik hız
büyüme hormonu salgılanması, 901
kanda yağ asitleri, 821
karaciğerde trigliseritler, 822
ketoz, 823
protein yıkımı, 835
Adaptasyon
duysal reseptörlerin, 562-563, 562ş
olfaktör duyular, 650
tat, 648
Adaptif bağışıklık. Bkz. Kazanılmış bağışıklık.
Adaptif kontrol sistemleri, 9
Addison hastalığı, 934-935
hacim kaybı, 375
hiperpotasemi, 361, 365
hiponatremi, 294-295, 360
tuz iştahı, 360
Addison krizi, 935
Adenil siklaz. Bkz. Siklik adenozin monofosfat
(cAMP)
ACTH, 932
adrenerjik veya kolinerjik reseptörler, 733
antidiüretik hormon, 905
bellek, 707-708
büyüme hormonu salgılanması, 902
düz kasta, 97
glukagon, 948
hormon aktivitesi, 889-890, 889b, 890ş
hormon reseptörleri, 888
olfaktör silyumda, 649- 649ş
tiroid hormon salgılanması, 914
Adenin, 27, 28, 28ş, 30, 31t
Adenohipofiz. Bkz. Hipofiz bezi, anterior
Adenozin difosfat (ADP)
ATP'ye dönüşüm, 809-810
mitokondride, 814ş, 815
glikolizin kontrolü, 815
metabolik hız, 862
oksijen kullanımı, 500, 501, 501ş
trombosit agregasyonu, 452
Adenozin monofosfat (AMP), 809-810. Bkz.
Siklik adenozin monofosfat (cAMP).
Adenozin trifosfat (ATP), 21-23
aktif taşımada, 52-53
böbrek tübüllerinde, 324-325, 325ş, 326, 326ş
kalsiyum pompası ile, 54
sodyum-potasyum pompası ile, 53, 53ş
cAMP'ye dönüşümü, 889
düz kasta, 93, 94
enerji kaynağı olarak, 809-810, 809ş, 859-861
flagella hareketi, 975
fosfokreatin, 1033, 1033ş
gastrointestinal salgılar, 774
glikojen-laktik asit sistemi, 1033, 1033ş
glikolizin kontrolü, 815
iskelet kasında, 73, 74, 75, 76, 78-79
sporcuların, 1032-1034, 1033ş, 1033t
kalp kasında, 248
kimyasal yapısı, 809, 810ş
kullanımları, 22-23, 22ş
mitokondride sentezi, 16, 22, 22ş
mol başına açığa çıkan enerji, 809-810
olfaktör silyumda, 649, 649ş
postgangliyonik sinir uçlarında, 732
protein sentezinde, 34, 34ş
RNA sentezinde, 30
silyer hareket, 25
sinir lifi iyon farkları, 65
vazodilatör olarak, iskelet kasında, 243-244
yağ asiti oksidasyonundan, 823
yapımı, 812
asetil KoA, 812-813
glikoliz, 812, 812ş
oksidatif fosforilasyon, 814-815, 814ş
özeti, 815
sitrik asit döngüsü, 813-814, 813ş
yapısı, 21
yüksek enerjili bağlar, 21, 809, 859
Adenozin
geri dönüşümsüz şok, 278-279
kan akımı kontrolü, 192-193
bağırsak duvarında, 761
iskelet kasında, 243-244
kalp kasında, 247
koroner iskemi, 248
Adezyon molekülleri
inflamasyonda, 428, 429ş
T hücre aktivasyonunda, 440, 440ş
ADH. Bkz. Antidiüretik hormon (ADH;
vazopressin).
Adımlama hareketleri, 664
Adipokinler, 881
Adipositler (yağ hücreleri), 12, 821
obezite, 850
sitokin hormonları, 881
yetersizliği, 822
Adipoz doku, 821
besin alımı ve geribildirim, 849
lipaz, 821, 826
trigliserit depolanması, 824, 825
trigliserit sentezi, 824, 825
yağ asiti depolanması, 825
yağ asiti difüzyonu, 820- 820ş
yağ asiti mobilizasyonu, 823, 825
Adipozogenital sendrom, 985, 985ş
ADP. Bkz. Adenozin difosfat (ADP).
Adrenal bezler
adenomu, 935
anatomisi, 921, 921ş
Adrenal diyabet, 928
Adrenal korteks. Bkz. Adrenokortikal
hormonlar.
anatomi, 921, 921ş
fetal, 1008
kolesterol kullanımı, 827
neonatal hipofonksiyonu, 1026
Adrenal medulla. Bkz. Epinefrin; Norepinefrin.
anatomi, 921, 921ş
egzersizde ve yağ kullanımında, 825
hipovolemik şok, 275
işlevi, 736
bazal salgılanması, 737
etki süresi, 732, 736
reseptörleri, 733
sempatik sinir lifleri, 730
sempatik vazokonstriktör sistem, 204
Adrenal yetmezlik. Bkz. Addison hastalığı.
Adrenerjik ilaçlar, 739-740
Adrenerjik lifler, 731-732
Adrenerjik reseptörler, 733, 733ş. Bkz. Alfa
adrenerjik reseptörler; Beta adrenerjik
reseptörler.
Adrenogenital sendrom, 936, 936ş
Adrenokortikal hormonlar, 921-937. Bkz.
Androjenler, adrenal; Glukokortikoidler;
Mineralokortikoidler.

Adrenokortikal hormonlar (*devamı*)
 atılması, 924
 bozuklukları, 934-936, 935ş, 936ş
 gebelikte, 1009
 metabolizması, karaciğerde, 924
 özellikleri, 922-923, 924ş
 plazma proteinlerine bağlanması, 923-924
 sentezi ve salgılanması, 921-924, 921ş,
 923ş, 924t
 sınıflandırılması, 921
 Adrenokortikotropik hormon (ACTH;
 kortikotropin), 896, 896t
 adrenokortikal hormon sentezi, 922
 aldosteron salgılanması, 927, 928
 eksikliği, 934
 fazlalığı, 935, 936
 gebelikte, 1009
 glukoneojenez, 817
 hipotalamus tarafından kontrolü, 931-932
 ketojenik etkisi, 825
 kimyası, 931
 kortizol salgılanması, 931-934, 932ş
 sentezi ve salgılanması, 933-934
 tiroid hormonları, 913-914
 Aerobik enerji, 860. Bkz Oksidatif
 metabolizma.
 egzersiz için, 1033, 1033ş, 1033t, 1034b
 Afazi, 703-704
 Aferent arteriyol(ler), renal, 304-305, 305ş,
 307ş, 311ş
 fizyolojik kontrolü, 317-318, 319
 geri emilim hızı, 336
 glomerül filtrasyon hızı, 315, 316, 316ş
 miyojenik mekanizma, 321
 tübülöglomerül geribildirim, 320, 320ş
 Afinité sabiti, 438
 Aglutinasyon
 antikorlar ile, 438
 eritrositlerin, 446
 kan gruplandırılmasında, 447-447ş
 kompleman sistemi ile, 439
 Aglutininler, 446, 446ş, 446t
 anti-Rhi 447
 kan gruplandırılmasında, 447, 447t
 Aglutinojenler, 445, 446t, 447
 Agonist ve antagonist kaslar, 81
 sinirsel devreler, 566
 Aguti-iliskili protein, 846, 847, 847ş, 849
 Ağrılık, vücut. Ayrıca bkz. Obezite
 hipertansiyon ve, 225
 tiroid hormonları ve, 912
 Ağrılıksızlık, 533-534
 Ağrı duyusu 571
 anterolateral sistem ve 573
 lokalizasyonu 577
 Ağrı lifleri 564
 uzaysal birikme 564, 564ş
 yavaş ve hızlı 584-585
 Ağrı refleksi 662
 Ağrı reseptörleri 559, 560b, 583
 adapte olmayan doğaları 583-584
 termal uyarılmaları 592, 592ş
 üzerine etkili uyarı tipleri 583
 Ağrı
 ağrılı tik 590
 başağrısı 590-592
 beyin sapı uyarıcı alanı ve 711
 beyin ve omuriliğin analjezi sistemi ve
 586-588, 587ş
 doğum 1013
 doku hasarı ve 583, 584
 hızlıya karşı yavaş 583
 iletilsinde ikili yol 584-586, 585ş
 cerrahi olarak kesilmesi 586
 koroner arter hastalığına 252. Ayrıca bkz
 Anjina pectoris
 koruyucu işlevi 583

pariyetal 589-590, 589ş
 taktit sinyallerle baskılanması 587-588
 tedavi için elektriksel uyarılması 588
 viseral 588-590, 589ş
 yansıyan 588, 588ş
 başağrısı olarak 591
 viseral organlardan 588, 589, 589ş
 AIDS. Bkz Edinsel immün yetmezlik
 sendromu (AIDS).
 Ailesel hiperkolesterolemi, 828-829
 Akalazya, 765, 799
 Akciğerler Ayrıca Pulmoner başlığına da bkz.
 birleşmesi 518
 büzülme basıncı 467
 dolaşımı, bkz: pulmoner dolaşım
 elastik güçleri 465, 467
 yüzey gerilim ve 467-468
 iş ve 468
 içinde kan hacmi 157, 478-479
 içinde makrofajlar 427
 kan deposu olarak 175, 478
 kompiyansı 467, 467ş
 hipoksi ve 520
 göğüs kafesi ve 468
 masif kollapsı 519, 519ş
 şoka bağlı zedelenmesi 277-278
 yenidoğanda genişlemesi 1021, 1021ş
 Akım, laminar akım 161
 Akım ölçer, 160-161, 160ş, 161ş
 elektromanyetik, kalp debisi ölçümü için,
 240, 240ş
 Akinezi, 693
 Aklimatizasyon, sıcakta, 877
 terleme, 871, 877
 Aklimatizasyon, soğukta, kimyasal
 termojenez, 873
 Aklimatizasyon, yükseklikte, 510
 alveol PO₂'si 527, 528-530
 iş kapasitesi, 530, 530t
 Aklorhidri, 778, 800
 Aköz humor, 505, 606ş
 çıkışı, 607, 607ş
 yapımı, 606, 606ş
 Aköz venler, 607, 607ş
 Akromegali, 903-904, 903ş
 diyabetes mellitus, 952
 Akrozom reaksiyonu, 977
 Akrozom, 975, 975ş, 977
 Aks sapması, 135-137, 135ş, 136ş, 137ş
 Aksırma refleksi, 473, 512
 Aksiyon potansiyeli. Bkz. Zar potansiyelleri
 düz kas, 95-96, 95ş
 gastrointestinal, 754-755, 754ş
 mesanenin, 306-308
 midenin, 766
 yavaş dalga, 95ş, 96
 iskelet kası, 74, 83, 87, 88, 88ş, 89ş
 son plak potansiyeli, 84, 85, 85ş
 kalpte, 102-104, 102ş
 atriyumda, 117
 kasılma süresi, 104
 elektrokardiyogram, 122, 122ş
 uyarılma-kasılma eşleşmesi, 103, 104
 plato, 66, 66ş
 uzamış ventriküler, 147, 148ş
 Purkinje liflerinde, 102ş, 103, 117
 sinüs düğümünde, 115-116, 116ş, v 117
 spontan ritmiste, 66-67, 66k
 ventriküler, 102, 102ş, 122, 122ş
 kalsiyum iyonları, 64
 gastrointestinal düz kasta, 654-755
 nöronal
 aksonda oluşumu, 553-554
 beyin sapı retiküler alanı, 711, 684, 685
 birikme, 556ş, 555
 değeri, 555, 556-557, 556ş
 kolaylaştırma, 798

postgangliyonik, 732
 retina gangliyon hücrelerinin, 617, 619
 terminalde, 547-548
 osiloskop ile kaydı, 69, 69ş
 plato
 düz kasta, 95ş, 96
 kalp kasında, 66, 66ş
 reseptör potansiyelleri, 651-, 562, 561ş
 sinir, 60-63, 61ş
 anyonlar, 64
 enerji tüketimi, 65, 66ş, 68
 eşik değeri, 64-65, 68-69, 68ş
 evreleri, 61
 hızı, 68
 ilerlemesi, 64-65, 65ş
 olfaktör, 649, 650
 özeti, 63, 63ş
 pozitif geribildirim olarak, 8-9, 64
 refrakter dönem, 69
 uyarılması, 68-69, 68ş
 Akson, 543, 544ş, 547, 547ş
 Akson akımı, 552
 Aksonem, 25, 975
 Aktif hiperemi, 194
 Aktif taşıma, 14, 18, 52-56
 aminositlerin, 832-833
 ATP'den enerji, 859
 böbrek tübüllerinde geri emilim, 324-328,
 325ş, 326ş, 327ş
 primer, 52-54, 53ş
 sekonder, 52-53, 54-55, 55ş. Bkz. Birlikte
 taşıma.
 tiroid hormonları, 648
 tükürük kanallarında, 775
 Aktin
 ameboid hareket, 23
 bağırsak mikrovilluslarında, 794
 düz kasın, 92, 92ş, 93-94
 fagositozda, 19
 hücre zarı destesinde, 16
 iskelet kasının
 kasılma mekanizması, 74, 74ş, 75-76,
 75ş, 76ş
 hipertrofi, 81
 kas gerimi, 77, 77ş
 yapısal özellikleri, 71, 72ş, 73ş, 74ş, 75,
 75ş
 kalp kasında, 101, 103
 Frank-Starling mekanizması, 110
 ventrikül hacmi, 108
 mitozda, 39
 trombositlerin, 451, 454
 Akuaporinler, 47, 905
 akuaporin-2, antidiüretik hormon, 339,
 339ş
 Akupunktur, 588
 Akut eşik altı potansiyeller, 68, 68ş
 Akut lokal potansiyeller, 68, 69
 Akut tübüler nekroz, 400-401
 Alaktasit oksijen borcu, 1034, 1034ş
 Alarm reaksiyonu
 arter basıncı yükselmesinde, 205
 sempatik sinir sistemi, 738-739
 Albumin, 833. Bkz Plazma proteinleri
 bilirubin taşınması, 840, 842
 kortizol, 923
 plazma hacmi ölçümü için, 290
 plazma kolloid ozmotik basıncı, 184, 184t,
 833
 tiroid hormonları, 909-910
 yağ asiti taşınması, 313-314, 313t
 Aldosteron antagonistleri, 332, 333ş, 398t,
 399
 Aldosteron kaçışı, 925
 Aldosteron, 924-928
 anjiyotensin II, 221-222, 227ş, 228
 bağırsakta sodyum emilimi, 795ü 797, 926

- böbrekteki etkileri, 925-926, 925ş
dolaşımdaki etkileri, 925-926, 925ş
etki mekanizması, 891, 926-927, 926ş
fazlalığı, 925-926, 925ş
alkaloz, 390
hipernatremi, 296
hipertansiyon, 407
metabolik alkaloz, 393
gebelik, 1009
hücre dışı sıvı ozmolaritesi, 359-360
hücre dışı sıvıda sodyum, 359-360, 359ş
kalp yetersizliğinde, 260
kimyasal formülü, 922, 923ş
konsantrasyonu, kanda, 924
kortizol, 924-925
obezite, 225
özellikleri, 922, 924t
plazma proteinlerine bağlanması, 923
potasyum homeostazi, 361
böbrekten atılması, 337-338, 364-366, 364ş, 365ş, 366ş, 925
salgılanmasının düzenlenmesi, 927-928, 927ş
sentezi, 921-922, 923ş
sodyum geri emilimi, 328, 337-338, 375, 925
ter bezleri, 926
terleme, aklimatizasyon, 871, 877
tübüllerde geri emilimi, 328, 327-338, 338t
tükürük bezleri, 926
yetersizliği, 924, 934
Aldosteronizm, primer, 939
alkaloz, 390
hipertansiyon, 219-220
hipopotasemi, 361, 365
Alerji, 443-444
yeni doğanda, 1026
Alerjik reaksiyonlar
astumda, 520
eozinofiller, 430
kortizol, 931
mast hücreleri ve bazofiller, 431
Alfa adrenenjik reseptörler, 733, 733t
bloke eden ilaçlar, 740
damar düz kasında, norepinefrin, 204
etkili ilaçlar, 739
koroner damarlarda, 248
[alfa]-Amilaz(lar)
pankreatik, 781, 790
tükürükte, Bkz Alzheimer hastalığı
Alfa dalgaları, 723ş, 724-725, 724ş, 725ş
[alfa]-Dekstrinaz, 790
9[alfa]-Florokortizol, 922, 924ş
[alfa]-Gliserofosfat, 820, 824, 824ş, 825
17[alfa]-Hidroksiprogesteron, 992
Alfa-Ketoglutarik asit 834
Alkalen fosfat, hiperparatiroidizmde, 968
Alkali, tanımı, 379
Alkaloz. Bkz Asit-baz bozuklukları.
aldosteron fazlalığında, 390
bikarbonat atılması, 385, 390
böbrekte düzeltilmesi, 391-392
kalsiyum
geri emilimi, 369
proteine bağlı, 367
metabolik, 391t, 392
aldosteron fazlalığı ile, 926
bikarbonat atılması, 387
hidrojen iyon salgılanması, 390
klinik nedenleri, 393
kusma nedeniyle, 393, 804
potasyum homeostazi, 362
tanımı, 382
tanısı, 394
nöronal uyarlabilirlik, 557
özellikleri, 391t
solunumsal, 391ş, 392
hidrojen iyon salgılanması, 390
klinik nedenleri, 392
tanısı, 394
yüksek irtifada, 529
tanımı, 379, 380
tedavisi, 393
Alkol
gastrit, 799
midede emilimi, 793
pankreatit, 801
peptik ülser, 801
siroz, 8838
Allogreftler, 449
Alveol basıncı, 466-467, 466ş
Alveol kanalları, 489, 489ş
Alveol makrofajları, 427, 428, 474
Alveol ventilasyonu, 471-472
asit-baz dengesi, 384-385, 384ş
egzersizde, 510-511, 511ş
kan pH'sı, 508, 508ş, 510, 510ş
karbondioksit parsiyel basıncı
alveolde, 488-489, 489ş
kan, 508, 508ş, 510, 510ş
oksijen parsiyel basıncı
alveolde, 488, 488ş
kan, 509, 509ş, 510, 510ş
ventilasyon-perfüzyon oranı, 492-494
yüksek irtifada, 529
Alveol zarı, 5. Bkz Solunum zarı.
Alveol, pulmoner, 489, 489ş, 490ş
sıvı dengesi ve interstisyum, 482, 482ş
Alveol havası, 487-489, 487t
ekspire edilen havada, 487t, 489, 489ş
yerine koyma hızı, 487-488, 488ş
Alzheimer hastalığı, 727-728
Amakrin hücreler, 610ş, 617, 617ş
aksiyon potansiyelleri, 617
görme kontrastı, 618
görme yolu, 617, 617ş
işlevleri, 618-619
salgılanan nörotransmitterleri, 617
Ameboid hareket, 23-24, 23ş, 425
Ameloblastlar, 969, 970
Amfetaminler
kilo kaybı için, 851
sporcu performansı, 1040
Amfizem, akciğer, 517-518, 518ş
düşük voltajlı EKG, 137
solunum yüzey alanı, 491
ventilasyon-perfüzyon bozuklukları, 494, 518
Amigdala, 719-720
anteriyör komissura, 705
beslenme, 848
Amilin, 939
Amiloid plakları, Alzheimer hastalığında, 728
Amiloidoz, nefrotik sendromla ilişkili, 404
Amilorid, 332, 333ş, 399
Liddle sendromu, 408-409
Amino asitlerin deaminasyonu, 834-835, 839
Amino asitüri, 408
Aminopolipeptidaz, 791
Amin ositler
böbrekte geri emilimi, 311-312, 325, 326ş, üst sınırı, 833
büyüme hormonu, 899, 900
deaminasyonu, 834-835, 839
depolanması, 833
enerji kaynağı olarak, 834-835
esansiyel olmayan, 832ş
sentezi, 834, 834ş, 840
esansiyel, 832ş, 834
eksikliği, 843
glikoz sentezi, 817
hücrelere aktif taşınması, 832-833
insülin salgılanması, 946-947
insülin ve metabolizması, 944-945
kanda, 831-833
düzeylerinin düzenlenmesi, 833
glukagon salgılanması, 948
glukokortikoidler, 835, 929
kaynak olarak plazma proteinleri, 833
kolaylaştırılmış difüzyonu, 50
protein sentezinde
RNA kodonları, 29ş, 30, 31-32, 31t, 32ş
transfer RNA, 31i 32, 32ş, 34, 34ş
protein sindirim ürünleri olarak, 791
sodyum birlikte-taşınması, 54-55, 794-795, 795ş, 797
tirozine, türeyen hormonlar, 882-884
yapıları, 831, 832ş
Aminotransferazlar, 834
Amitriptilin, 727
Amnezi
anterograd, 709, 719
retrograd, 709
Amniyotik sıvı, 1011
fetus idrarı, 1020
yutulması, 1020
Amonyak tampon sistemi, 388-389, 389ş
Amonyak
amino asit deaminasyonundan, 834, 835
karaciğer koması, 835
üre, 835, 839-840, 859
Amonyum iyonu
atılması, 389, 389ş, 390, 391
ile tamponlanma, 388-389, 389ş
Amonyum klorür, alkaloz için, 393
Amorfosentez, 577
AMP (adenozin monofosfat). 809-810. Bkz Siklik adenozin monofosfat (cAMP).
Ampulla, yarım daire kanalı, 675ş, 676, 676ş
Anaerobik enerji, 860-861
Anaerobik glikoliz, 815-816, 860-861
kasta, 1033
Anaerobik metabolizma, beyinde eksikliği, 749
Anafaz, 38ş, 39
Anaflaksi, 443
Anaflaktik şok, 280, 443
Anal sfinkterler, 771, 771ş, 772
Analjezi sistemi, beyin ve medulla spinaliste, 586-588, 587ş
Andojenler, Bkz Testosteron.
adrenal, 921, 934, 980
fazlalığı, tümörle oluşan, 936
gebelikte, 1008
sentezi, 922, 923ş
overde yapımı, 980, 991, 992, 992ş, 993ş
sporcu performansı, 1040
testiste yapımı, 979-980, 980ş
Androstenedion
adrenalde sentezi, 922, 923ş
overde sentezi, 991
testiste sentezi, 979
Androsteron, 980
Anemi, 420-421
aplastik, 420
dolaşım etkileri, 233, 420-421
eritrositlerin özellikleri, 415ş
gebelikte, 1010
hematokrit, 287
hemolitik, 420
hipoksi, 420-421, 521
kronik böbrek yetmezliğinde, 406
makrositik, folik asit eksikliği, 854
megaloblastik, 415ş, 420
mikrositik, hipokromik, 415ş, 420
pernisyöz, 417, 420, 778, 800, 854
siyanoz, 521-522
yenidoğanda, 1025
Anestezi
Genel
kalp durması, 279, 281
nörojenik şok, 279
kalp durmasında, 153

- Anestezi (*devamı*)
 solunumun baskılanması, 512
 spinal
 kalp debisi, 239, 239ş
 nörojenik şok, 279
- Anestezikler
 lokal, zar stabilize edicileri olarak, 69
 sinaptik ileti, 557
- Anguler giriş alanı, 700, 701, 702, 704ş, 705
- Anjina pektoris, 252. Bkz Miyokard iskemisi.
- akım hasarı, 141
 baypas cerrahisi, 252
 ilaç tedavisi, 252
 nitratlar, 196
 kardiyak hipertrofi, 272
- Anjiyogenez, 197, 198
 inhibitörleri, 198
 kanser büyümesi, 41
 yüksek irtifada, 529
- Anjiyogenin, 198
- Anjiyoplasti, koroner arter, 253
- Anjiyostatin, 198
- Anjiyotensin I, 220-221
- Anjiyotensin II reseptör antagonistleri, 374
- Anjiyotensin II, 220-221, 220ş
 aldosteron salgılanması, 921-922, 927-928
 böbrekte etkileri, 221-222, 222ş
 böbrekte geriemişimi, 337, 338-339, 338ş,
 338t, 376
 böbrekte sodyum ve su atılması, 374-375,
 374ş —
 endotel hücre reseptörleri, nitrik oksit, 196
 glomerül filtrasyon hızı, 318, 320-321
 hipovolemik şokta, 275
 hücre dışı sıvı ozmolaritesi, 359-360
 hücre dışı sıvı sodyumu, 359-360
 ilişkili hipertansiyon, 223-224, 223ş
 obezite, 225
 susama, 358
 vazokonstriktör olarak, 199
- Anjiyotensinazlar, 221
- Anjiyotensin-dönüştürücü enzim (ACE)
 inhibitörleri
 advers etkileri, 320-321
 antihipertansif etkileri, 374
- Anjiyotensinojen, 220
- Anoreksi, 851-852
- Anoreksia nervosa, 851-852
- Anoreksijenik maddeler, 846-847, 847t, 851
- Anovulatuvar döngüler, 998, 1001
- ANP. Bkz Atriyal natüretik peptid (ANP).
- Anterior komisura, 705
- Anterior motor nöronlar. Bkz Motor nöronlar, anterior.
- Anterograd amnezi, 709, 719
- Anterolateral sistem, 573, 580-581, 581ş
 duyu tipleri, 573
 ısı sinyalleri, 593
- Antidiüretik hormon (ADH; vazopressin), 896, 904-905. Bkz Diabetes insipidus
 arteriyel kan basıncı, 367, 357ş, 905
 atriya gerim refleksi, 208
 düzeyini etkileyen faktörler, 357, 357t
 fazlalığına bağlı hiponatremi, 295
 hipotalamus, 356, 356ş, 716, 904
 hipovolemik şokta, 275, 279
 hücre dışı sıvı hacmi, 375-376
 hücre dışı sıvı ozmolaritesi, 905
 idrar konsantrasyonu, 345, 346, 346ş, 347-
 348, 348t, 350, 350ş
 ilişkili bozukluklar, 354-355
 kalp yetmezliğinde, 260
 kan hacmi, 357, 357ş, 905
 kimyasal yapısı, 904
 ozmoreseptör geribildirimi, 355-357, 355ş,
 356ş, 357ş, 905
 sentezi ve serbestlenmesi, 355, 356, 356ş
- su geriemişimi, 339, 339ş, 904-905
 tuz alımı, 217
 vazokonstriktör olarak, 199, 905
 yokluğuna bağlı hipernatremi, 295
- Antijen sunan hücreler, 440, 440ş
- Antijen(ler), 434
 antikor bağlanması, 438
 kan hücrelerinde, 445
 makrofajlar tarafından serbestlenmesi, 436,
 437
- Antikoagülanlar
 dokularda, 453
 kanda, 457
 klinik kullanım için, 459-460
- Antikodonlar, 32
- Antikolinesterazlar. Bkz Asetilkolinesteraz inhibitörleri.
- Antikorlar, 437-438, 437ş. Bkz İmmüoglobulin(ler)
 etki mekanizmaları, 438, 438ş, 439ş
 infüzyonu, 442
 opsonizasyon, 425
 otoantikorlar, hipertiroidizm, 916
 sınıfları, 438
 süte, 1016
 tükürükte, 776
 yenidoğanda, 1025-1026
- Antionkojenler, 40
- Antiperistaltizm, 803, 804
- Antipiretikler, 876
- Antipirin, 289
- Antitiroid maddeler, 915
 besinlerde, 917
- Antitrombin III, 457
 heparin, 457
- Antral folliküller, 989-990
- Antrum, mide, 766, 766ş
- Anüri, 399, 401
- Anyon açığı, 395, 395t
- Aort cisimcikleri, 208, 507, 508, 508ş, 509
 yüksek irtifa, 529
- Aort baroreseptörleri, 205-206, 206ş
- Aort basıncı, 158, 159ş
 kalp debisi, 112, 112ş
 kalp döngüsü, 105, 105ş, 107
 pulsasyonlar, 168, 169ş
- Aort kapağı, 105ş, 106-107, 107ş
 aort basıncı eğrisi, 107
 ikinci kalp sesi, 107, 266, 266ş
- Aort koarktasyonu, 224, 269
- Aort stenozu
 aort nabız basıncı, 169, 169ş
 doğumsal, 269
 dolaşım dinamikleri, 268
 üfürümü, 267, 267ş, 268
- Aort yetmezliği
 dolaşım dinamikleri, 268
 ilişkili nabız basıncı, 169, 169ş
 üfürümü, 267, 267ş, 268
- Apendiks, ağrı yolları, 589-590, 589ş
- Aplastik anemi, 420
- Aplysia, 707, 707ş, 708
- Apoferitin, 840
- Apokrin bezler, otonom kontrolü, 735
- Apolipoprotein B, mutasyonları, 827
- Apolipoprotein E
 Alzheimer hastalığı, 728
 kandan şilomikronların uzaklaştırılması,
 820, 820ş
- Apolipoprotein(a), 829
- Apoptoz, 40
- Aracı maddeler. Bkz. Nörotransmitterler.
- Aracı veziküller, 547-548, 550
 bellek ve, 708
 geri dönüşümü, 550-551
- Araknoid villuslar, 746ş, 747
 beyin -ormurilik sıvı basıncı, 747-748
- Araşidonik asit, 890
- Ard deşarj, 567-568
 çapraz ekstensor refleksi, 663, 663ş
 fleksor refleksi, 662, 662ş
- Ard-yük, 109
- Area postrema, kan-beyin bariyeri, 748-749
- Argyll Robertson pupillası, 632
- Aritmiler, kalp, 143-153
 atriyal fibrilasyon, 151-152, 152ş
 mitral kapak hastalığında, 269
 atriyal flutter, 152-153, 152ş, 153ş
 atriyoventriküler blok, 144-145, 144ş, 145ş
 erken kasılmalar şeklinde. Bkz. Erken kasılmalar
 hiperpotasemi, 926
 kalp durması, 153
 dolaşım durması, 281
 kalp hipertrofisi, 272
 nedenleri, 143
 paroksizmal taşikardi, 148-149
 atriyal, 148, 148ş
 ventriküler, 148-149, 149ş
 parsiyel intraventriküler blok, 145-146,
 145ş
 sinoatriyal blok, 144, 144ş
 sinüs ritm bozuklukları, 143-144, 143ş,
 144ş. Bkz Bradikardi; Taşikardi(ler).
 supraventriküler taşikardiler, 148
 uzun QT sendromlarında, 147, 148ş
 ventrikül fibrilasyonu. Bkz Ventrikül fibrilasyonu.
- Arjinin, nitrik oksit sentezi, 195, 196ş
- Arka beyin, motor kontrol, 694
- Arka parietal korteks
 bedenin uzaysal koordinatları ve, 692, 699,
 699ş
 lezyonları, 692
- Arkuat çekirdekler
 besin alımı, 846-847, 847ş, 847t,
 leptin, 849
 gonadotropin-serbestletici hormon, 997
- Arkuat fasikulus, 704-705, 704ş
- Aromataz, 991, 992, 992ş, 993ş
- Arter basıncı nabızları, 168-171. Bkz Nabız basıncı.
 kompliyan, 168, 169-170
 perifer arterlere iletilmesi, 169-170, 169ş,
 170ş
 sönmesi, 170
 tipik kaydı, 168, 169ş
- Arter sistemi, hacim-basınç eğrisi, 167-168,
 168ş
- Arteriyoller, 177, 178ş. Bkz Metarteriyoller.
 arter basıncının sinirsel kontrolünde, 205
 beynin, 743, 743ş, 744, 745
 direnci, yarıçapın dördüncü kuvveti, 164
 hepatik, 837
 işlevi, 157
 kan hacmi, 157
 renal. Bkz Aferent arteriyol(ler), renal;
 eferent arteriyol(ler), renal.
 sempatik inervasyonu, 201, 202ş
 sempatik tonusu, 737
 vazodilatör ajanlar, 193
 bradikinin, 199
 histamin, 199-200
- Arteriyoskleroz. Bkz Ateroskleroz.
 ateroskleroz ile uyumlu, 828
 diyabetes mellitus, 953
 ilişkili inme, 745
 kalsiyum depolanması, 958
 nabız basıncı, 168-169, 169ş
 tanımı, 827
- Arteriyovenöz anastomozlar, kutanöz, 868,
 868ş
 ısı iletimi, 868

- Arteriyovenöz fistül
ilişkili dolaşım değişiklikleri, 239-240, 239ş
ilişkili kalp yetmezliği, 263-264, 264ş
kalp debisi, 232, 239, 239ş, 240
- Arterler
esneyebilirliği, 167-168, 168ş
işlevi, 157
kan hacmi, 157
sempatik inervasyonu, 201, 202ş
- Arteriyel kan basıncı kontrolü, 159
aldosteron, 925, 925ş
böbrek-vücut sıvı sistemi ile, 213-220, 227-228, 227ş, 371-373, 371ş, 372ş
basınç diürezisi, 213-218, 214ş, 215ş
kronik hipertansiyon, 218-220, 218ş, 220ş
toplam periferik direnç, 216-217, 216ş, 217ş
tuz, 217-218, 376. Bkz Basınç natriürezisi.
entegre sistem, 226-228, 227ş
homeostatik mekanizma olarak, 6, 7-8
renin-anjiyotensin sistemi ile, 220-222, 220ş, 221ş, 222ş
hipertansiyon, 223-224, 223ş
sinirsel, 204-209, 373-374
antidiüretik hormon, 357
beyin sapı, 739
hipotalamus, 715
iskelet sinirleri ve kasları, 209-210
kalp debisi, 232, 232ş
merkezi sinir sistemi iskemik cevabında, 209, 210-211, 210ş
parasempatik, 736
refleks mekanizmaları, 205-209, 206ş, 207ş
sempatik, 735-736
solunum dalgaları, 210
susama, 358
vazomotor dalgalar, 210-211, 210ş
- Arteriyel kan basıncı. Bkz Kan basıncı.
böbrek kan akımı, 319, 319ş, 320, 321
böbrekte geriemiilim hızı, 336
damar direnci, 165
dolaşımın farklı bölümlerinde, 158, 159ş
düzenlenmesi. Bkz Arteriyel kan basıncı kontrolü.
egzersizle ilişkili artışı, 244-245
hızlandırıcı güçler, 531, 531ş
hücre dışı sıvı hacmi, 217, 217ş
idrara çıkışı, 337
kalp debisi, 112, 112ş, 216ş, 217, 217ş
kan akımı, 165-166, 165ş, 166ş
oto regülasyonu, 165-166, 165ş, 194-195, 194ş, 200, 217, 744-745, 745ş
serebral, 744-745, 745ş
kardiyojenik şokta, 259
ortalama değeri, 171, 171ş
ölçümü, klinikte, 170-171, 170ş
referans değeri, 174-175, 174ş
solunum dalgaları, 210
şok, 273
hipovolemik, 274-275, 274ş
tiroid hormonları, 913
yaş ile ilişkili artış, 171, 171ş
yenidoğanda, 1024
yer çekiminin etkisi, 173, 174
- Artikülasyon, konuşma, 704
- Asetat, 200
- Asetazolamid, 398, 503
- Asetil KoA karboksilaz, 825
- Asetil KoA, Bkz Asetil koenzim A (Asetil KoA)
- Asetil koenzim A (Asetil-KoA), 22
asetilkolin sentezinde, 732
asetoasetik asit, 823
dönüşen aminoasitler, 825
pantotenik asit, 855
- pirüvik asit dönüşümü, 812-813
sentezlenen kolesterol, 827
sitrik asit döngüsünde, 813-814, 813ş
yağ asiti oksidasyonu sonrası, 822-823
steroid sentezi, 992
yağ asiti beta oksidasyonundan, 822, 822ş, 823
yağ asiti sentezinde, 824, 824ş, 825
- Asetilkolin reseptörleri. Bkz. Asetilkolin-kapılı iyon kanalları.
başlıca tipleri, 733
miyastenia graviste, 86
- Asetilkolin sistemi, beyinde, 712, 713, 713ş
- Asetilkolin
bazal gangliyonlarda, 692-693, 692ş
beyin sapı retiküler nöronlarında, 711
uyku, 722
düz kas nörotransmitteri olarak, 95, 96
farmakolojik etkileri, 740
gastrointestinal düz kasi, 755, 756
Huntington hastalığı, 694
kardiyak etkileri, 119, 120
bradikardi, 144
kolinerjik sinir uçlarından, 731-732
etkisini potansiyelize eden ilaçlar, 740
koroner kan akımı, 247
merkezi sinir sistemi transmitteri, 551
mide salgıları, 778, 779
moleküler yapısı, 731
pankreatan salgılanması, 782
sentezi, 732
sinir-kas bağlantısında
salgılanması, 73, 83-86, 84ş
sentezi, 83, 86
- Asetilkolinesteraz inhibitörleri, 86, 740
miyastenia graviste, 86-87
- Asetilkolinesteraz
parasempatik sinir uçlarında, 732
sinir-kas bağlantısında, 83, 84ş, 85, 86
- Asetilkolin-kapılı iyon kanalları, 4873-74, 83-84, 84ş, 85, 85ş, Bkz. Asetilkolin reseptörleri.
- Asetilsalisilik asit. Bkz Aspirin (asetilsalisilik asit).
- Asetoasetik asit, 823-824, 839
diyabetes mellitusta, 393, 953
insülin eksikliği, 944
- Aseton, 823
ketoz, 823, 824
solunum havasında, 953-954
- Asidofil hücreler, 896ş, 897
- Asidofilik tümörler, 897, 903-904
- Asidoz, Bkz Asit-baz bozuklukları.
bikarbonat emilimi, 386, 387, 390
böbrek yetmezliğinde, 406
böbrekte düzeltilmesi, 391
kalsiyum
protein bağımlı, 367
geriemiilimi, 369
- kronik, amonyak atılması, 389, 391
metabolik, 391, 391t
anyon açığı, 395, 395t
klinik nedenleri, 392-393
tanımı, 382
diyabetes mellitusta, 951
tanısı, 394
hidrojen iyon salgılanması, 390
hiperkloremik, 395, 395t
potasyum homeostazi, 362
böbrekte düzeltilmesi, 391
- özellikleri, 391t
potasyum homeostazi, 364, 367
solunumsal, 382, 385, 391, 391t
klinik nedenleri, 392-393
tanısı, 393-394
hidrojen iyon salgılanması, 390
böbrekte düzeltilmesi, 391
- şokta, 278
tanımı, 379, 380
tedavisi, 393
yenidoğanda, 1024
- Asinüs
pankreasın, 773, 780-781, 939, 939ş
tükürük bezlerinin, 773, 774ş, 775, 776
- Asit hidrolazlar, lizozomlardan, 19, 20
- Asit(ler)
ekşi tat, 645, 646t
kuvvetli ve zayıf, 379-380
tanımı, 379
uçucu olmayan, 385, 387, 388, 390
anyon açığı, 395
- Asit-baz bozuklukları. Bkz. Asidoz; Alkaloz.
karışık, 394-395, 394ş
klinik nedenleri, 392-393
tanısı, 393-395, 394ş
tedavisi, 393
- Asit-baz düzenlenmesi. Bkz. Hidrojen iyonları.
böbreklerde, 380, 385-388, 386ş, 387ş
alkalozun düzeltilmesi, 387, 391-392
asidozun düzeltilmesi, 387, 391
fosfat ve amonyak tamponları, 388-389, 388ş, 389ş
ölçümü, 389-391, 390t
genel bakış, 379, 380
solunum sisteminde, 380, 384-385, 384ş
tampon sistemleri, 380-381
amonyak, 388-389, 389ş
bikarbonat, 381-383, 382ş
gastrointestinal müküs, 775
izohidrik prensibi, 383-384
fosfat, 383, 388, 388ş
protein, 383-384, 413
solunum, 385
temel tanımları, 379-380
- Asit-baz nomogramı, 394-395, 394ş
- Askorbik asit. Bkz C Vitamini.
- Asosiyasyon alanları, 699-701, 699ş
granüler nöronlar, 697
kaudat çekirdek, 691, 692
limbik, 699ş, 700
parieto-okspitotemporal, 699-700, 699ş, 702
prefrontal, 699ş, 700, 702-703
Wernicke alanı, 701
- Aspirin (asetilsalisilik asit)
asidoz, 393
ateş, 876
gastrit, 799
midede emilimi, 793
peptik ülser, 801
- Assit, 298, 300, 838
- Aster, mitotik, 38-39, 38ş
- Astereognozi, 577
- Astım, 444, 473, 520
havayolu obstrüksiyonu, 517, 520
- Astigmatizm, 603, 603ş, 604ş
- Astrositler, serberal kan akımı
düzenlenmesinde, 743, 743ş, 744
- Aşırı akım inkontinansı 310
- Aşırı güdülerin baskılanması 145
- Ataksi, 689
- Atelektazi, 519, 519ş
oksijen toksitesinde, 537
- Ateromatöz plaklar, 827, 828, 828ş
- Ateroskleroz, 827-829. Bkz Arteriyoskleroz.
- Alzheimer hastalığı, 728
diyabetes mellitus, 953
hipotiroidizmde, 918
kolesterol, 828, 829
koroner, 248
akut oklüzyon, 248-249
bypass cerrahisi, 252
kollateral dolaşım, 249
risk faktörleri, 829

Ateroskleroz (devamı)

önlenmesi, 829
renal arter, 403
risk faktörleri, 828-829
sistolik basınç artışı, 171
Ateş, 875-877, 875ş
beyin lezyonları veya cerrahi, 876
hipotalamik ayar noktası, 875-876, 876ş
kalp hızı, 143
kortizol, 930
kriz, 876, 876ş
metabolizma hızı, 864
pirojenler, 875-876
septik şokta, 280
üşüme, 876, 876ş

Atetoz, 691

Atık ürünler, böbrekten atılması, 303, 311-312, 330

Atılma hızı, hesaplanması, 340t

Atım hacim verimi, 106, 109f

aort kapağı lezyonları ve, 268

atletik idman ve, 1039-1039ş

nabız basıncı ve, 168-169

Atım iş verimi, 107-108

Atım iş verimi eğrisi, 110, 110ş

Atmosferik hipoksi, 520, 521, 522. Bkz

Yüksek irtifa.

Atopik allerjiler, 443

ATP sentetaz, 22, 815

ATP. Bkz Adenozin trifosfat (ATP).

ATPaz(lar). Bkz Kalsiyum ATPaz; Hidrojen-potasyum ATPaz pompası; Sodyum-potasyum ATPaz pompası.

aktif taşımada, 53, 53ş, 54

böbreklerde, 324-325, 325ş

mitokondride, 814ş, 815

miyozin başında, 75, 76

ATP-duyarlı potasyum kanalları, pankreas beta hücrelerinin, 945, 945ş

Atriyal basınç

kalp döngüsü, 105, 105ş, 106

ventrikül fonksiyon eğrileri, 110-111, 110ş

Atriyal fibrilasyon, 151-152, 152ş

mitral kapak hastalığında, 269

Atriyal flutter, 152-153, 152ş, 153ş

Atriyal gerim reseptörleri, 208-209

antidiüretik hormon, 905

sodyum atılması, 376

solumun dalgaları, 210

Atriyal kalp sesi, 266, 267ş

Atriyal natriüretik papit (ANP)

böbrekte geriemişimi, 339

kalp yetmezliğinde, 260-261

kan hacmi, 376

sodyum atılması, 376

Atriyal paroksizmal taşikardi, 148, 148ş

Atriyal eken kasılmalar, 146, 146ş

Atriyal sinsiyum, 102

Atriyal T dalgaları, 122

vektör analizi, 133-134, 133ş

Atriyal taşikardi, paroksizmal, 148, 148ş

Atriyoventriküler (A-V) blok

birinci derece, 144-145, 144ş

ikinci derece, 145, 145ş

ilişkili ektopik uyarı odağı, 119

nedenleri, 144

üçüncü derece (tam), 145, 145ş

Atriyoventriküler (A-V) düğüm, 102, 115,

116ş, 117, 117ş

ektopik uyarı odağı, 119-120

erken kasılmalar, 146

iskemisi, 144

sempatik etkiler, 120

sinyallerin blokajı, 144. Bkz

Atriyoventriküler (A-V) blok.

tek yönlü ileti, 117-118

uyarının zamanlanması, 117ş, 118

Atriyoventriküler (A-V) dalgalar, 105ş, 106-107, 107ş. Bkz Mitral kapak; Triküspit kapak.

birinci kalp sesi, 107, 265

Atriyoventriküler (A-V) düğüm paroksizmal taşikardisi, 148

Atriyoventriküler (A-V) düğüm erken

kasılmaları 146, 146ş

Atriyoventriküler (A-V) düğüm, 115, 116ş, 117, 117ş

ektopik uyarı odağı olarak, 119

inflamasyonu, 144

intrinsek ritmisitesi, 119

iskemisi, 144

parasempatik etkiler, 119-120

iletisinin blokajı, 144

prematüre kasılmalar, 146, 146ş

sempatik etkiler, 120

Atriyum

aksiyon potansiyelleri, 117

elektrokardiyogram, 133-134, 133ş

kalp sinyali, 118, 118ş

primer pompalar olarak, 104-106

Atrofi, iskelet kasının, 81, 82

Auerbach pleksusu. Bkz Miyenterik pleksus.

A-V blok. Bkz Atriyoventriküler (A-V) blok.

Ayaksı çıkıntılar, astrositlerin, 743ş, 744

Aydınlık-karanlık adaptasyonu 614-615, 614ş

Ayna nöronları 668

Azatioprin, immün baskılama için,

transplantasyonda, 449

Azot dengesi 845

Azot narkozu 535, 539

Azot

atılması 845

vücut sıvılarında çözünen 537, 57t, Ayrıca

Dekompresyon Hastalığına da bkz

yüksek parsiyel basıncı 535

Azotemi. Bkz Üremi.

B

B lenfositleri, 433, 434. Bkz Antikorlar;

Lenfositler.

antijen sunan hücreler olarak, 440

bellek hücreleri, 437

interlökinler, 441

ön işleme, 435, 435ş, 442

plazma hücreleri. Bkz Plazma hücreleri.

spesifikliği, 435-436, 436ş

yardımcı T hücreleri, 436, 437, 441, 441ş

B1 Vitamini (tiamin)

eksikliği, 853. Ayrıca bkz. Beriberi.

kolon bakterileri ve, 798

metabolik işlevi, 853

B12 Vitamini, 854

fetüste, 1020

intrinsek faktör ve, 778, 800, 854, Ayrıca

bkz. Pernisiyöz anemi.

karaciğerde depolanmış, 840

kırmızı kan hücreleri üretimi ve, 417, 420

kolon bakterileri ve, 798

B2 Vitamin (Riboflavin), 854

B6 Vitamini (Piridoksin), 854-855

amino asit sentezi ve, 834, 854

Bağırsak tıkanması, plazma kaybı 279; Ayrıca

bkz: gastrointestinal tıkanma

Bağırsak fazı

mide salgılamasının 779, 780, 780ş

pankreas salgılamasının 782

Bağırsak. Bkz. İnce bağırsak, kalın bağırsak

Bağırsak yasası 759

Bağlayıcı tübül, 306, 306ş

Bainbridge refleksi, 208-209, 229-230

Bakteri

ateş, 875-876

diş çürükleri, 971

evrimi, 17-18, 18ş

fagositozu, 19, 20. Bkz Fagositoz.

feçeste, 798

kalın bağırsakta, 798, 855

lizozomlar tarafından öldürülmesi, 20

Balistik hareketler, serebellum tarafından kontrolü, 688

Barometrik basınç, farklı irtifalarda, 527, 528t

Baroreseptör refleksler, 205-209, 206ş, 207ş, 738

adaptasyon, 562

akut nörojenik hipertansiyon, 224, 225

entegre basınç cevabında, 227, 227ş

hipovolemik şokta, 275

homeostatik mekanizma olarak, 6, 7-8

kalp yetmezliğinde, akut evre, 255-256, 256ş

osilasyonu, 210, 210ş

renal sodyum ve su atılması, 373-374

Bartholin bezleri, 1000

Bartter sendromu, 408

Basınç - hacim eğrileri, yenidoğan

akciğerlerinin, 1021, 1021ş

Basınç diüresi, 213-218, 214ş, 215ş, 319, 337,

371-373

antidiüretik hormon ve, 375-376

aşırı aldosteron salgılanması ve, 375, 925

Basınç duyuları, 571. Ayrıca bkz. Dokunma

reseptörleri; Dokunma duyuları.

merkezi sinir sistemine yollar, 573

tabanlarda, denge ve, 678

Basınç farkı, kan akışı ve, 159, 160

Basınç tampon sistemi, 207, 207ş

Basınç

gaz. Bkz. Kısmi basınçlar

sıvı. Bkz. Hidrostatik basınç; Ozmotik basınç

Basınçla idrarla sodyum atılması, 213, 215,

216, 319, 337, 371-373, 371ş

anjyotensin II ve, 374, 374ş

antidiüretik hormon ve, 375-376

aşırı aldosteron salgılanması ve, 375, 925

obezite ve, 225-226

Basiller, 609

de elektrotonik iletim, 617-618

fotokimyası, 611-614, 611ş, 612ş, 613ş

için absorpsiyon eğrisi, 614, 614ş

ile karanlığa uyum, 614-615

nöral döngüler ve, 616-617, 617ş

gangliyon hücrelerine yol, 617, 617ş

periferik retinanın, 619

sayısı, 619

tarafından salınan nörotransmitter, 617

tarafından uyarılan gangliyon hücreleri, 619

yapısı, 609, 610ş

Basit dikensi potansiyel, 685

Basit hücreler, görsel korteksin, 626, 627

Baskılayıcı T hücreler, 441, 441ş, 442

Baskın hemisfer, 701-702

korpus kallozum, 705

Baskın olmayan hemisfer 702

korpus kallozum ve 705

Baş ağrısı, 590-592, 591ş

Baş aşağıda pozisyonu, şokta, 281

Başın hızlanması

dairesel, 677, 677ş

doğrusal, 676-677

Başın konumu, makula, 674-676

Başın rotasyonu

korteks tarafından kontrolü, 669

vestibüler sistem, 676, 677, 677ş, 678

Batorodopsin, 611-612, 611ş

Bayılma

akut venöz dilatasyon, 233

emosyonel, 204

Stokes-Adams sendromunda, 119, 145

uzun QT sendromunda, 147

Baz(lar)

DNA'nın parçaları olarak, 27, 28, 28ş, 29

kuvvetli ve zayıf, 379-380

tanımı, 379

- Bazal gangliyonlar, 689-694
 anatomik yakınlıkları, 690, 690ş
 dopamin sistemi, 712, 713, 713ş
 entegre motor kontrol, 695
 gama eferentler, 659
 hareketlerin derecelendirilmesi, 692
 hareketlerin zamanlaması, 692
 ihmal etme sendromu, 692, 692ş
 ilişkili klinik sendromlar, 693-694
 Huntington hastalığı, 694
 Parkinson hastalığı, 691, 693-694
 motor aktivite kalıpları, 690-691, 695
 motor kontrolde, 681
 motor sistem olarak, 689
 nöral devresi, 690, 690ş
 kaudat devre, 690ş, 691-692, 691ş
 putamen devresi, 690-691, 690ş, 691ş
 nörotransmitterleri, 692-693, 692ş
- Bazal lifler, kokleanın, 635
 tüy hücreleri, 636ş, 637, 737ş
- Bazal metabolizma hızı (BMR), 863-864, 864ş, 867
 gebelikte, 1010
 testosteron, 982
 tiroid hormonları, 907, 911, 912, 913ş
 hipertirodizmde, 916
 hipotirodizmde, 918
- Bazal zar, kapillerlerin, 177, 178ş
 Baziller zar, kohleanın, 634-635, 634ş, 635ş
 ses frekansı, 638
 tüy hücreleri, 637
- Bazofil eritroblastlar, 515, 415ş
 Bazofiller, 423, 423ş, 424ş, 431
 alerjiler, 443
 eozinofil kemotaktik faktör, 430
 kompleman parçaları, 439, 439ş
 oluşan heparin, 431, 439, 547
- Bebek. Bkz Çocuk; Yeni doğan.
 alerji, 1026
 endokrin problemler, 1026
 prematüre, 1026-1027
 retrolental fibroplazi, 197-198, 1027
- Beceri belleği, 706-707
 Beceri öğrenme, 709
- Bellek 545, 706-707
 Alzheimer hastalığı ve 727-728
 hipokampus ve 709, 719
 işleyen 703, 706
 kısa süreli 706, 707
 pekiştirilmesi 708-709
 orta uzun süreli 706, 707-708
 ödül ya da ceza ve 718
 sınıflaması 706-707
 uzun süreli 706, 708
 talamus ve 712
 Wernicke alanı ve 701
- Bellek B hücreleri 437
 Bellek izleri 706
 Bellek T hücreleri 440
- Beriberi, 853, 854
 hipoksi, 521
 ilişkili kalp yetmezliği, 263-264, 264ş, 853
 kalp debisi, 232
 periferik vazodilatasyon, 194, 853
- Besin alımı, düzenlenmesi, 843, 845-849
 miktarı etkileyen faktörler, 848-849
 sinirsel merkezler, 845-848, 846ş, 847ş, 847t
- Besin(ler)
 içerikleri, 843, 844t
 metabolik kullanımı, 844-845
 mevcut enerji, 809-810, 843-844, 844t
 alımın düzenlenmesi, 843, 845-859, 846ş, 847ş, 847t
 termojenik etkisi, 864-865, 867
- Besinlerin alınması 868-869
 ve çiğneme 763
 ve yutma 763-765, 764f
- Besinlerin termojenik etkisi, 864-865, 867
 Beslenme merkezi, hipotalamusta, 845
 Beşinci kafa çifti, retiküler uyarıcı sinyaller, 711-712, 712ş
- Beta adrenerejik reseptörler, 733, 733t
 bronş düz kasında, 473
 etkili ilaçlar, 739
 kalp kasında, sempatik uyarılma, 120
 koroner damarlarda, 248
 potasyum homeostazi, 361-362
- Beta blokerler, 740
 anjina pektoris için, 252
 oluşan hiperkalemi, 361-362
- Beta dalgaları, 723ş, 724-725, 724ş, 725ş
 [beta]-Hidroksibütirik asit, 823
 ketoz, 823, 852
- Beta oksidasyon, yağ asitlerinin, 822, 822ş, 839
 [beta]- Östradiyol, 991-992, 992ş
 karaciğerde parçalanması, 993
- Beta-amiloid peptit. Alzheimer hastalığında, 728
- Beta-aminobutirikasitüri, 408
 Beta-lipotropin, 933-934, 933ş
 Betz hücreleri, 669-670. Bkz Piramidal hücreler.
- Beyaz kan hücre sayımı, yenidoğanda, 1024
 Beyaz kan hücreleri. Bkz. Lökositler (Beyaz kan hücreleri)
- Beyaz kas, 79
 Beyaz kol(lar), 729, 730ş
 Beyaz pulpa, dalağın, 175
 Beyin dalgaları. Bkz Elektroensefalogram (EEG).
- Beyin hasarı
 Cheyne-Stokes solunumu, 512
 dolaşım durması, 282
 nörojenik şok, 279-280
- Beyin kan akımı, 743-746
 blokajı, 745-746. Bkz İnme.
 damar yapısı, 743, 743ş
 durması, 743
 düzenlenmesi, 195, 743-745, 744ş, 745ş
 hipovolemik şokta, 274-275
 lokal nöronal aktivite, 744, 745ş
 mikrodolaşımı, 745
 normal hızı, 743
 otoregüasyonu, 744-745, 745ş
 ölçümü, 744
- Beyin korteksi, 545-546
 ağrı algılanması, 586
 anatomik bölümleri, 574-575, 575ş
 beyin sapı uyarıcı sinyalleri, 711-712, 712ş
 boyutları, 697
 denge durumu, 678
 dil, 699-700, 699ş, 703-705, 704ş. Bkz Konuşma.
 düşünce, 70706
 görme. Bkz Görme korteksi.
 hemisferler arası bağlantılar, 702, 705
 histolojik yapısı, 697, 698ş
 işitme. Bkz İşitme korteksi.
 işlevsel alanları, 667, 668ş, 698, 698ş, 699ş.
 Bkz. Asosiyasyon alanları.
 baskın olmayan hemisferde, 702
 yüzün tanınması için, 700-701, 700ş
 katmanları, 697
 kortikofugal sinyaller
 duysal sinyaller, 581-582
 primer görme korteksinden, 624
 limbik, 714-715, 714ş, 720
 motor kontrolü. Bkz Motor korteks.
 somatoduysal, Bkz Somatoduysal korteks.
 talamus, 697-698, 698ş
 vazomotor merkez, 204
- Beyin omurilik sıvı basıncı, 747-748
 artmış
- kan basıncı cevabı, 209, 210-211, 210ş
 patolojik durumlarda, 748
 sekonder pupilla ödemi, 748
 sekonder solunumun baskılanması, 512
- azalması, başağrısı, 591
 normal düzeyi, 747
 ölçümü, 748
- Beyin omurilik sıvısı (BOS), 746-749
 akışı, 746, 746ş, 747
 akışında tıkanma, 748
 bikarbonat, yüksek irtifada, 529
 emilimi, 747
 işgal edilen boşluklar, 746, 746ş
 kanla arasındaki bariyer, 748-749
 ozmolaritesi, 747
 susama, 358
 perivasküler boşluklar, 746, 747, 747ş
 yapımı, 746, 747
- Beyin ödemi, 749
 akut dağ hastalığı, 530
 hiponatremi, 295, 296ş
 negatif hızlandırıcı güçler, 531-532
 solunumun baskılanması, 512
 tedavisi, 749
- Beyin sapı. Bkz Medulla; Pons.
 ağrı yolları, 586
 bazal gangliyonlara sinyaller, 692-293, 292ş
 beslenme, 847-848
 çiğneme, 763
 gastrointestinal refleksler, 757
 hipotalamus, 715
 işlevleri, 673
 kaynaklanan serebellum sinyalleri, 683, 683ş
 kusma merkezi, 803, 803ş, 804
 limbik sistem, 715
 motor işlevler, 673-674, 673ş, 674ş
 anensefali, 678-679
 gama eferentler, 659, 660
 gerim refleksleri, 660
 otonom kontrol merkezleri, 739, 739ş
 salivator çekirdekler, 776, 776ş
 serebellum fonksiyonları, 686-687, 694
 serebellumun aktivasyonu, 711-713
 nörohormonal sistemler, 711, 712-713, 713ş
 sürekli uyarıcı sinyaller, 711-712, 712ş
 serebral inhibisyon, 712
 ulaşan serebellum sinyalleri, 684
 vestibüler çekirdekler, 678, 678ş
 yutma, 764, 765
- Beyin sapının vazomotor merkezi, 202-204, 204ş
 baroreseptörler ve, 6
 egzersiz ve, 244
 ilerleyici şok ve, 277
 kemoreseptörler ve, 208
 MSS iskemik yanıtı ve, 209
 solunum dalgaları ve, 210
- Beyin. Bkz Bazal gangliyonlar; Serebellum;
 Serebral korteks; Sinir sistemi.
 aktive edici sistemleri, 711-713
 nörohormonal sistemler, 711, 712-713, 713ş
 retiküler aktive edici alan, 711-712, 712ş
 büyümesi, tiroid hormonları, 912
 çocuklukta gelişimi, 1027-1028
 glikoz, 949
 insülin, 942-943
 hızlanma hasarı, 746
 interstisyel sıvı basıncı, 183
 kan akımı. Bkz Serebral kan akımı.
 kandan karbondioksit, 200
 kapillerleri, sıkı bağlantıları, 178
 metabolizması, 749-750
 retiküler inhibitör alan, 712, 712ş
 vejetatif işlevleri, 714, 715-717, 716ş
- Beynin vejetatif işlevleri, 714
 Bezler. Bkz Endokrin bezler.
 2,3-Bifosfoglisarat (BPG), 500, 500ş

Bikarbonat tampon sistemi, 381-383, 382ş
bikarbonat-klorür taşıyıcı protein, 502-503
hücre içi sıvı, 383
Bikarbonat. Bkz Sodyum bikarbonat.
bağırsakta emilimi, 795
bağırsakta salgılanması
kalın bağırsakta, 787, 795, 797
ince bağırsakta, 787, 795
beyin omurilik sıvısında, yüksek irtifada, 529
böbrekte geri emilimi, 332-333, 332ş, 385,
386-388, 386ş, 387ş
karbonik anhidraz inhibitörleri, 398
etkileyen faktörler, 390-391, 390t
böbrekten atılması, 389, 390
alkaloza, 392
diyareye bağlı kaybı, 392
gastrointestinal müküste, 775
duodenumda, 786
karbondioksit taşınmasında, 502-503, 502ş
kusmaya bağlı kaybı, 393
mide asit salgılanması, 777-778, 778ş
pankreaasta salgılanması, 780-782, 782ş
mukozanın korunması, 800
düzenlenmesi, 782-783, 783ş
plazmada
karbondioksit taşınması, 413
ölümü, 393-395, 394ş
safrada, 784, 785
tükürükte, 774ş, 775
Bilinçlilik, 706
Bilirubin, 419-420, 783, 840-842
feçesinin rengi, 798
konjuge olmayan, 840, 841-842, 841ş
konjuge, 840, 841-842, 841ş
plazmada konsantrasyonu, 841
safrada konsantrasyonu, 784, 784t
sarılık, 841-842
yenidoğanda, 1024
transfüzyon reaksiyonları, 1025
yapımı ve dönüşümleri, 840-841, 841ş
yenidoğanda, 1024, 1024ş
Biliverdin, 840
Bipolar bozukluklar, 727
Bipolar ekstremitte derivasyonları, 124-126,
125ş, 126ş
potansiyellerin vektör analizi, 131, 131ş
eksenler, 130, 130ş
artmış voltaj, 136ş, 137
atriyal T dalgası, 133-134, 133ş
ortalama elektriksel eksen, 134-135, 135ş
P dalgası, 133, 133ş
QRS kompleksi, 131-132, 132ş
T dalgası, 133, 133ş
Bipolar hücreler, 609, 610ş, 616-617, 617ş
görme yolları, 617, 617ş
iki tipi, 618, 619-620
sinapslardaki nörotransmitterleri, 617
Bir saniyede zorlu ekspirasyon hacmi (FEV1),
517, 517ş
Birlikte (eklenme)
duyusal liflerde, 564, 564ş, 565ş
termal, 593
iskelet kası kasılmalarının, 80, 80ş
nöron havuzlarında, 566
postsinaptik potansiyellerin, 553, 554ş, 555,
556-557
Birinci derece tam olmayan kalp bloku, 144-
145, 144ş
Birinci kalp sesi, 265-266, 267ş
Birlikte taşıma, 54-55, 55ş. Bkz Sodyumla
birlikte taşıma.
böbrek tübüllerinde, 325-326, 326ş
Bitemporal hemianopsi, 627
Blastosist, 1004, 1004ş, 1005ş
progesteron, 1008-1009
BMR. Bkz Bazal metabolizma hızı (BMR).
Bohr etkisi, 500, 500ş
BOS. Bkz Beyin omurilik sıvısı (BOS).

Botulinum toksini, 85
Bowman kasülü, 305-306, 305ş, 310-311,
311ş, 312, 313ş
basıncı, 314-315, 314ş
Boyle kanunu, 535
Boyun propriyoseptörleri, 678
Boyut ilkesi, 80
Böbrek fonksiyon testleri, için klirens
yöntemleri, 341ş, 342ş
Böbrek hastalığı, 399, Ayrıca bkz. böbrek
yetmezliği
hipertansiyon ve 406, 407
son aşama böbrek hastalığında 402
nefroskleroza 403
nefroskleroz ve 403
tübüler bozukluklar 408-409
ve anemi 304
ve osteomalazi ve raşitizm 969
ve ödem, 298
Böbrek taşları, hipoparatiroidizmde 968
Böbrek transplantasyonu 409
Böbrek tübüllerinde asidoz, 392, 408
Böbrek tübülleri. Ayrıca bkz. Distal tübül;
Henle kıvrımı; Proksimal tübül
aktif taşınma, 55-56, 55ş
hidrojen iyonu taşınması, 54, 55
Böbrek yetmezliği
akut, 399
beden sıvısı etkileri, 406, 406ş
fizyolojik etkileri, 401
hipovolemik şokta, 277-278
nedenleri, 399-401, 400b
transfüzyon reaksiyonlarında, 448-449
diyaliz, 409-410, 409ş, 410t
kronik, 399, 401-407. Ayrıca bkz. Son
dönem böbrek hastalığı (SDBH)
beden sıvısı etkileri, 406-407, 406ş
ve metabolik asidoz, 393
ve nefron işlevi, 404-405, 405ş, 405t,
406ş
ve nedenleri, 401, 402b
son döneme ilerleme, 401-402, 402ş, 402t
transplantasyon, 409
ve anemi, 406
yol açan damarsal lezyonlar, 403
yol açan glomerülonefrit, 403
yol açan hipertansiyon, 218
yol açan piyelonefrit, 403-404
nefrotik sendrom, 404
Böbrekler Ayrıca Renal başlığına da bkz
anatomi, fizyolojik, 304-306, 305ş, 306ş,
307ş
arteriyoller. Bkz aferent arteriyoller, renal;
Eferent arteriyoller renal
asit-baz dengesi ve: Bkz: Asit-baz dengesi,
böbrekler yoluyla
fetal 1020
homeostatik işlevleri 5
ilaçlar ve 330
iritasyonu, bağırsak aktivitesi ve 772
işlevleri 303-304
kan akımı 304-305, 305ş
kan akımı kontrolü 195
kan basıncı ve Bkz Arteriyel kan basıncı
kontrolü, böbrek-vücut sıvıları sistemi
tarafından; renin anjiyotensin sistemi
oksijen tüketimi 316, 317ş
şokla ilişkili lezyonları 277-278
ve geri emilim 311ş, 312, 323, 324ş
böbrek klirensinden hesaplanması 340t,
342-343, 343t
nefronun farklı bölümlerinde 329-334
glomerülötübül dengesi ve 334-335
hormonal kontrolü 337-339, 338ş, 338t,
339ş
içinde hidrostatik ve ozmotik güçler
335-337, 335ş, 336t, 337ş
mekanizması 323-329

düzenlenmesi 334-339
örnek maddelerin 323, 324t, ayrıca özgül
maddelere bkz
özeti 334, 334ş
taşıma maksimumu 326-327, 327ş, 327t
ve glikoneojenezis 817
ve interstisyel sıvı basıncı 183
ve salgılama 311ş, 312, 323, 334
böbrek klirensinden hesaplanması 340t,
342-343, 343t
ve zıt-taşınma 326, 326f
hidrojen iyonlarının 311-312, 326, 326ş,
332-333, 334
organik asitlerin ve bazların 329ş, 330
potasyumun 311-312, 332, 333, 333ş,
337-338
için taşıma maksimumu 326, 327, 327t
yeni doğanda 1024
BPG (2,3-bifosfoglisarat), 500, 500ş
Bradikardi, sinus, 143-144, 143ş
Bradikinin, 199, 200
ağrı uyarısı olarak, 583, 584
astımda, 520
bağırsak duvarında, 761
glomerül filtrasyon hızı, 319
mast hücrelerinden ve bazofillerden, 431
tükürük bezlerinde, 776
Braxton Hicks kasılmaları, 1012
Broca alanı, 668-669, 669ş, 699ş, 700, 704-
705
Brodman alanları, 574-575, 575ş
Bronkospazm
anafilakside, 443
astımda, 444
Bronş dolaşımı, 477
şant kanı, 496, 496ş
Bronşiyoller, 472-473
Bronşlar, 472-473
Brown-Sequard sendromu, 590
Brunner bezleri, 786, 800
Buharlaşma, ısı kaybı, 869, 869ş. Bkz
Terleme.
çok yüksek hava ısısında, 869
hipotalamusta kontrolü, 872, 872ş
Bulantı 804
Bulboretiküler kolaylaştırıcı bölge, 711
gama eferentler, 659-660
gerim refleksi, 660
Bulboüretal bezler, 307ş, 973, 973ş, 679
Burun 474
Burun bezleri, otonom kontrolü 735
Burun boşluğu 472ş, 474
Büyümeyi uyaranlar, hematopoietik kök
hücrelerinin, 415
Büyük rafe çekirdeği, 586-587, 587ş
Büyüme faktörleri, 39
Büyüme hormonu (GH, somatotropin), 895,
896t, 898-904
diyabetojenik etki, 900
dokularda protein depolanması, 899, 904
etki süresinin kısalığı, 901
genel büyümeyi hızlandırıcı etkisi, 898-899,
899ş
hipoglisemide, 901, 949
insülin, 900, 945, 945ş, 947
karbonhidrat kullanımı, 899-900
ketojenik etkisi, 825
kırıkdak ve kemik büyümesi, 900
metabolik etkileri, 899
metabolizma hızı, 864
plazma konsantrasyonu, 901
protein sentezi, 835, 899
salgılama bozuklukları, 902-904, 903ş
salgılanmasının düzenlenmesi, 901-902,
901t, 902ş
salgılayan hücreler, 896, 896t, 897
sekresyonda günlük değişimler, 901, 901ş

somatomedinler, 900-901
 spermatogenez, 975
 tedavide
 cücelikte, 902-903
 yaşlı kişilerde, 904
 yağ kullanımı, 899
 yaşlanma, 901, 904
 Büyüme hormonu inhibitör hormon, 898, 898t, 901-902, 949
 Büyüme hormonu serbestletici hormon (GHRH), 898, 898t, 901-902
 Büyüme, tiroid hormonları, 912
 Büyütülmüş ünipolar ekstremiteler derivasyonları. Bkz Unipolar ekstremiteler derivasyonları, büyütülmüş.

C
 C hücreleri, tiroid, 966
 C lifleri, 563-564, 563ş
 ağrı duyusu, 584, 585, 586
 viseral, 588
 analjezi sistemi, 587
 sempatik, 729-730
 sıcaklık reseptörleri, 592
 soğuk reseptörleri, 592
 C peptit, 940, 940ş
 C Vitamini, 855
 fetüste, 1020
 için yenidoğan gereksinimi, 1025
 izleyen osteoporoz, 969
 Caisson hastalığı, Bkz Dekompresyon hastalığı.
 Cajal'ın interstisyel hücreleri 754
 Cajal, interstisyel hücreleri, 754
 cAMP. Bkz Siklik adenosin monofosfat (cAMP).
 cAMP-bağımlı protein kinaz, 889
 CaSR (Kalsiyum duyarlı reseptör), 965
 CCK. Bkz Kolesistokinin (CCK).
 Ceza merkezleri, 717-718
 bellek ve, 709
 cGMP. Bkz Siklik guanozin monofosfat (cGMP).
 Cheyne-Stokes soluma, 512-513, 512ş
 Cinsel davranış
 amigdala ve, 720
 hipotalamus ve, 717
 Cinsel duyu
 anterolateral sistem ve, 573
 ilişkili erkeğe ait yapılar, 978
 Cinsel eylem
 dişi, 1000
 erkek, 978-979
 için lubrikasyon
 dişi bezler tarafından, 1000
 erkek bezler tarafından, 979
 Cinsel işlev, tiroid hormonlar ve, 914
 Cinsel refleksler, 738, 978, 1000
 Cinsiyet belirleme, 1004
 Cinsiyet hormonu bağlayan globulin, 980
 Cinsiyet kromozomları, 974-975, 981, 1003, 1004
 Cisimleri isimlendirmek, için kortikal alan
 699ş, 700
 Conn sendromu. Bkz Aldosteronizm, primer.
 Corti çomakları, 637, 637ş
 Corti organı 634-635, 634ş, 636-638, 636ş, 637ş
 hasarı 642
 içinde retrograd yollar 641-642
 Corti spiral gangliyonu, 634ş, 636-637, 636ş, 639
 Cowper bezleri. Bkz Bulboüretal bezler.
 CRF (kortikotropin serbestletici hormon (CRH)).
 CRH (kortikotropin serbestletici hormon), 8989, 898t, 931-932
 iştahın baskılanması, 849

Crista ampullaris, 675ş, 676, 676ş, 677
 Cushing hastalığı, 935
 Cushing reaksiyonu, 209
 Cushing sendromu, 935-936, 935ş
 diyabetes mellitus, 952
 ketozis, 825
 osteoporoz, 969
 Cücelik, 902-903

Ç
 Çamurlaşmış kan
 dolaşım şokunda, 277
 septik şokta, 280
 Çapraz ekstensor refleksi, 663, 663ş
 Çekilme refleksleri, 662-663
 Çekirdek 11, 11ş, 17, 17ş
 Çekirdek porları 17, 17ş
 Çekirdek torbalı kas lifleri 657-658, 657ş
 Çekirdek zarı 11, 11ş, 13, 17, 17ş
 Çekirdek zincirli kas lifleri 657-658, 657ş
 Çekirdekçik (ler) 12ş, 17, 17ş, 32
 Çekum, ileoçekal sfinkter, 770
 Çentik, aort basınç eğrisinde, 107, 169ş, 170ş
 Çevresel baskılama, 578-579, 578ş
 Çiğneme 763
 Çiğneme refleksi, 763
 Çiğneme, 763
 Çinko, 856
 Çizgili kas. Ayrıca bkz. İskelet kası.
 kalp kası, çizgili kas olarak 101
 şerit yapısı, 71
 Çocuk, büyüme ve gelişimi, 1027-1028, 1027ş. Bkz Bebek.
 Çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL'ler), 820ş, 821
 Çokbirimli aksiyon potansiyeli 96
 Çoklu lif birikmesi 80
 Çölyak gangliyonu, 729, 730ş, 757
 Çölyak hastalığı, 801
 Çözücü sürüklemesi, 328
 Çözünürlük katsayısı, gazların, 485-486, 486t
 Çürükler, dişi, 971
 florür, 971

D
 D Vitamini, 855, 960-962, 962ş
 Eksikliği
 hiperparatiroidizmi izleyen, 968
 raşitizmde, 968-969
 etkinlikleri, 962
 fetüste, 1020
 fosfat atılması ve, 962
 fosfat emilimi ve, 962, 964-965
 gebelikte, 1010
 hipoparatiroidizm için, 967
 için reseptörler, 962
 için yenidoğan gereksinimi, 1025, 1026
 kalsiyum atılması ve, 962
 kalsiyum emilimi ve, 796, 855, 962, 964-965
 karaciğerde depolanmış, 840, 852
 paratiroid hormon ve, 961-962, 961ş
 renal hidroksilasyonu, 304, 961
 renal yetmezlikte bozukluğu, 406-407
 paratiroid hormon ve, 964-965
 renal kalsiyum geriemiimi ve, 368-369
 D vitaminine dirençli raşitizm, 969
 DAG (diacil gliserol), 890
 Dağ hastalığı
 akut 530
 kronik 530-531
 Dairesel hızlanma, başın, 677, 677ş
 Dakika solunum hacmi 471
 dakika iş çıkışı, kalpte 107-108
 Dalak
 kan yedeği olarak, 175, 175ş
 makrofajları, 427-428
 Damar direnci, 162-165. Ayrıca bkz. Toplam periferik direnç.

arteryel basınç ve, 165, 166
 arteryel basınç vuruları ve, 170
 basınç farkı ve, 159, 160
 birimleri, 162-163
 damar çapı ve, 164
 hematokrit ve, 164-165, 165ş
 iletkenliği ve, 163, 164
 pulmoner. Bkz. Pulmoner damarsal direnç.
 seri ve paralel devrelerde. 164, 164ş
 venöz basınç ve, 172
 Damar gerilebilirlikleri, 167-168, 168ş
 Damar düz kası. Ayrıca bkz. Kan akışı kontrolü.
 aldosteron ve, 927
 kan akışının otoregülasyonu ve, 194-195
 kontrol eden yerel etmenler, 97
 nitrik oksit ve, 195, 196ş
 Damar endotelial büyüme faktörü (VEGF), 198
 Damarsal kapasitans, 167. Ayrıca bkz. Damarsal uyum.
 sinaptik kontrolü, 168
 Damarsal uyum, 167, Ayrıca bkz. Damarsal kapasitans.
 arteryel, 167
 basınç vuru hızı ve, 169-170
 nabız basıncı ve, 168-169
 tarafından basınç vuru azalması, 168, 170
 venöz, 167
 Defekasyon, 771-772
 parasempatik uyarılma, 787
 parasempatik, 738, 757, 771, 771ş
 spinal, 757
 Defibrilasyon
 atriyal, 152
 ventriküler, 151, 151ş
 kardiyopulmoner resüsitasyonunda, 151
 Dehidratasyon
 aldosteron salgılanması, 795
 diyabetes mellitusta, 950
 diyare ile, 796
 hipernatremi, 295, 295t
 hiponatremi, 294-295, 295t
 hipovolemik şokta, 279
 sıvı tedavisi, 280
 yenidoğanda, 1024
 Dehidroepiandrosteron (DHEA), 922, 923ş, 924t, 934, 980
 plasentada östrojen sentezi, 1008
 Dehidrojenazlar, 813, 814, 815,
 Deiyodinaz, 909
 eksikliği, 917
 Dekarboksilazlar, 814
 Dekompresyon hastalığı, 537, 538-539, 538ş
 Deksametazon supresyon testi, 935
 Deksametazon, 922-923, 924t
 Dekstran solüsyonu, 281
 Delta dalgaları, 723ş, 724-725, 725ş
 Demans, 726
 Alzheimer hastalığında, 727-728
 Huntington hastalığı, 694
 serebrovasküler hastalık, 728
 Demet dal bloku
 eksen sapması, 136-137, 136ş, 137ş
 QRS'in ilerlemesi, 138, 142
 T dalgası, 142
 Demet dalları, 115, 116ş, 118. Bkz Purkinje lifleri.
 Demir 418-419, 856
 ateroskleroz ve 829
 emilimi 419, 796
 fetusta birikmesi 1020, 1020ş
 gebelikte 1010
 günlük kaybı 419
 hemoglobin yıkımından 840
 işlevleri 418

- Demir (*devamı*)
taşınması, depolanması ve metabolizması
418-419, 418ş, 840
yenidoğanın gereksinimi 1025
- Demir, akciğer 522ş, 523
- Demir sülfid proteinleri 814
- Demiyelinizasyon
B12 vitamini eksikliğinde, 854
ozmotik aracılı, 295
- Dendritik hücreler, 440
- Dendritler, 543, 544ş, 547, 547ş
uyarılma ve inhibisyon, 555-556, 556ş
- Denervasyon aşırı sensitivitesi, 737, 737ş
- Denervasyon, iskelet kasının, 82
- Denge. Bkz Postür; Vestibuler aparey.
ayak tabanı basıncı, 678
boyun propriyoseptörleri, 678
duyusu, 571
eksteroseptif bilgi, 678
görsel bilgi, 678
serebellum, 686-687
statik, 676-677
- Denizaltılar, 540
- Dental lamina, 970-971
- Dentat çekirdek, 683, 684, 684ş, 688
lezyonları, 689
- Dentin, 969, 969ş, 970
çürükler, 971
gelişimi, 970, 970ş
mineral değişimi, 971
- Dentinal tübüller, 970
- Deoksikortikosteron, 922, 923ş, 924t
- Deoksiribonükleik asit. Bkz DNA
(deoksiribonükleik asit).
- Deoksiriboz, 27, 28ş
- Depo kalın bağırsak, 797
- Depolarizasyon dalgaları, 121-123, 122ş. Bkz
P dalgası; QRS kompleksi.
akım dalgası, 124, 124ş
yavaş iletimi, T dalgası, 142
- Depolarizasyon, aksiyon potansiyelinin, 61,
61ş, 64-65
kalsiyum kanalları, 64
- Depresyon, mental, 726-727
- Deri grefti, hücrelerarası sıvı basıncı ve, 183
- Deri ısı, 867
- Deri ısı, 867
ayar noktası ve, 874, 874ş
düzenleyen yerel refleksler, 875
- Deri
doku makrofajları, 426
enfeksiyona karşı savunmada, 433
homeostatik işlevleri, 6
ısı yitimi
kan akışı ve, 868, 868ş
mekanizması, 868-870, 869ş
kan akışı kontrolü, 195
kolesterol, 827
östrojenler ve, 994
su yitimine duyarlılık, 285, 286t
testosteron ve, 982
vitamin D sentezi, 960
- Derin çekirdek hücreleri, 684-685, 684ş, 687
- Derin duyular, 571
- Derin reseptörler, 560b, 580
- Derin serebellum çekirdekleri, 683-684, 684ş,
685, 688,
lezyonları, 689
- Derin suya dalma, 535-540
dekompresyon, 537-539
derinliği
basıncın, 535, 536ş
kan hacminin, 535
SCUBA apareyi ile, 539, 539ş
yüksek parsiyel basınçlar, 535-539
karbondioksitin, 537
nitrojenin, 535
oksijenin, 499, 535-537, 536ş
- Derinlik algılaması, 605, 605ş, 650
- Dermatomlar, 582, 582ş
- Deserebrasyon rijiditesi, 674
- Desibel birimi, 638-639, 638ş
- Desidia, 1005
- Desidia hücreleri, 1005, 1008
- Desmopresin, 354-355
- Destek hücreler
olfaktör zarın, 649, 649ş
tat tomurcuğunun, 646
- Detoksifikasyon, enzimleri, 20
- Detrosor kası, 306-308, 307ş, 309
işeme refleksi, 309
parasempatik lifleri, 308
- Dev piramidal hücreler, 669-670
- DHEA. Bkz Dehidroepiandrosteron (DHEA).
- Dış iş, kalpte, 108-109, 108ş, 109ş
- Diyabetes insipidus, 295
merkezi, 354
nefrojenik, 354-355, 408
- Diyabetes mellitus, 939, 950-954
arteriyoskleroz, 953
asidoz, 393
ateroskleroz, 829
besinlerin metabolik kullanımı, 845
beyin metabolizması, 749-750
glomerül filtrasyon hızı, 321
hiperkalemi, 361
idrara çıkışı, 397
idrarla glikoz atılması, 327
jigantizm, 903
kanda yağ asitleri, 821
karaciğerde trigliseritler, 822
keto, 823
maternal, 1026
son evre böbrek yetmezliği, 402, 403
tanısı, 952-953, 953ş
tip I, 950-951
büyük bebekler, 1026
C peptit, 940
fetal morbidite, 1026
klinik özellikleri, 952t
klinik özellikleri, 952t
tedavisi, 953
- Diapedez, 415
lenfositler, 425
monosiler, 425
nötrofiller, 424ş, 425, 428, 428ş
- Diaçilgliserol (DAG), 890
- Difüz bağlantılar, düz kasın, 94-95
- Difüzyon kapasitesi, 491-492, 492ş
yüksek irtifada, 529
- Difüzyon katsayısı, gazın, 487, 487t
solunum zarı, 490-491
- Difüzyon potansiyeli, 57-58, 57ş
istirahat zar potansiyeli, 60, 60ş
- Difüzyon
gazların. Bkz Karbondioksit, difüzyonu;
Oksijen, difüzyonu.
fiziki, 485-487, 486ş
solunum zarından, 485, 486, 487, 489-
492, 492ş
moleküler ve iyonik hareket olarak, 46
ozmoz, 290
- Dihidropiridin reseptörleri, 88, 88ş
- Dihidrottestosteron, 979, 980, 982-983
kimyasal yapısı, 980ş
- Diisopropil flurofosfat, 86
- Dijital
diürez, 263
kalp yetmezliğinde, 258
akut akciğer ödemi ile birlikte, 261
kompanse olmayan, 263, 263ş
kardiyojenik şokta, 359
ventriküler taşikardi, 149
- Dijital toksisitesi, T dalgası değişiklikleri,
142, 142ş
- Dikensi potansiyeller
gastrointestinal düz kasın, 753-755, 754ş
viseral düz kasın, 95-96, 95ş
- Dil, 699-700, 699ş, 702, 703-705, 704ş. Ayrıca
bkz: Konuşma
- Dinein, silyaların, 25
- Dinlenme zar potansiyeli,
düz kasın, 95
gastrointestinal düz kasın, 753-754, 754ş,
755
iskelet kası lifinin, 87
nöronal somanın, 552, 552f
sinir lifinin, 59-60, 59ş, 60ş
- Dinorfin, 587
- Dipeptidazlar, 791
- Direnç, vasküler. Bkz. Vasküler direnç.
- Disakkaridler
besin kaynakları, 789-790
sindirimi, 787-789, 790, 790ş
- Disatri, 689
- Disbarizm. Bkz Dekompresyon hastalığı.
- Disdiadokokinezi, 689
- Disleksi, 701, 703
- Dismetri, 689
- Disosiasyon sabiti, 381
- Dispne, 522
- Disse aralıkları, 837, 837ş, 838
- Disse aralıkları, 837, 837ş, 838
- Distal tübül, 306, 306ş. Bkz Makula densa.
idrardaki konsantrasyonu, 346, 346ş, 348t,
350, 350ş, 352ş, 353
kalsiyum geriemi, 368-369
potasyum salgılanması, 364, 366, 366ş
sulandırıcı segment, 331
taşınma özellikleri, 331-333, 332ş, 333ş
- Dişi cinsiyet organları, 987, 987ş, 988ş
gebelikte, 1009-1010
- Dişi fertilitesi, 1000-1002
- Dişi hormonları, 987-988. Bkz Over
döngüsü; Over hormonları.
plazma konsantrasyonları, 988, 988ş
- Dişler, 969-972
anormallikleri, 971-972
gelişimi, 970-971, 970ş
işlevleri, 969
kısmaları, 969, 969ş
mineral değiş-tokuşu, 971
- Diüretikler, 397-399, 398ş, 398t
esansiyel hipertansiyon için, 226
hiponatremi, 294-295
kalp yetmezliğinde, 258
akut akciğer ödemi ile birlikte, 261
metabolik alkaloz, 393
- Diverjans, nöral yollarda, 566, 566ş
- Diyaliz, böbrek, 409-410, 410t
- Diyare, 802-803
hiponatremi, 294-295
iritasyona cevap olarak, 787
kalsiyum kaybı, 966
maternal emilim kapasitesi, 797-798
metabolik asidoz, 392
psikojenik, 802
şiddetli, 796, 797-798
- Diyastol sonu basınç, 108
önyük olarak, 109
- Diyastol sonu hacim, 106, 108, 109ş
- Diyastol, 105, 105ş
kalp hızının süresi, 105
ventriküllerin doluşu, 105ş, 106
- Diyastolik basınç eğrisi, 108, 108ş
- Diyastolik kan basıncı, 158, 168
ölçümü, 170-171, 170ş
yaşa bağlı yükselme, 171, 171ş
- DNA (deoksiribonükleik asit), 27, 27ş. Bkz
Transkripsiyon.
çekirdekteki yeri, 17, 17ş
metilasyon, 36
mitokondride, 16

- replikasyonu, 37-38
viral, 18
yapısı, 27-29, 28ş, 29ş
DNA ligaz, 37-38
DNA polimeraz, 37-38
DNA tamiri, 37-38
Doğal bağışıklık 433, Ayrıca bkz Kompleman sistemi; Doğal katil lenfositler; Fagositöz
Doğal katil lenfositler 433
Doğrultma refleksi, 664
Doğrusal hızlandırıcı kuvvetler 532-533, 532ş
Doğrusal hızlanma, başın 676-677
Doğum 1012-1013, 1012ş
Doğum sancısı 1013
Doğurmak 1011-1014, 1012ş
sonrasında rahmin kıvrılması 1013-1014
Doku faktörü, 455, 455ş, 456
protrombin zamanı ve, 461
Doku jel, 180-181
Doku kapillaresi, yüksek irtifa ve, 529
Doku plazminojen aktivatörü (t-PA)
kardiyojenik şok için, 259
pıhtı erimesi ve, 457
pulmoner emboli için, 459
trombotik tıkanma için, 459
Doku tiplmesi, 449
Doku tromboplastini. Bkz. Doku faktörü.
Doku ve organların nakli, 449-450
böbrek nakli, 409
Dokuların damarlanması, kan akışı
düzenlenmesi ve, 197-198, 197ş
Dokunma, 571. Ayrıca bkz. Taktıl
reseptörler; Taktıl duyuvar.
merkezi sinir sistemine yollar, 573
Dolaşım durması, 281-282
vazomotor yetersizlik, 277
Dolaşım sistemi, 4-5, 4ş
Dolaşım şoku, 234, 273-272. Bkz.
Kardiyojenik şok.
aldosteron yetersizliğinde, 925
anafilaktik, 280
sempatomimetik ilaçlar, 281
arteryel basınç, 273
böbrek iskemisi, 401
doku harabiyeti, 273-274, 277-278, 278ş
dolaşım durması, 281
evreleri, 274
gastrointestinal vazokonstriksiyon, 762
hemorajik. Bkz. Hipovolemik şok.
hiyovolemik. Bkz. Hipovolemik şok.
histaminle uyarılan, 280
ısı çarpması, 876
nedenleri, 273
nörojenik, 279-280
sempatomimetik ilaçlar, 281
septik, 280
tanımı, 273
tedavisi, 280-281
Dolaşım. Bkz. Kan akımı; Sistemik dolaşım.
ana prensipleri, 4, 4ş, 158-159
bölümleri, 157, 158ş
kesit alanları, 157, 158, 158ş
basınçları, 158, 159ş
içindeki kan hacimleri, 157, 158ş
fetusta, 1022-1022ş
mikrodolaşım, 177-178, 178ş
sinirsel düzenlenmesi, 2*1-204, 202ş,
204ş. Bkz. arteryel kan basıncı kontrolü,
sinirsel.
yeni doğanda
özel problemleri, 1024, 1024ş
Doluş basıncı. Bkz. Ortalama dolaşım doluş
basıncı; Ortalama sistemik doluş basıncı.
Donnan etkisi, 184, 287
Dopamin sistemi, beyinde, 712, 713, 713ş
Dopamin
bazal gangliyonlarda, 682-693, 692ş
Parkinson hastalığı, 693
merkezi sinir sistemi transmitteri olarak,
551
norepinefrin sentezinde, 732
prolaktin salgılanması, 1015
şizofreni, 727
Doppler akımölçer, 160-161, 161ş
Dorsal kolon-mediya lemniskal sistem,
573-580
anatomisi, 573-574, 573ş, 574ş, 575ş
duruş duyuşu, 580
duyu tipleri, 573
genel bakış, 573
hızlı değişen duyuvar, 579
liflerin uzamsal yerleşimi, 574
uyarı iletimi ve analizi, 577-579, 578ş
Dorsal lateral genikül çekirdek, 623-624,
623ş
Dorsal solunum grubu, 505-506, 506ş
Down sendromu, Alzheimer hastalığı
özellikleri, 728
Doygunluk merkezi, 716, 845, 849
Doygunluk, 845
Doymamış yağlar
ateroskleroz önlenmesi ve, 827
karaciğerde oluşun, 822
vitamin E ve, 855
Doymuş yağ, kan kolesterolü ve, 827
Dönüştürücü enzim, 220-221, 220ş
Dördüncü (atriyal) kalp sesi, 266, 267ş
Döteranop, 616
Duktus arteriyozus, 269-270, 270ş, 1022,
1022ş. Bkz. Patent duktus arteriyozus.
kapanması, 270, 1023
Duktus venosus, 1022, 1022ş, 1023
Duodenokolik refleksi, 771
Duodenum. Bkz. İnce bağırsak.
mide boşalması, 767-768
müküs, 786
peptik ülseri, 800, 800ş, 801
Dural sinüsler, negatif basınç, 173
Durum duyuvarı, 571, 573, 580, 580ş
Duysal alanlar, serebral korteksin, 698, 698ş,
699ş
Duysal reseptörler, 543, 544ş. Ayrıca bkz.
Taktıl reseptörler.
ayırma duyarlılığı, 559
reseptör potansiyelleri, 560-562, 561ş
tipleri, 559, 560b, 560ş
uyumu, 562-563, 562ş
Duysal sinir lifleri
omurilikte, 655, 655ş, 656-657, 656ş
sınıflandırma, 563-564, 563ş
ve toplanma, 564, 564ş, 565ş
Duysal sinyaller
beyin kökü uyarım alanı ve, 711-712
tarafından hipokampal etkinleştirme, 718-
719
Duysal uyarı yoğunluğu
aralığının büyüklüğü, 579
kararı, 579, 580ş
Duysal yollar. Ayrıca bkz. Anterolateral
sistem; Dorsal kolon-orta lemniskal
sistem.
kortikofugal, 581-582
merkezi sinir sistemi içine, 569
ve baskılayıcı geribildirim, 569
Duyu modalitesi 559
Düğümmler arası yollar, kalpte 115, 116ş, 117,
117ş
Düşük basınç reseptörleri 208
Düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL) 821
adrenokortikal hormon sentezi ve 922
ateroskleroz ve 828-829
reseptörleri
mutasyonların etkilediği 827, 828-829
statinler ve 829
Düşünce, 705-706
holistik teorisi, 706
iletişimi, 703-704
iyileşmesi, 703
prefrontal ilişki alanı ve, 700, 703
Wernicke alanı, 701, 704-705
Düz endoplazmik retikulum, 14, 15ş, 20, 20ş
Düz kas, 91-98
aksiyon potansiyelleri olmadan kasılma,
96, 97
aksiyon potansiyelleri. Bkz. Aksiyon
potansiyel(ler)i, düz kas.
azami kasılma gücü, 93
bağırsağın, gerilme ile tetiklenen
uyarılması, 96
çoklu-birim, 91, 91f, 95, 96
damarda. Ayrıca bkz. Kan akışı kontrolü.
intrensk tonusu, 737
kan akımı otoregülasyonu ve, 194-195
kontrol eden yerel etmenler, 97
nitrik oksit ve, 195, 196ş
enerji talebi,
gecikme dönemi, 97-98
için uyarıcı etmenler, 94, 97
iskelet kası ile karşılaştırma, 91, 92-93, 94
istirahat zar potansiyeli, 95
kasılma mekanizması, 92-93, 92ş
kalsiyum iyonları ve, 93-94, 94ş, 97-98
kavşak potansiyeli, 96
lenfatik damarların, 188
mandal mekanizması, 93, 94
metarteriyollerin, 177, 193
otonom inervasyon ve kontrolü, 94-95, 94ş
pacemaker dalgaları, 96
peristaltizm, 759
prekapiller sfinkterin, 177, 193
sinir-kas bağlantıları, 94-95, 94ş
stres-gevşemesi, 93
ters, 93
tipleri, 91, 91fş
trakea, bronş ve bronşiyollerin, 472-473
üzerine hormonal etkiler, 97
yapısal organizasyonu, 91, 91ş, 92, 92ş
yavaş dalga ritmi, 95ş, 96
Düz kasın stres gevşemesi, 93
ters, 93
Düzenleyici T hücreleri, 442
E
E Vitamini, 855
fetüste, 1020
Eddy akımları, 161
Edinger-Westphal çekirdeği, 631, 631ş, 632
Edinsel bağışıklık, 433-442. Bkz. Antikorlar;
Antijen(ler); Lenfositler
başlıca tipleri, 433, 434
kendi dokularına tolerans, 442
pasif, 442
Edinsel immün yetmezlik sendromu (AIDS)
tüketme sendromu, 852
yardımcı T hücreleri, 440-441
EEG. Bkz. Elektroensefalogram (EEG).
Eferent arteriyol(ler), renal, 304-305, 305ş,
306, 307ş, 311ş
anjyotensin II, 338, 339
fizyolojik kontrolü, 317-318
geriemiil hızı, 336
glomerül filtrasyon hızı, 315, 316, 316ş
tubuloglomerül geribildirim, 320, 320ş
Efektörler, 543
Efüzyon, 300
Egzersiz testi, kalp rezervinin, 261-262
Egzersiz. Bkz. Spor fizyolojisi.
akciğer dolaşımı, 480, 481ş
anaerobik glikoliz, 860-861
arter basınç artışı, 205, 210, 232, 232ş
büyüme hormonu salgılanması, 901, 902
dolaşımın yeniden düzenlenmesi, 244-245
enerji kullanımı, 864, 864t

Egzersiz. (devamı)

glukagon salgılanması, 948-949
gastrointestinal vazokonstriksiyon, 762
hiperpotasemi, 362
iskelet kasına kan akımı kontrolü, 191, 195, 196-1967, 198, 243-244
kalp debisi, 210, 230, 230ş, 232, 244, 245, 245ş
sporcu antrenmanı, 1038, 1038ş, 1039, 1039ş
kalp kapak lezyonları, 269
kandan oksijenin alınması, 495-496
koroner kan akımı, 246
lenfatik pompa, 188
obezite, 850, 851
oksijen borcu, 861
oksijen difüzyon kapasitesi, 491
oksijen taşınması, 498-499, 499ş
oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrisi, 500
oluşan laktik asit, kalbin enerjisi için, 816
solunumun düzenlenmesi, 510-511, 510ş, 511ş
ter bezleri, 870
yağ kullanımı, 825
yaşam uzatıcı etkisi, 1041
Einthoven kanunu, 125
Einthoven üçgeni, 125, 125ş
Ejakülasyon kanalı, 973, 973ş, 976
Ejakülasyon, 979
sempatik fonksiyon olarak, 738, 979
Ejeksiyon fraksiyonu, 106
Ejeksiyon, süresi, 105ş, 106, 108, 108ş, 109ş
EKG. Bkz Elektrokardiyogram (EKG).
Eklampsı, 1011
Eklem açılı, durum reseptörleri ve 580
Eklem boşluğu, içinde efüzyon 300
Eklem reseptörleri
adaptasyonu 562,562ş
boyun,678
öngörü işlevi 563
Ruffini sonlanmaları olarak 572
Ekokardiyografi, kardiyak debi, 240
Eksositoz, 19, 21
ameboid harekette, 23, 23ş
gastrointestinal sekresyonların, 774
katekolaminlerin, 884
peptit hormonların, 882
protein hormonların, 882
Ekspirasyon havası, 487t, 489, 489ş
Ekspirasyon kompiyans eğrisi, 467, 467ş
Ekspirasyon rezerv hacmi, 469, 469ş
Eksteroreseptif duyular, 571, 678
Ekstrafüzal kas lifleri, 656ş, 657, 659
Ekstrapiramidal sistem, 671
Ekstrasistol. Bkz Erken kasılmalar.
Ekstremsk pıhtılaşma yolu, 454-455, 455ş, 456
Ekşi tad, 645, 646, 646t
tükürük ve, 776
Ektopik alanlar, nedenleri, 146
Ektopik atım. Bkz Erken kasılmalar.
Ektoplazm, 16
Ekzoftalmi, hipertiroidizmde, 916, 916ş
El becerileri, korteks tarafından kontrolü, 669
Elastaz, 791
Elastin, akciğerlerde, 467
Elektrik şoku
defibrilasyon
atriyal, 152
ventriküler, 151, 151ş
Elektrik sel sinapslar, 546
Elektroensefalogram (EEG), 723, 724
dalgalarda frekansı, 723, 724-725, 724ş
epilepsi, 725, 725ş, 726
normal tip dalgalarda, 723ş, 724
uykuda ve uyanıklıkta, 723, 724, 725, 725ş
voltajları, 723, 724-725

Elektrokardiyogram (EKG)

akım dalgaları, 123-124, 124ş
anjina pektoris, 141
atriyal fibrilasyonda, 152, 152ş
atriyal flutterde, 152-153, 153ş
atriyal kasılma, 122
atriyoventriküler blokta
birinci derece, 144-145, 144ş
ikinci derece, 145, 145ş
üçüncü derece (tam), 145, 145ş
demet dal boğunda, 136-137, 136ş, 137ş, 138
T dalgası, 142
düşük voltaj, 137, 137ş
elektrik sel alternansta, 145-146, 145ş
kalbin göğüsteki durumu, 135
kalp döngüsü, 105, 105ş
kaydetme yöntemleri, 123
kullanılan derivasyonlar, 124-127, 125ş, 126ş. Bkz Bipolar ekstremiteler derivasyonları.
eksenleri, 130, 130ş
miyokard iskemisi veya infarktüsünde akım hasarı, 140-141, 140ş, 141ş
hafif iskemide, 142, 142ş
normal voltajlar, 123
normal, 121-123, 121ş
vektör analizi, 131-134, 132ş, 133ş
paroksizmal taşikardide
atriyal, 148, 148ş
ventriküler, 148-149, 149ş
parsiyel interventriküler blokta, 145-146, 145ş
erken kasılmalar ile
atriyal, 146, 146ş
A-V düğüm veya A-V demet, 146, 146ş
ventriküler, 146-147, 147ş
QRS uzaması, 137-138, 141
sinoatriyal düğüm boğunda, 144, 144ş
sinüs bradikardisinde, 143ş
sinüs taşikardisinde, 143, 143ş
torsades de pointes, 147, 148ş
uzun QT sendromunda, 147, 148ş
vektör analizi, 129-142
akım hasarı, 138-141, 139ş, 140ş, 141ş
atriyal T dalgası, 133-134, 133ş
eksen, 130, 130ş
eksen sapması, 135-137
erken ventrikül kasılmaları, 147-147
her derivasyondaki potansiyel, 130-131, 130ş, 131ş
normal EKG, 131-134, 132ş, 133ş
ortalama elektriksel eksen, 134-137, 135ş
P dalgası, 133-134, 133ş
prensipleri, 129-131
QRS kompleksi, 131-132, 132ş
T dalgası, 133, 133ş
vektörkardiyogram, 134, 134ş
vektörün yönü, 129,130ş
ventrikül fibrilasyonunda, 150-151, 151ş
ventrikül hipertrofinde, 135-136, 135ş, 136ş, 137-138
ventrikül kasılması, 122-123
voltaj bozuklukları, 136ş, 137, 137ş
voltaj ve zaman kalibrasyonu, 123
yüksek voltaj, 135ş, 136ş, 137
erken ventrikül kasılmaları, 147-147
Elektrokonvülsif tedavi, 727
Elektrolitler. Bkz Özgün elektrolitler.
böbrekte düzenlenmesi, 303, 304ş, 311-312
gastrointestinal salgılarda, 774-775
kalın bağırsakta, 797-798
diyare, 797, 802
mide içeriklerinde, 768
Elektromanyetik reseptörler, 559, 560b
Elektromanyetik akımölçer, 160, 160ş
kalp debisi ölçümü için, 240, 240ş

Elektron taşıma zinciri, 814-815, 814ş

Elektrotonik iletim, 555, 556, 556ş
retina hücrelerinde, 617-618
ELISA (enzim-bağılantılı immunosorbent tayini), 892, 892ş
Emboli, 459
Embriyo. Bkz Fetus; İmplantasyon.
erken beslenmesi, 995, 1005, 1008
hücre farklılaşması, 40
hücrelerin ameboid hareketleri, 24
Emetropi, 602, 602ş
Emilim, Bkz, Böbrek(ler), geri emilim; Kalın bağırsak, emilim; İnce bağırsak, emilim.
Emisyon, 979
Emosyonlar. Bkz Limbik sistem.
Endojen pirojen, 875-876
Endokohlea bezleri
anatomik yerleri, 881, 882ş
ATP'den enerji, 859
bebeğe, problemleri, 1026
düzenleyici işlevleri, 5-6
genel bakış, 883t
otonom kontrolü, 734t, 735
Endokrin hormonlar, 881. Bkz Hormonlar.
Endolenf, 637-638, 676, 677
Endometriyozis, infertilite, 1001
Endometriyum döngüsü, 995-996, 995ş
Endometriyum
implantasyon. Bkz. İmplantasyon.
östrojen, 993
progesteron, 994
Endoplazmik retikulum vezikülleri, 15, 15ş, 20-21, 20ş
Endoplazmik retikulum, 12ş, 14-15, v 15ş
çekirdek zarı, 17, 17ş
gastrointestinal sekresyonlarda, 774, 774ş
Golgi aygıtı, 15, 15ş, 20-21
kas lifinin. Bkz Sarkoplazmik retikulum.
ribozomlar, 14, 20, 20ş, 33-34, 34ş
salgı vezikülleri, 20, 20ş
trombositler, 451, 454
Endorfinler, 587
[beta]-endorfin, 933-934, 933ş
Endositoz, 18-19, 18ş
adrenokortikal hormon sentezi, 922
kapiller endotelde, 178
ameboid harekette, 23, 23ş
Endostatin, 198
Endotel hasarı
ateroskleroz, 827-828, 828ş, 829
endotelin serbestlemesi, 196
Endotel hücreleri
arterlerin ve arteriyollerin
nitrik oksit, 195-196, 196ş
sürtünme stresi, 195-196
kapillerlerin, 177-178, 178ş
difüzyon, 179-180
karaciğer sinüzoidlerinin, 187, 187ş, 188-189
pıhtılaşma, 452, 457, 459
trombositlerin yapışması, 452
Endotel kaynaklı gevşetici veya kasıcı faktörler, 195-196, 196ş
Endotelin, 196
glomerul filtrasyon hızı, 318
Endotoksin
aktif olan pıhtılaşma, 459
ateş, 875-876
dolaşım şokunda, 277
Enerji kaynakları. Bkz Adenozin trifosfat (ATP); Yağlar, enerji kaynağı olarak; Besin(ler), enerji içeren; glikoz, enerji yapımı; Protein(ler), enerji kaynağı olarak; Trigliseritler, enerji yapımı.
Enerji serbestlenmesi
hızı, 861-862. Bkz Metabolizma hızı.
son ürün olarak ısı, 862
Enerji tüketimi, 863-865. Bkz Metabolizma hızı.
akciğer ventilasyonu için, 468

- besinin işlenmesi için, 864-865
bileşenleri, 863, 863ş
esansiyel metabolik işlevler için, 863-864, 864ş
fiziksel aktiviteler için, 864, 864t
günlük aktiviteler için, 863
hipotalamus, 846, 849
iskelet kası kasılması için, 73, 74, 75, 76, 78-79
kaşekside, 852
titremesiz termojenez, 865
Enkefalinler, 587, 587ş
bazal gangliyonlarda, 692-693, 692ş
Enterik lipaz, 792
Enterik sinir sistemi, 755, 756, 756ş
bez sekresyonları, 773
defekasyon refleksi, 771
duysal lifler, 755, 757
ince bağırsak, 769
mide boşalması, 767
mideden pepsinojen salgılanması, 779
nörotransmitterleri, 756-757
otonom etkiler, 735, 755, 756-757
pankreas sekresyonları, 782
peristaltizm, 759
refleksleri, 757
safra kesesi boşalması, 785
Enterit, 802
Enterogastrik refleksler, 757, 767-768
ters, 780
Enterohepatik dolaşım, safra tuzlarının; 785
Enterokinaz, 781
Enterokromafin benzeri hücreleri, 779
Enterositler. Bkz villus, bağırsak.
kriptleri, sekresyonları 786-787
sindirim enzimleri, 787, 790, 791, 792
Enzim-bağımlı immunosorbent tayini (ELISA), 892, 892ş
Enzimler, 11, 27
bağı hormon reseptörleri, 888, 888ş
düzenlenmesi, 35, 36-37
G proteini aktivasyonu, 887, 887ş
reaksiyon hızları, 861-862, 862ş
sentetik işlevleri, 35
zar proteinleri, 13, 14
Eozinofilik kemotaktik faktör, astımda, 520
Eozinofiller, 423, 423t, 424ş, 430
Epididim, 973, 973ş
spermatozoa olgunlaşması, 975, 976
Epidural boşluk, negatif basınç, 183
Epilepsi, 725-726, 725ş. Bkz Nöbetler.
nöronal döngüler, 569
Epinefrin
adrenal medulladan salgılanması, 730, 732, 736, 884, 921
bazal düzeyi, 737
şokta, 275
adrenerjik reseptörler, 733
bronşiyal dilatasyon, 473
fosforilaz aktivasyonu, 812
gastrointestinal düz kas, 755, 756, 757
glikoz varlığı, 812
glomerül filtrasyon hızı, 318
insülin salgılanması, 947
iskelet kasında vazodilatasyon, 204, 244
koroner kan akımı, 247, 248
metabolizma hızı, 867
sempatomimetik ilaç olarak, 739
sentezi, 732, 884
şokta, 281
ter bezleri, 870
termojenez 873
vazokonstriktör olarak, 199, 204
iskelet kasında, 244
yağ asiti mobilizasyonu, 825
Eplerenon, 332, 333ş, 399
Ereksiyon
dişi, 1000
penil, 196, 738, 978-979, 979ş
Eretil işlev bozukluğu, 985-986
fosfodiesteraz-5 inhibitörleri, 196
Eritroblastlar, 415ş, 420. Bkz Proeritroblastlar.
Eritroblastozis fetalis, 415ş, 420, 447-448, 1024
Eritropoietin, 304, 416-417, 416ş
böbrek hastalığı, 304, 406, 416
Eritrositler. Bkz Kırmızı kan hücreleri (eritrositler).
Eritrositler (kırmızı kan hücreleri), 413- 420
dalaktan geri alımı, 175
depolanmasında dalak, 175
fötal, 1019-1020
hemoglobin yoğunluğu, 413. Ayrıca bkz. Hemoglobin
işlevleri, 413
konsantrasyonu, kanda, 413
kortizol ve, 931
metabolik sistemleri, 419
radyoaktif-işaretili, kan hacmi ölçümünde, 290
şekli ve boyutu, 413, 415ş
testosteron ve, 982
üretimi, 414-417, 414ş, 415ş
düzenlenmesi, 416-417, 416ş
üzerinde A ve B antijenleri, 447, 446ş, 446t, 447t
yaşam süresi, 419-420, 840
yıkımı, 840, 841
Eritrosit sayısı, yenidoğanda, 1024, 1024ş
Erkek cinsel eylemi 978-979
Erkek cinsel organları 973, 973ş
Erkek hipogonadizmi 985, 985ş
Erkek hormonları
androjenik . Bkz Androjenler, estosteron
hipotalamohipofizer aks ve 983-984, 983ş
Erkek klimakterik 984
Erken kasılmalar, 146-147
atriyal, 146, 146ş
A-V düğüm veya A-V demet, 146, 146ş
nedenleri, 146
tanımı, 146
uzun QT sendromlarında, 147, 148ş
ventrikül kaynaklı, 146-147, 147ş
refrakter dönem ve, 103, 103ş
ventrikül kaynaklı paroksizmal taşikardide, 148-149
Esas hücreler, böbreğin, 332, 332ş
aldosteron ve, 337
potasyum ve, 362-364, 363ş
Esas madde, 20
kemiğin, 957, 958
Eser elementler, 856, 857
Esneyebilirlik, vasküler, 167-168, 168ş. Bkz Vasküler kompliyans
ESRD. Bkz Son evre böbrek hastalığı (ESRD).
Eşhacimli gevşeme 105ş, 106, 108, 108ş, 109ş
Eşhacimli kasılma 105ş, 106, 108, 108ş, 109ş
Eşik altı bölge, 565-566
Eşik altı uyarım, 565
Eşik üstü uyarım, 565
Eşleşmiş kimyasal reaksiyonlar, 809
Et, sindirimi
elastinin 791
kollajenin 791
Etakrinik asit, 397
Etkinlik, kardiyak kasılmanın, 110
Evans mavisi boyası, 290
F
FAD (flavin adenin dinükleotit), 854
Fagositler dalakta 175
Fagositotik veziküller 19, 19ş, 425-426
Fagositoz, 18, 19, 423, 425-426
apoptozdan sonra 40
bakterisidal ajanlar ve 20, 426
doğumsal bağışıklık ve 433
eozinofiller tarafından 430
ile aköz humorun temizlenmesi 607
inflatuvar yanıtı 428, 429
monosit-makrofaj sistemi ve 426-428
opsonizasyon ve 439, 439ş
F-aktin, 75, 75ş
Fallop tüpleri
anatomisi, 987, 987ş, 988ş
fertilize ovumun taşınması, 1004, 1004ş
ilişkili infertilite, 1002
ovumun girişi, 1003, 1004ş
östrojenik etkileri, 993-994
progesteron, 995
spermin taşınması, 1000, 1003
Fallot dörtlüsü, 271, 271ş
Falvin adenin dinükleotit (FAD), 854
Fanconi sendromu, 408
Faringoözofagal sfinkter 764
Farklılaşma uyarıcıları, hematopoietik kök hücrelerinin, 415
Farklılaşma, hücre, 39-40
Fasikulus, 72ş
Fastigial çekirdek, 683, 684, 684ş
lezyonları, 689
Fazik reseptörler 563
Fazla hidrasyon
hipernatreminin neden olduğu 295t, 296
ve hiponatremi 295, 295t
Feçes
azot, 845
çamur renginde, 842
içeriği, 798
oluşumu, 797-798
safra, 840
su kaybı, 285, 286t
yağ, 802
Fenestre kapillerler, glomerülde, 312
Feniltiyokarbamid 646
Fenn etkisi, 76
Ferritin, 418ş, 419-420, 840
Fertilite, dişi, 1001-1002
Fertilizasyon, 977, 1003-1004, 1004ş
dişi orgazmı, 1000
döngü süresi, 1000-1001
prostaglandinler, 976
servikal müküs, 1002
Fetal bölge, adrenal korteksin, 1008
Fetus hücreleri, transplantasyonu, Parkinson hastalığı için, 693
Fetus. Bkz Embriyo.
beslenmesi, 1005, 1005ş. Bkz Plazenta.
insan koryonik somatomammotropini, 1009
büyümesi, 1019, 1019ş
dolaşımı, 1022-1023, 1022ş
hemoglobin, 1006
hormonları, uterus kasılması, 1012
organ sistem gelişimi, 1019-1020
solunum hareketleri, 1019-1020
testosteron, 980, 981, 981ş, 984
FEV1 (1 saniyede zorlu ekspirasyon hacmi), 517, 517ş
Fırça kenar, bağırsakta, 790, 791, 794, 794ş
Fibriler proteinler, 11, 16-17
Fibrin stabilize edici faktör, 451, 454
Fibrin, 453-454, 453ş
trombosit tıkaçı oluşumu, 452, 452ş
Fibrinojen, 453-454, 453ş. 833
seminal vezikül sıvısında, 976
Fibroblast büyüme faktörü, anjiyogenez, 198
Fibroblastlar, ameboid hareket, 24
Fibromusküler hiperplazi, 403
Fick prensibi, 240-241, 240ş
Fiksasyon hareketleri, gözler, 628-630, 629ş, 678
Filamenter, hücre iskeletinin, 16
Filariasis, lenfatik, 297

Filtrasyon basıncı, net, 181, 184, 185-186
bozukluğu, ödem, 185-186
Filtrasyon basıncı, ortalama, pulmoner
kapillerde, 482, 482t
Filtrasyon fraksiyonu, glomerülde, 312, 315
hesaplanması, 342
geri emilim hızı, 336
Filtrasyon katsayısı, kapillerin, 181, 185
glomerülde, 312, 314
peritübül, 336
Finrinolizin, menstrüel sıvıda, 996
Fizostigmin 86
Fizyoloji 3
Fizyolojik ölü boşluk 471-472, 493, 494
Fizyolojik şant 493, 494
Flagellum, spermin, 24, 975, 975ş, 977
Flavin mononukleotit (FMN), 854
Flavoprotein, 814, 823
Fleksor refleks, 661-663, 662ş, 663ş
Flokkulonodüler lob, 687, 687ş, 681i 682ş
denge, 686
gelen sinyaller, 683, 683ş
lezyonları, 689
vestibüler çekirdekler, 682ş, 683
Florozis, 857
Florür, 856-857
diş çürükleri, 971
FMN (flavin mononukleotit), 854
Fokal çizgi, 598, 598ş, 599ş
Fokal epilepsi, 725, 726
Fokal nokta, 597-598, 597ş
Fokal uzunluk, 597ş, 598-599, 599ş
Folik asit, 854
bozulmuş emilimi, 802
fetusta, 1020
kırmızı kan hücresi yapımı, 417, 420, 854
Folikül fazı, 989-990, 989ş, 990ş, 998
Folikül uyarıcı hormon (FSH), 896, 896t
dışide, 987, 988-989, 988ş
döngünün düzenlenmesi, 996, 997-998,
997ş
follikül fazı, 989-990, 998
gebelikte, 1009
luteal faz, 991
menapoz sonrası, 999
preovulatuvar artışı, 988ş, 997, 998
erkek, 983-984, 983ş
spermatogenez, 975, 983, 983ş, 984
Folikül(ler)
over. Bkz Over follikülü.
tiroid, 907, 907ş
tiroglobulin, 909
Fonasyon 474-475
Fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC), 469,
469ş
astımda, 520
tayini, 470-471
yeni doğanda, 1024
Fonokardiyogram 266, 267ş
kalp döngüsü ve 105, 105ş
kapak üfürümlerinin 267ş, 268
Foramen ovale, 1022, 1022ş, 1023
Forniks, 714ş, 718-719
Fosfajen enerji sistemi 1033, 1034b, 1036
Fosfat 856, Ayrıca bkz Hipopotasemi
böbrek yetmezliği ve kronik 407
böbrekten atılmaları 369, 957, 962, 964,
azalan GFR ile 404, 405ş
dışkıyla atılması 957
fetusta birikimi 1020, 1020ş
hücre dışı sıvı ve plazmada 955
biçimleri 955
düzeyi 955-956
ince bağırsaktan emilimi 796, 957, 962
D vitamini ve 962, 964-965
paratiroid hormonu ve 964-965
kemikte 957
birikmesi 958

paratiroid hormonu ve 963-964
paratiroid hormonu ve 963-965, 963ş
raşitizmde 968
verici olarak fosfolipitler 826
Fosfat tampon sistemi 383, 388, 388ş
Fosfatidilinositol bifosfat (PIP2) 890
aldosteron ve 927
Fosfodiesteraz-5 inhibitörleri 196, 986
Fosfofruktokinaz, baskılanması 815
Fosfoglukonat yolu 816-817, 816ş
Fosfokreatin 78, 860
ağır kas aktivitesinde 860, 861, 1032-1034,
1033ş
geridönüşsüz şokta azalması 278-279
kullanılmasının özeti 861, 861ş
Fosfolipaz A2 792-793
Fosfolipaz C hormon aktivitesi ve 890, 890b,
890ş
paratiroid 965
tiroid 914
Fosfolipaz, pankreasın 781
Fosfolipitler 12, 13, 819, 826. Ayrıca bkz
Lesitin
diyetinde 792
ikinci haberci sistemlerin kullandığı 890,
890b, 890ş
insülin ve 944
kimyasal yapıları 826, 826ş
kullanımı 826
yapısal 827
lipoproteinlerde 821, 821t
sentezi 826
endoplazmik retikulumda 20
karaciğerde 822, 839
sindirimleri 792-793
şilomikronlarda , 819
tiroid hormonları ve 912
Fosfor 856
Fosforik asit, DNA'nın bileşeni olarak 27, 28ş
Fosforilaz 811, 811ş,
aktivasyonu
Fotopsin 614
Fotoreseptörler Bkz Koniler, Basiller
Fovea, 609, 610ş, 616, 617, 617ş, 619
görme korteksinin temsili, 624
istemiz görme fiksasyonu, 629, 629ş
uyumu, 631
Frank-Starling mekanizması, 110-111, 229
FRC. Bkz Fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC).
Frekans birikmesi, iskelet kası kasılmalarının,
80, 80ş
Frekans prensibi, 638
Fruktoz, 790
bağırsakta emilimi, 796
karaciğerde, 810, 810ş
seminal veziküllerde, 976
FSH. Bkz Follikül uyarıcı hormon (FSH).
Furosemid, 231, 331ş, 397
Fusiform hücreler, serebral korteksin, 697,
698ş
FVC (zorlu ekspiratuvar vital kapasite), 517,
517

G

G hücreleri, mide asit salgılanması, 779
G proteinleri
bağlı hormon reseptörleri, 887-888, 887ş
adenil siklaz cAMP, 889, 890, 890ş
inhibitör, 888
kalsiyuma hassas reseptörle eşleşmiş, 965
olfaktör silyumda, 649, 649ş
postsinaptik nöronda, 548-549, 549ş
uyarıcı, 888
G
pankreas beta hücrelerinin, 945, 945ş
GABA (gama amino aminobütirik asit), 551
bazal gangliyonlarda, 692-693, 692ş
Huntington hastalığı, 692-693, 692ş, 694
granüler nöronlarda, 697
presinaptik inhibisyon, 554

G-aktin, 75
Galaktoz, 790
emilimi, 796
karaciğerde, 810, 810ş
Gama amino butirik asit. Bkz GABA (gama
amino butirik asit).
Gama globulinler, 833, 840. Bkz Antikorlar.
yeni doğanda, 1025
Gangliyon hücreleri, retinanın, 610ş, 617,
617ş
kortikal sinyaller, 625, 626
sayısı, 619
talamus sinyalleri, 624
uyarılması, 617, 619-621, 620ş
üç tipi, 619
Gangliyonlar, otonomik. Bkz Otonom
gangliyonları.
Gastrik atrofi, 800
Gastrik bariyer, 778-799-800
Gastrik baypas cerrahisi, 851
Gastrik inhibitör peptit (GIP), 758, 758t
gastrik sekresyon, 780
mide boşalması, 768
Gastrik. Bkz Mide.
Gastrin hücreleri, 779
Gastrin, 758, 758t
gastrik asit salgılanması, 778, 779
ince bağırsak peristaltizmi, 769
mide boşalması, 767, 768
molekül yapısı, 779, 780
salgılanması, 777, 778
duodenumdan, 779
Gastrit, 799-800
Gastroenterik refleks, 769
Gastroileal refleks, 769-770
Gastrointestinal düz kas
duvar yapısı, 753, 754ş
elektiriksel aktivitesi, 753-755, 754ş
sempatik sinir sistemi, 757
sinsiyum şeklinde, 753
tonik kasılması, 755
Gastrointestinal hormonlar, 757-759, 758t,
761
glanduler sekresyonlar, 774
ince bağırsak peristaltizmi, 769
insülin salgılanması, 947
mide boşalması, 768
Gastrointestinal kanal. Bkz Enterik sinir
sistemi.
anatomisi, 753, 754ş
bezleri. Bkz Gastrointestinal salgı(lar).
duvar yapısı, 753, 754ş. Bkz
Gastrointestinal düz kas.
etkileyen otonom refleksler
bağırsak aktivitesi, 772
bezler, 738
etkileyen refleksler, 757
homeostatik işlevleri, 5
işlevsel yönleri, 753
kan akımı, 759-762
arteryel kanı, 760-761, 760ş
egzersizde veya şokta, 762
bağırsak aktivitesi, 761
bağırsak villuslarında, 761-762, 761ş
sinirsel kontrolü, 762
splanknik dolaşım, 759-760, 760ş
kaynaklanan duysal sinir lifleri, 755, 756ş,
757
otonom kontrolü, 755, 756-757
bezleri, 734t, 735, 738, 773-774
Gastrointestinal motilite
duysal sinir lifleri, 757
enterik sinir sistemi. Bkz Miyenterik
pleksus.
etkileyen refleksler, 757
hareketleri. Bkz Karıştırıcı hareketler,
gastrointestinal; Peristaltizm; İlerletici
hareketler.

- hormonal kontrolü, 757-759, 758t
ince bağırsağın, 768-770, 768ş, 770ş
kalın bağırsağın, 779-772, 770ş, 771ş. Bkz Defekasyon.
kas özellikleri. Bkz Gastrointestinal düz kas.
Midenin
karıştırıcı işlevi, 765, 766
peristaltizm, 766, 767
otonom etkiler, 735
parasempatik tonus, 737
tiroid hormonları, 913
yutma, 763-765, 764ş
Gastrointestinal salgı(lar), 773-788. Bkz Sindirim enzimleri.
bezler
karışık, 773, 774ş
sekresyon mekanizması, 774-775
uyarılması, 773-774
tipleri, 773
tipik hücreleri, 774ş
günlük hacmi, 775t
ince bağırsağın, 786-787, 786ş
işlevleri, 773
kalın bağırsağın, 787
karaciğerin. Bkz Safra.
midenin, 777-780, 777ş, 778ş. Bkz Oksintik (gastrik) bezler.
otonom kontrolü, 734t, 635, 773-774
otonom refleksler, 738
özofagusta, 776-777
pankreasın. Bkz Pankreas salgıları.
pH'sı, 775t
tükürük şeklinde, 775-776. Bkz Tükürük bezleri.
Gastrointestinal tıkanma, 804, 804ş
plazma kaybı, 279
Gastrokolik refleks, 757, 771
Gastroözofeal sfinkter, 765
Gaz değişimi. Bkz Solunum zarı;
Ventilasyon-perfüzyon oranı.
Gaz, gastrointestinal, 798, 804
Gazlar
çözünürlük katsayısı, 485-486, 486t
difüzyon katsayıları, 487, 487t
difüzyonu
fiziği, 485-487, 486ş
solunum zarından, 485, 486, 487, 489-492, 492ş
hacim-basınç ilişkisi, 535
Gazlı gangren, hiperbarik oksijen tedavisi, 540
G-CSF (granülosit koloni uyarıcı faktör), inflamasyonda, 430, 430ş
GDP. Bkz Guanozin difosfat (GDP).
Gebelik
anne bedeninin yanıtı, 1009-1011, 1010ş
beslenme, 1010
kilo alma, 1010
metabolizma, 1010
paratiroid büyümesi, 965
salgılanan hormonlar, 1007-1009, 1007ş
sırasında dolaşım sistemi, 1010 - 1011, 1010ş
toksemisi, 224
Gece körlüğü 733
Gen ekspresyonu, 27
düzenlenmesi, 35-36, 35ş
mikroRNA'sı, 32-33, 33ş
hücre farklılaşması, 40
Gen transkripsiyonu. Bkz Transkripsiyon.
Gen(ler), 27-29
çekirdekdeki yerleri, 17
kontrol şeması, 27, 27ş
sessizleşmesi, 33
Genetik kod, 29, 29ş
Genikulkalkarin yol, 623, 623ş, 635
Geri çekilme basıncı, akciğerlerin, 467
Geri emilim basıncı, net, 185, 186
Geribildirim kazancı, 7-8
vücut sıcaklığı, 874
Geribildirim
enzim düzenlenmesi, 37
genetik düzenlenme, 37
negatif, 7-8, 8ş, 9
gecikmiş, 9
hormon sentezinde, 885
pozitif, 8-9, 8ş
hormon sentezinde, 885
Gerim refleksi, 664
Gerim refleksi. Bkz. Kas gerim refleksi.
Gerim reseptörleri
atriyal. Bkz. Atriyal gerim reseptörleri.
bronş ve bronşiyollerin, 506
Gerim-zaman indeksi, 109
Germ hücreleri, primordiyal, 973, 974ş
Germinal epitel, 987
GFR. Bkz Glomerül filtrasyon hızı (GFR).
GH. Bkz Büyüme hormonu (GH;
somatotropin).
Ghrelın, 846, 846ş, 847ş, 848
büyüme hormonu salgılanması, 901
GHRH (büyüme hormonu serbestletici hormon), 898, 898t, 901-902
Gıdıklanma hissi, 571, 572. Ayrıca bkz. Taktıl duyular.
anterolateral sistem ve, 573
gerim refleksi ve, 664
GIP. Bkz Gastrik inhibitör peptit (GIP).
Gitelman sendromu, 408
Glans penis, 978
Gliyal ayaklar, 745. Ayaksı çıkıntılar.
Glikojen- laktik asit sistemi, 1033-1034, 1033ş, 1034b, 1036
Glikojen, 12, 14, 20, 811-812
glikoz depolanması, 811, 817
açlıkta azalması, 852
anaerobik enerji kaynağı olarak, 860-861
insülin, 941, 942
kasta, 941
yağ depolanmasında kıyasla, 824-825
iskelet kasında, 78, 80-81, 811, 941
egzersiz sırasında, 1032, 1032t, 1035
Glikojenez, 811, 811ş
Glikojenoliz, 811-812, 811ş
glukagon, 947-948
Glikokaliks, 14
endotelde, pıhtılaşmanın aktivasyonu, 456-457
Glikolipitler, hücre zarının, 14
Glikoliz, 22, 812, 812ş, 815
anaerobik, 815-816, 860-861, 1033
geribildirim kontrolü, 8"15
iskelet kasında, 78, 79, 1033
hipertrofi, 81
kalp kasında, 248
kullanılan gliserol, 822
şoklu dokuda, 278
Glikoproteinler, hücre zarının, 14
Glikoz bağımlı insülinotropik peptit, 758
mide boşalması, 768
mideden salgılanması, 780
Glikoz fosfataz, 810, 811
Glikoz tolerans testi, 952-953, 953ş
Glikoz
beyin hücreleri için, 749-750
beyin omurilik sıvısında, 747
böbrekte geriemiimi, 311-312, 325-326, 326ş
taşıma maksimumu, 326-327, 327ş
depolanması. Bkz Glikojen.
dolaşım şoku, 277, 281
eksikliğine bağlı vazodilatasyon, 194
emilimi, 796
enerji yapımı, 812
asetil KoA, 812-813
sitrik asit döngüsü, 813-814, 813ş
etkinliği, 815
glikoliz, 812, 812ş
oksidatif fosforilasyon, 814-817, 816ş
özeti, 815
fetus metabolizmasında, 1007, 1020
fosforilasyonu, 811
gonadlar için, 949
hücre zarında taşınma, 810-811. Bkz Kolaylaştırılmış difüzyon; Sodyumla birlikte-taşıma.
insülin, 811, 941-942, 942ş, 943
hücre dışı sıvıda normal sınırları, 7, 7t
idrarda, 950, 952
insülin, 941-943, 942ş
kapiller porlardan difüzyonu, 179, 180t
karbonhidrat sindiriminden, 790, 790ş
kolaylaştırılmış difüzyonu, 50, 810-811
insülin, 811
plasentada, 1007
böbrekte geriemiimi, 326, 326ş
kortizol ve kullanımı, 928
merkezi rolü, karbonhidrat metabolizmasında, 810, 810ş
plasentadan difüzyonu, 1007
plazma düzeyi. Bkz Kan glikozu.
sodyumla birlikte-taşıma, 54-55, 55ş, 325-326, 326ş, 794-795, 795ş, 796, 811
solüsyonları, 294
izotonik, 291-292
sporcularda, 1035
türevi olan yağ asitleri, 817
Glikoz-6 fosfataz, 810, 811
glikojen sentezi, 811, 811ş
Glikozüri, renal, 408-409
Gliserol esterleri, plazmada, 820
Gliserol, 789, 819
enerji kaynağı olarak, 822-825, 822ş
glikoz sentezi, 817
trigliserit hidrolizi, 820
Gliserol-3-fosfat, 822
Glisin, merkezi sinir sistemi transiteri olarak, 551
Glisinüri, basit, 408
Global afazi, 703, 704
Globin, 840
Globulinler, 833. Bkz İmmunoglobulin(ler).
Globus pallidus, 6980, 690ş, 691-692, 691ş
Huntington hastalığı, 694
lezyonları, 691
nörotransmitterleri, 692-693, 692ş
Glokom, 607-608
Glomerül(ler), böbrekte, 305-306
yaşa bağlı kaybı, 403, 403ş
Glomerül(ler), olfaktör bulbusta, 649ş, 651
Glomerül filtrasyonu, 310-314, 311ş
Glomerül filtrasyon hızı (GFR)
belirlenmesi
insülin klirensi ile, 340-341, 340t, 341ş
kreatinin klirensi ile, 341, 341ş, 342ş
belirleyicileri, 312, 314-316, 314ş, 315ş, 316ş, 316t
fizyolojik kontrolü, 317-319, 318t
gebelikte, 1011
kalp yetmezliğinde, 260
kronik böbrek yetmezliğinde, 404-405i
405ş, 405t
normal yüksek düzeyin faydaları, 312
otoregülasyonu, 319-321, 319ş, 320ş
plazma akımının fraksiyonu olarak, 312
yaşlanma, 403, 403ş
Glomerül filtratı, içeriği, 312
Glomerül kapillerleri, 304-306, 311, 311ş, 312-314, 313ş
fenestraları, 178, 312
hidrostatik basıncı, 182, 312, 314, 314ş, 315-316

Glomerül kapillerleri (*devamı*)
kolloid ozmotik basıncı, 314, 314ş, 315,
315ş, 316
selektif geçirgenliği, 178, 179-180, 313-314,
313ş, 313t
Glomerülonefrit
akut, 400
kronik, 403
hipertansiyon, 407
nefrotik sendrom, 404
otoimmün, 442
son evre böbrek hastalığı, 402
Glomerüloskleroz, 403
Glomerülotübül dengesi, 319, 334-335
Glomus hücreleri, 509
Glossofarengeal nöralji, 590
Glossofarengeal sinir
dolaşımın kontrolünde, 203
karotis baroreseptörleri, 205, 206ş
karotis cisimcikleri, 508ş, 509
tat sinyalleri, 647, 648ş
yutma, 764ş, 765
Glukagon benzeri peptid, iştah, 848
Glukagon, 947-949
fasforilaz aktivasyonu, 812, 948
glikoz metabolizması, 947-948
hipoglisemik şok için, 954
ince bağırsak motilitesi, 769
insülin, 947, 949
kimyası, 947
salgılanması, alfa hücreleri tarafından, 939,
947
salgılanmasının düzenlenmesi, 948-949,
948ş
somatostatin, 949
yağ metabolizması, 948
Glukokinaz, 811, 811ş, 942, 945, 945ş
Glukokortikoidler, 921, 928. Bkz Kortizol.
eksikliği, 934, 935
fazlalığı, 935-936
gebelikte, 1009
genom dışı etkileri, 931
glukoneojenez, 817
immün baskılama için, transplantasyonda,
449
ketojenik etkisi, 825
özellikleri, 922-923, 924t
protein metabolizması, 835
sentezi, 922
şokta, 281
Glukoneojenez, 817
aminositlerden, 835
böbreklerde, 304
glukagon, 947, 948
insülin, 942, 944
kan glikoz konsantrasyonu, 839
kortizol, 928
yenidoğanda, 1025
Glukostatik teori, açlık ve beslenmenin, 849
Glukronik asit, konjuge edilen steroidler, 924
Glutamat
A[delta]-ağrı lifi uçlarında, 585
bazal gangliyonlarda, 692-693
C ağrı lifi uçlarında, 586
fotoreseptör transmittir olarak, 617
granüler nöronların, 697
kohlea tüy hücreleri, 637
merkezi sinir sistemi transmittir olarak,
551
şizofreni, 727
umami tadı, 646
Glutamik asit, 834
Glutamin
amino radikal donörü olarak, 834
oluşan amonyum iyonu, 388-389, 389ş
Gluten enteropatisi, 801
GM-CSF (granulosit-monosit-koloni uyarıcı
faktör), inflamasyonda, 430, 430ş

GMP (guanozin monofosfat). Bkz Siklik
guanozin monofosfat (cGMP).
GnRH. Bkz Gonadotropin saliverici hormon
(GnRH).
Goblet hücreleri, gastrointestinal kanalın, 773
Lieberkühn kriptalarında, 786, 786ş
Gode bırakmayan ödem 299
Goldblatt hipertansiyonu, 223-224, 223ş, 403
Goldman eşitliği, 58
Goldman-Hodgkin-Katz eşitliği, 58
Golgi aygıtı, 12ş, 15, 15ş, 16
gastrointestinal sekresyonlar, 774, 774ş
özgül işlevleri, 20-21, 20ş
trombositler, 451, 454
Golgi tendon organları, 560ş, 657, 661, 661ş
çıkan sinir lifleri, 564, 656ş
motor kortekse geribildirim, 672
serebelluma sinyaller, 661
Gonadotropik hormonlar. Bkz Folikül
stimulan hormon (FSH); Luteinizan
hormon (LH).
dişi cinsel döngüsü, 988-991, 990ş
dişi infertilitesi, 1001
erkek, 983-984, 983ş
pineal bez, 986
yaşam döngüsü değişimi, 998ş
Gonadotropin serbestletici hormon (GnRH),
898, 898t
çocuklukta, 999
dişide, 987, 988, 996-997, 997ş
erkek, 98, 983ş
genetik eksikliği, 985, 985ş
puberte, 984
Gonadotropinler, 896, 896t
Göbek arterleri, 1005, 1006ş, 1022, 1022ş
Göbek veni, 1005, 1006ş
Göğüs derivasyonları, 126, 126ş
Göreceli refrakter dönem, kalpte aksiyon
potansiyelinin, 103, 103ş
Görme alanları, 627, 627ş
Görme alanları, 627, 627ş
Görme keskinliği, 604-605, 604ş
merkezi retinada, 619
uyum ve, 631
Görme korteksi, 623, 624-626, 624ş, 625ş
iki görüntünün füzyonu ve, 630
okuma ve, 704ş, 705
Görme yolları, 623-624, 623ş
Görmede nazal alan 627
Görsel asosiyasyon alanları, 624-625
Görsel bilgi, yorumlanması, 701, 701ş
Görsel imaj(lar)
analizi
için iki yol, 626
nöronal kalıplar, 626-627, 626ş
füzyonu, 625, 630-631
yokluğu, 630-631, 630ş
Görsel reseptif afazi, 703
Görüntü oluşumu. Bkz Görsel görüntü(ler).
lenslerle, 599-600, 599ş
retinada, 601
Göz hareketleri, 627
fiksasyon hareketleri, 628-630, 629ş, 678
istemli, premotor korteks, 669
kas tarafından kontrolü, 627-628, 628ş
sinirsel yollar, 628, 628ş
vestibuler aygıt, 677
Göziçi basıncı 607-608, 607ş
Gözler
dengenin korunması, 678
dışarı fırlaması, hipertiroidizmde, 916, 916ş
ilişkili başağrısı, 592
lensi. Bkz Lens, gözün.
odaklanması. Bkz Uyum.
oftalmoskop ile muayenesi, 605-606, 605ş
optiği, 600-605
derinliğin algılanması, 605, 605ş, 630

kamera analojisi, 600, 600ş
kırılma kusurları, 602-604, 602ş, 603ş,
604ş
odak derinliği, 602, 602ş
pupilla çağı, 601-602, 602ş
uyum, 601, 601ş
otonom kontrolü, 631-632, 631ş, 734ş, 735
pupilla çapı, 601-602, 602ş
otonom kontrolü, 632
karanlığa uyum, 615
sıvı sistemi, 606-608, 606ş, 607ş
uyumu, 601, 601ş
otonom kontrolü, 631-632, 735
pupilla reaksiyonu, 632
Gözyaşı bezleri, otonom kontrolü 734t, 735
Grand mal epilepsi, 725-726, 725ş
Granül hücre tabakası, serebellumun, 684-
685, 684ş
Granül hücreler, olfaktör bulbusta, 650, 652
Granüler endoplazmik retikulum, 14, 15ş,
20, 20ş
Granüler hücreler, serebral korteksin, 697,
698ş
Granülosit koloni stimulan faktör (G-CSF),
inflamasyonda, 430, 430ş
Granülositler, 423, 423t, 424, 424ş. Bkz
Bazofiller; Eozinofiller; Nötrofiller.
inflamasyonda oluşan, 429, 430, 430ş
Granülosit-monosit koloni stimulan faktör
(GM-CSF), inflamasyonda, 430, 430ş
Granüloza hücre tümörü, 1000
Granüloza hücreleri, 987, 989, 989ş, 990. Bkz
Korona radiata.
korpus luteumun, 991
östrojen sentezi, 992, 993ş
salgılanan inhibin, 991, 997
Graves hastalığı, 916
Gri ramus(lar), 729-730, 730ş
GTP bağlayıcı proteinler. Bkz G proteinler.
GTP. Bkz Guanozin trifosfat (GTP).
Guanilil siklaz
düz kasta, 97
penis ereksiyonu, 978-979
Guanin, 27, 28, 28ş, 30, 31t
Guanozin trifosfat (GTP), 810, 859
hormon reseptörleri, 887, 887ş
Guatr
antitiroid maddeler, 915, 917
endemik, 917
hipotirodizm ile birlikte, 917
idiyopatik nontoksik, 917
toksik. Bkz Hipertiroidizm.
Guatrojenik maddeler, 917
Guonozin difosfat (GDP). Bkz Siklik
guanozin monofosfat (cGMP).
Gürültü 638-639, 638ş
işitsel yolları ve 639
zayıflatma refleksi ve 634
Güvenlik faktörü
sinir-kas bağlantısının, 85-86
sinir uyarısı yayılması için, 65
lokal anestezikler ve, 69

H

H bandı, 72ş
Hacim basınç işi, kardiyak, 108
Hacim basınç şeması, kalp döngüsünün, 108-
109, 108ş, 109ş
Hacim refleksi, atriyal, 208
Hacim-basınç eğrileri, arteriyel ve venöz
sistemlerin, 167-168, 168ş
Hacim-yüklü hipertansiyon, 218-219, 218ş,
220ş
Haldene etkisi, 503-504, 504ş
Halüsinasyonlar, hipokampus nöbetleri, 719
Hareket duyusu hızı, 571, 580
Hareket hastalığı
bulantı ve 804

- kusma ve 804
uzay uçuşlarında 533
Hareket reseptörleri 563
Hareket tremoru, 687-688, 689
Hareketin öğrenilmiş kalıpları 690,695
Hasar akımı, 138-141
fibrilasyona eğilim, 250-251
J noktası, 138-140, 139ş
miyokard iskemisi veya infarktüsü, 138, 140-141, 140ş, 141ş
QRS kompleksi, 138, 139ş
Hashimoto hastalığı, 917
Hastrasyonlar, 770
Hava açlığı, 522
Havayolu direnci
astımda, 520
hipoksi, 520
Havayolu direnci, bronşiyal ağaçta, 473
Havayolu obstrüksiyonu
1 saniyede zorlu ekspirasyon hacmi, 517, 517ş
amfizemde, 517, 518
atelektaziye sekonder, 519, 519ş
maksimum ekspirasyon akımı, 516-517, 516ş
uyku apnesi, 513
Havers kanalı, 959-960, 960ş
HDL'ler. Bkz Yüksek dansiteli lipoproteinler (HGL'ler).
Hegzonal referans sistemi, 130
Hekzokinaz, 811
Helicobacter pylori, 801
Helikotrema, 635, 635ş
Helyum dilüsyon yöntemi, 470-471
Helyum, derin dalışta, 539
Hem, 840
Hematokrit, 165, 165ş, 287
kan hacmi hesaplanmasında, 290
kan viskozitesi, 165, 165ş
eritrositlerin dalakta depolanması, 175
yüksek irtifada, 529, 530
Hematopoietik kök hücreler, pluripotent, 414-415, 414ş, 423-424
Hemibalismus, 691
Hemofili, 458
Hemoglobin S, 420
Hemoglobin. Bkz Oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrisi.
asit-baz tamponlanması, 383, 413
deoksijene, siyanozda, 521-522
fetusta, 1006
karbon monoksitle birleşmesi, 501-502, 501ş
kırmızı kan hücreleri, 413
kırmızı kan hücrelerinde miktarı, 413
oksijen tamponlama işlevi, 6, 499
yüksek alveol PO₂'si, 536, 537
oksijen taşıma kapasitesi, 413
oksijen taşınması, çözünmüş duruma kıyasla, 498, 501
oksijenle birleşmesi, 418, 498-499, 498ş, 499ş
parçalanması, 419-420, 840
sentezi, 417, 417ş
tüm kanda miktarı, 413
yüksek irtifada, 529
yapısı, 418, 418ş
Hemolitik anemi, 420
Hemolitik sarılık, 841-842
Hemoliz, transfüzyon reaksiyonlarında, 446
Hemoliziner, 446
Hemoraji. Bkz Kanama eğilimleri.
ayarlanması
gecikmiş kompiyans, 168
kan hacmi, 373-374
renin-anjiyotensin sistemi, 221, 221ş
sempatik kontrol, 168
vazopresin, 199
venöz konstriksiyon, 175
sekonder anemi, 420
Hemorajik şok. Bkz Hipovolemik şok.
Hemosiderin, 418ş, 419
Hemostaz. Bkz Kan pıhtılaşması.
olayları, 451
pıhtı oluşumu, 452, 452ş
pıhtının çözülmesi veya fibroz, 453
trombosit tıkaçı oluşumu, 451-452
vasküler konstriksiyon, 451
tanımı, 451
Henderson-Hasselbalch eşitliği, 382
kan CO₂ ölçümü, 515
Henle kıvrımı 306, 306ş
glomerülütübül dengesi 335
içinde kalsiyum geriemiimi 368-369
idrar konsantrasyonu ve 346, 346ş, 352-353, 352ş
hiperozmotik medulla ve 348-349, 348t, 349ş
magnezyum geriemiimi 370
taşıma özellikleri 330-331, 330ş, 331ş
Henry kanunu, 485-486
Hep veya hiç prensibi, aksiyon potansiyelinde, 65
Heparin, 457
klinik kullanımı, 459, 460
mast hücreleri ve bazofillerden, 431, 439, 457
Hepatik arter, 837ş, 838
Hepatik arteriyoller, 837
Hepatik koma, 835
Hepatik ven, 837ş, 838
artmış basıncı, 838
Hepatit, sarılık, 841
Hepatosit büyüme faktörü, 838
Hepatositler, safra salgılanması, 783
Hereditör sferositoz, 420
Hering sinirleri
baroreseptörler, 205-206, 206ş
kemoreseptörler, 208
Hering-Breuer genişleme refleksi, 506
Hermafroditizm, 1026
Herpes zoster, 590
HHC (major histokompatibilite kompleksi) proteinleri 440, 440ş, 441ş
Hız reseptörleri 563
Hızlandırıcı güçler, 531-533, 531ş, 532ş
Hızlı ağrı, 583
Hızlı ejeksiyon, dönemi, 106
Hızlı kas lifleri, 79
Hızlı sodyum kanalları, 64
kalp kasında, 66, 102, 116
sinus düğümü aksiyon potansiyeli, 116
ventrikül aksiyon potansiyeli, 115-116
Hızlı-keskin ağrı yolu, 584-585, 585ş
Hidrojen atomları
oksidasyonu, 814-815
pentoz fosfat yolundan, 816-817, 816ş
yağ asiti oksidasyonundan, 823
Hidrojen ATPaz, 324-325, 387-388, 287ş
Hidrojen bağlanması
DNA replikasyonunda, 37
DNA'da, 28, 29
protein sentezinde, 32
proteinlerde, 831
transkripsiyonda, 30
Hidrojen gazı, kalın bağırsakta, 804
Hidrojen iyonları. Bkz Asit-baz bozuklukları;
Asit-baz düzenlenmesi; pH.
arter kanı, kemoreseptörler, 208
arteriyol dilatasyonu veya konstriksiyonu, 200
asitler, 379-380
böbrekte salgılanması, 311-312, 326, 326ş, 332-333, 334
aldosteron fazlalığı, 926
bikarbonat geriemiimi, 385, 386-388, 386ş, 337ş, 390-391, 390t
etkileyen faktörler, 390-391, 390t
böbrekten atılması, düşük GFR ile, 404, 405ş
ekşi tat, 645
oksidatif fosforilasyonda, 814-815, 814ş
primer aktif taşıma, 54
serebral kan akımı, 744
sodyum zıt taşınması, 55, 55ş, 326, 326ş
bağırsakta, 794-795
solumsal kontrolü, 507, 507ş, 508, 508ş
kemoreseptörler, 509
yüksek irtifada, 529
vazodilatasyon, 97
vücut sıvılarında konsantrasyonu, 380, 380t
hassas şekilde düzenlenmesi, 379
Hidrojen peroksit, oksidasyon, 15-16
iyodürin, 908
lökositlerin, 426
yüksek alveol PO₂'si, 536-537
Hidrojen-potasyum ATPaz pompası, 324-325
mide asit salgılanması, 777-778, 778ş
potasyum geriemiimi, 364
Hidroklorik asit, midede
eksikliği, 778, 800
emosyonel uyarılar, 780
parçalanmış organizmalar, 433
pepsinojen salgılanması, 778, 779
peptik ülser, 800, 801
tedavisi, 801
pH'sı, 380, 380t, 777
pepsin aktivitesi, 791
protein sindirimi, 791
salgılanması, 777-778, 777ş, 778ş
uyarılması, 778, 779
sekretin serbestlenmesi, 782
Hidrokortizon. Bkz Kortizol.
Hidroksiapatit
dişlerde, 969, 970, 971
kemikle, 957, 958
Hidroksi iyonları, nötrofillerin ve makrofajların, 426
Hidroksimetilglutaril KoA (HMG-KoA) redüktaz, 827
statinler, 829
Hidrolaz enzimleri, lizozomlarda, 15, 19-20
Hidroliz, 789
Hidronefroz, 315
Hidrosetali, 748
Hidrostatik basınç
geri emilim, böbrekte, 335-337, 335ş, 336t, 337ş
interstisyumda. Bkz İnterstisyel sıvı hidrostatik basıncı.
kapillerlerde. Bkz Kapiller basınç.
venöz basınç, 172-173
Hiperaljezi, 583-584, 590
Hiperbarik oksijen tedavisi, 540
Hiperbarizm, 636
Hiperbilirubinemi, fizyolojik, 1024, 1024ş
Hiperemi
aktif, 194
reaktif, 194
Hiperglisemi, gigantizmle birlikte, 903
Hiperinsülinemi, 951, 952
Hiperinsülinizm, 953
Hiperkalemi, 361
aldosteron eksikliği, 926
mineroalkortikoid eksikliği, 924
sekonder asidoz, 391
Hiperkalsemi, 367, 956. Bkz Kalsiyum, hücre dışı sıvı ve plazma.
hiperparatiroidizmde, 968
Hiperkapni, 522
sekonder dispne, 522
Hiperkloremik metabolik asidoz, 395, 395t
Hiperkolesterolemi, ailesel, 828-829
Hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, 829
Hipernatremi, 294-296, 295t
Hiperopi, hipermetropi 602, 602ş, 603, 603ş
Hiperozmotik aşırı hidrasyon, 295t, 296

Hiperozmotik dehidratasyon, 295, 295t
 Hiperozmotik sıvı, 292
 Hiperparatiroidizm
 primer, 967-968
 sekonder, 968
 kronik böbrek yetmezliğinde, 407
 Hiperpolarizasyon
 düz kasın, 97
 gastrointestinal, 755
 fotoreseptör zardan, 612-613, 617-618
 kalp liflerinin, 66ş, 67, 120
 atriyoventriküler düğümde, 120
 sinüs düğümünde, 116, 120
 postsinaptik zarın, 334
 Hipersensitivite, 443-444
 Hipertansiyon
 akut nörojenik, 224-225
 aldosteronizmde, primer, 219-220
 Alzheimer hastalığında, 728
 aort koarktasyonunda, 224
 ateroskleroz, 829
 beyin kan akımı, 744-745, 745ş
 böbrek hastalığı, 406, 407
 diyaliz, 219
 son evre böbrek hastalığında, 402
 nefroskleroz olarak, 403
 böbrek iskemisi, 224
 endotel hasarı, 196
 esansiyel (primer), 225, 226, 226ş
 tedavisi, 226
 gebelikle uyarılan, 1009
 genetik nedenleri, 225
 Goldblatt tipleri, 223-224, 223ş
 hacim yüklemesi, 218-219, 218ş, 220ş
 vazokonstriksiyonla birlikte, 224-225
 koroner arter hastalığı, 829
 kronik
 tanımı, 218
 böbrekten sıvı atılmasında bozulma,
 218-220, 218ş, 220ş
 ölümcül etkileri, 218
 preeklampside, 224, 1011
 renal arter stenozu, 223-224, 223ş
 renin-anjiyotensin sistemi, 223-224, 223ş
 sekonder inme, 745
 sol ventrikül hipertrofisi, 135-136, 135ş,
 137
 Hipertiroidizm, 916, 916ş
 kalp debisi, 233
 yeni doğanda, 1026
 Hipertonik çözeltilerde, 292, 292ş
 sıvı kaymaları ve ozmoz, 293, 293ş
 Hiperventilasyon, sekonder alkaloz, 392
 Hipofiz bezi 895-906
 adenomları 935, 936
 anatomisi 895, 895ş
 ön hipotalamus ve 716-717, 897, 904, 904ş,
 905, 906
 hormon eksiklikleri 902-903
 hormonları, 895, 895ş, 896, 896t, 898.
 Ayrıca özgül hormonlara da bkz.
 hücre tipleri 896-897, 896ş, 896t
 Hipofiz hücresi 904
 Hipofosfatemi
 doğumsal, 969
 renal, 408
 Hipogastrik pleksus, 729, 730ş
 mesane, 308
 Hipoglisemi
 büyüme hormonu salgılanması, 901, 949
 epinefrin, 949
 kortizol salgılanması, 949
 Hipoglisemik şok, 943
 Hipogonadizm
 dişi, 999
 erkek, 985, 985ş
 Hipokalemi, 361

aldosteron fazlalığı, 925-926
 sekonder alkaloz, 391
 Hipokalsemi, 367, 956, 956ş. Bkz Kalsiyum,
 hücre dışı sıvıda ve plazmada.
 sekonder hiperparatiroidizm, 968
 Hipokampus, 714, 714ş, 718-719
 bellek depolanması, 709, 719
 koku alma, 651
 öğrenme, 719
 şizofreni, 727
 Hipoklorhidri, 800
 Hipokromik anemi, 419
 mikrositik, 415ş, 420
 Hipoksi
 akut, yüksek irtifada, 528
 anaerobik enerji, 860
 anemide, 420-421, 521
 eritropoietin salgılanması, 304, 416
 nedenleri, 520, 521
 nöral depresyon, 557
 sekonder dispne, 522
 sekonder polistemi, 421
 vücutta etkileri, 521
 yeni doğanda, 1021
 Hiponatermi, 294-295, 295t, 296ş
 Hipo-ozmotik aşırı hidratasyon, 295, 295t
 Hipo-ozmotik çözelti, 292
 Hipo-ozmotik dehidratasyon, 294-295, 295t
 Hipoparatiroidizm, 967
 Hipotalamus, 715, 714ş, 715-718, 716ş
 açlık ve tokluk merkezleri, 845-846, 846ş
 anoreksi, 852
 leptin, 849
 nöronları ve nörotransmitterleri, 846-
 847, 847ş, 847t, 849
 obezite, 850-851
 ağrı sinyalleri, 587
 amigdala, 719
 davranış işlevleri, 717
 görme lifleri, 623
 hipofiz
 ön, 716-717, 897-898, 897ş, 898t, 901-
 902
 arka, 895, 897, 904, 904ş, 905, 906
 sıcaklığın düzenlenmesi. Bkz Sıcaklık,
 vücut, hipotalamus tarafından
 düzenlenmesi.
 kan-beyin bariyeri, 748-749
 lezyonları, 717
 otonom kontrolü, 739, 739ş
 ozmoreseptörleri, 355, 356ş, 905
 ödül ve ceza işlevleri, 717-718
 pineal bez, 986
 uyku, 722
 vazodilatör sistemler, 204
 vazomotor merkez, 204
 vejetatif ve endokrin kontrol işlevleri,
 715-717
 Hipotalamusun inhibitör hormonları, 897-
 989, 897ş
 Hipotansiyon, antidiüretik hormon, 905
 Hipotermi, 877
 derin sıcaklık reseptörleri, 872
 yapay, 877
 Hipotiroidizm, 917-918, 918ş
 fetal yaşamda, bebeklikte veya çocuklukta,
 918
 kalp debisi, 234
 menstrüel düzensizlikleri, 999
 yeni doğanda, 1026
 Hipotoni
 derin serebellum çekirdekleri, 689
 motor korteks lezyonları, 673
 Hipotonik çözeltileri, 292, 292ş
 sıvı kaymaları ve ozmoz, 293, 293ş
 Hipoventilasyon, sekonder hipoksi, 520
 hiperkapni, 522

oksijen tedavisi, 521
 Hipovolemik şok, 274-279
 arter basıncı, 274-275, 274ş
 dehidratasyonda, 279
 sıvı tedavisi, 280
 gastrointestinal vazokonstriksiyon, 762
 geri dönüşümsüz, 278-279, 278ş
 ilerleyici olmayan (kompanse), 275-276
 ilerleyici, 275, 275ş, 276-278, 276ş
 kalp debisi, 274-275, 274ş
 kanama hacmi, 274-275, 274ş
 plazma kaybında, 279
 tedavisi, 280-281
 travmada, 279
 Hirschsprung hastalığı, 802
 His demeti. Bkz Atriyoventriküler (A-V)
 demeti.
 His demeti. Bkz Atriyoventriküler (A-V)
 demet.
 Hissedilmeyen su kaybı 285, 286t
 ısı kaybına yol açması 869
 Histamin
 anafaksi, 443
 astımda, 520
 bronşiyal konstriksiyon, 473
 mast hücreleri ve bazofillerden, 431, 439
 mide asit salgılanması, 778, 779, 801
 saman allerjisi, 443
 uyarılan şok, 280
 ürtiker, 443
 vazodilatör olarak, 199-200
 Histiyositler, 426, 428
 Histonlar, 36, 38, 40
 Hiyalen membran hastalığı 1022. Bkz
 Yenidoğan solunum distressi sendromu.
 Hiyaluronidaz, akrozomda, 975, 977
 Hiyaluronik asit, 20
 proteoglikan filamanlarında, 180
 HLA (insan lökosit antijen kompleksi), 449
 HMG-KoA redüktaz, 827
 statinler, 829
 Homeostaz, 4. Bkz Vücudun kontrol sistemi.
 besinler, 5
 dolaşım sistemi, 4-5, 4ş
 düzenleyici sistemler, 5-6
 metabolik ürünlerin uzaklaştırılması, 5
 prematüre yeni doğanda, 1027
 üreme, 6
 vücudun korunması, 6
 vücudun otomatizitesi, 9
 Homeostaz.
 adaptif, 9
 arteryel kan basıncı, 6, 7-8. Bkz Arteryel
 kan basıncı kontrolü.
 hücre dışı sıvı özellikleri, 7
 karbondioksit konsantrasyonu, 6, 7
 oksijen konsantrasyonu, 6
 kazancı, 7-8
 Homonim hemianopsi, 627
 Horizontal hücreler, 609, 610ş, 617, 617ş
 inhibitor, 620, 620ş
 işlevi, 618
 serbestlenen nörotransmitterler, 617
 Hormon cevap elemanı, 888, 889ş
 kortizol için, 931
 tiroid hormonları için, 910, 911ş, 913ş
 Hormon-kapılı reseptörler, düz kasta, 97
 Hormona duyarlı lipaz, 820, 825
 insülin, 943
 Hormonlar, 881-893. Bkz Endokrin bezler.
 düzenleyici işlevleri, 5-6
 etki mekanizmaları, 886-891
 genetik düzeni, 888-889, 891
 hücre içi sinyal, 887-889, 887ş, 888ş, 889ş
 ikincil haberciler, 888, 889-891, 888ş,
 890b, 890ş
 reseptörleri, 886-889
 genel bakış, 883t

- genel sınıfları, 881-884
kandan klirensi, 886
kaynaklarının anatomik yerleri, 881, 882ş
kimyasal haberci sistemleri, 881
konsantrasyonları, kanda, 884-885
ölçümü, 891-892, 892ş
salgılanması, 884-885, 885ş
geribildirimle kontrolü, 885
siklik değişimleri, 885
sentezi, 881-884
taşınması, kanda, 885-886
uyarılan inülin salgılanması, 947
yapıları, 881-884
Hörner sendromu, 632
Humoral bağışıklık, 433, 434, 435ş, 437-439, 437ş. Bkz. Antikorlar; B lenfositleri.
Huntington hastalığı, 694
Hücre aracılı bağışıklık, 433, 434, 435ş, 439-440, 440ş. Bkz. T lenfositleri.
Hücre büyümesi, 39
kanser hücrelerinin, 41
Hücre çoğalması, 37-39, 38ş
kontrolü, 39
Hücre farklılaşması, 39-40
Hücre hacmi
hipernatremi ilişkili değişiklikler, 296
hiponatremi ilişkili değişiklikler, 295, 296ş
hücre içi ödemde, 296
ozmotik denge, 291-292, 292ş
sodyum potasyum pompası, 53
Hücre iskeleti, 11, 16-17, 17ş
Hücre ölümü, apoptotik, 40
Hücre zarı, 11, 11ş, 13-14, 13ş, 45, 46ş
difüzyon. Bkz. Hücre zarından difüzyon.
fosfolipitler, 826, 827
kolesterol, 13, 14, 827
oksijen toksisitesi, 537
Hücre zarından difüzyon, 18, 45, 46-47, 46ş.
Bkz. Lyon kanalları; Protein kanalları.
aktif taşıma, 45-46
basit, 46, 46ş
kolaylaştırılmış, 49, 49ş
hızı, 49, 49ş
etkileyen faktörler, 50-51, 50ş
kolaylaştırılmış, 46, 46ş, 49-50, 49ş
glikoz geriemiiliminde, 326, 326ş
sodyum geriemiiliminde, 325
porlar ve kanallardan, 46-48, 46ş, 47ş, 48ş, 49ş
suyun, 46, 47, 51-52, 51ş
Hücre(ler), 3, 11-25, 11ş, 12ş
çekirdeği, 11, 11ş, 17, 17ş
evrimi, 18
çekirdek zarı, 11, 11ş, 13, 17, 17ş
çekirdekçiği, 12ş, 17, 17ş, 32
hareketi, 23-25, 23ş, 24ş
hasarı, lizozomlar tarafından
uzaklaştırılması, 19-20
iskeleti, 11, 16-17, 17ş
işlevsel sistemleri, 18-23
sindirim için, 19-20, 19ş. Bkz. Lizozomlar.
enerji için, 21-23, 22ş
sentez için, 21-21, 20ş
organelleri, 12, 12ş, 14-17. Bkz. Endoplazmik retikulum; Golgi aygıtı; Lizozomlar; Mitokondri; Peroksizomlar.
preselüler yaşama kıyasla, 17-18, 18ş
salgı vezikülleri, 16, 16ş, 21
sayısı, insan vücudunda, 3
sitoplazması, 11, 11ş, 14
temel maddeleri, 11, 12
temel özellikleri, 3
yapısı, 11, 11ş, 12, 12ş
yaşam döngüsü, 37
zarsı yapıları, 13-14, 13ş
Hücre dışı sıvı hacmi. Bkz. Kan hacmi.
aldosteron, 925, 925ş
antidiüretik hormon, 375-376
arteryel kan basıncı, 217, 217ş
anjyotensin II, 221, 374-375
azalması, sekonder alkaloz, 390
bozukluk durumlarında, 292-294, 293ş, 293t, 294t
büyük artışlara yol açan durumlar, 376-378
diüretikler, 397, 398ş
düzenlenmesi, 370-371
böbrek-vücut sıvı sistemi ile, 371-373, 372ş
hipertansiyon, 218, 219, 220ş
ölçümü, 289, 289t
susama, 358
testosteron, 982
tuz, 217-218
tuz iştahı, 360
Hücre dışı sıvı ozmolaritesi. Bkz. Plazma, ozmolaritesi.
bozukluk durumlarında, 292-294, 293ş, 293t, 294t
düzenlenmesi, 345, 355
adrenal kortekste, 922
ozmoreseptör-ADH sistemi ile, 345, 355-357, 355ş, 356ş, 357ş, 358-359, 360, 905
susama ile, 357-360, 358t, 359ş
glikoz, 950
potasyum dağılımı, 362
Hücre dışı sıvı, 3-4, 286, 286ş, 287. Bkz. İnterstiyel sıvı; Plazma.
besinleri, kaynakları, 5
düzenlenmesi, 7
karbondioksit konsantrasyonu, 6, 7
oksijen konsantrasyonu, 6
hacmi. Bkz. Hücre dışı sıvı hacmi.
hücre içi sıvı, 3-4
kompartmanlar arası değişim, 290
ozmotik denge, 291-292, 292ş
iç çevre olarak, 3, 9
içeriği, 7, 7t, 45, 45ş, 287, 288ş, 288t
interstisyum ve kan arasında dağılımı, 373, 373ş
kalsiyum. Bkz. Kalsiyum, hücre dışı sıvı ve plazma.
karışması, 4-5
kronik böbrek yetmezliği, 406, 406ş
ozmolaritesi, 52
ozmolaritesi. Bkz. Hücre dışı sıvı ozmolaritesi.
pH'sı, 7, 7t, 380t. Bkz. Asit-baz düzenlenmesi.
potasyum konsantrasyonu, 364, 364ş, 365ş, 366ş
sodyum. Bkz. Sodyum, hücre dışı sıvı.
vücutta taşınması, 4-5, 4ş
Hücre içi ödem, 296
Hücre içi sıvı, 3, 286, 286ş
bileşimi, 45, 45ş, 287, 288ş, 288t
hacminin hesaplanması, 290
anormal koşullarda, 292-294, 293ş, 293t, 294t
hücre dışı sıvı ve 3-4
kompartmanlar arasında değişimi, 290
ozmotik dengesi, 291-292, 292ş
nöron somasının, 553
ozmolalitesi, 52
ozmolaritesi, 288t, 291
anormal koşullarda, 292-294, 293ş, 293t, 294t
pH'sı, 380, 380t
Tamponlar
fosfat, 383
proteinler, 383-384
İ
İ bantları, iskelet kasının, 71, 72ş
İ hücreleri, bağırsakta, 783
IDL'ler (ara dansiteli lipoproteinler), 821
İg. Bkz. İmmünoglobulin.
İggo kubbe reseptörü, 572, 572ş
İL. Bkz. İnterlökin.
INR (international normalized ratio) (Uluslararası normalize edilmiş oran) 461
IP3 (İnozitol trifosfat) 890
Isı çarpması, 876-877, 1040
Isı kaybı, 868-871
buharlaştırma. Bkz. Buharlaştırma ile ısı kaybı; Terleme.
çok yüksek hava sıcaklığında, 869
deriye kan akımı, 868, 868ş
mekanizmaları, 868-870, 869ş
suda havaya kıyasla, 869, 876
vücudun izolasyon sistemi, 868
Isı yapımı. Bkz. Termojenez (ısı yapımı).
Isı. Bkz. Sıcaklık reseptörleri.
metabolizma hızı ölçümü, 862-863
metabolizma son ürünleri olarak, 862
titremesiz termojenez, 865
Isıya hassas nöronlar, 871
Işık kırılması, 597, 597ş. Ayrıca bkz. Lensler.
İ
İçme eşiği, 358
İdrar debisi, arteryel kan basıncı ve, 337
İdrar yolu enfeksiyonu, ikincil septik şok, 280
İdrar yolu tıkanması
akut böbrek yetmezliği, 399, 401
ikincil enfeksiyon, 403-404
İdrar
böbrekten mesaneye taşınma, 308-309, ile su kaybı, 286, 286t
dilüsyonu, 345-346, 346ş
kronik böbrek yetmezliğinde, 405
hastalıkları, 354-355
sayımı, 354
hacmi
gebelikte, 1010
zorunlu, 347, 353
konsantrasyonu, 345, 346-353
için temel gereklilikler, 347-348
kronik böbrek yetmezliğinde, 405-406ş
zıt akım mekanizması ve, 348-349, 349ş, 351-352, 352ş, 353
hastalıkları, 354-355
tübül ve toplayıcı kanallar ve, 350, 350ş
azami seviyesi, 347
zorunlu hacim ve, 347, 353
sayımı, 354
ağırlık ve, 347, 347f
özeti, 352-253, 352ş
üre ve, 350-351, 351ş
oluşumu, 310-312, 311ş. Ayrıca bkz. Böbrek(ler), tarafından geriemiilim; Böbrekler, tarafından salgılanma.
ozmolaritesi, özgül ağırlığı ve, 347, 347ş
özgül ağırlığı, 347, 347ş
pH'sı, 380, 380t
asgari, 388
İğ, mitotik, 17, 38-39
İhmal sendromu, 692, 692ş
İki nokta ayırımı, 578, 578ş
İkinci derece kalp bloğu, 145, 145ş
İkinci kalp sesi, 265-266, 267ş
İkinci mesajcılar, 14. Ayrıca bkz. Siklik adenosin monofosfat (cAMP); Siklik guanosin monofosfat (cGMP)
adrenerjik veya kolinerjik reseptörler ve, 733
düz kasta, 97
hormonal işlevler ve, 888, 889-891
adenil-siklaz-cAMP ve, 889-890, 889b, 890ş

İkinci mesajcılar (*devamı*)
 aldosteron ve, 927
 fosfolipaz C ve 890, 890b, 890ş
 kalsiyum-kalmodulin ve, 891
 tiroid hormonları ve, 910, 914
 postsinaptik sinirlerde, 548-549, 549ş
 tat hücrelerinde, 647
 İleoçekal kapak
 geribildirimle kontrolü, 770
 İleum peristaltizmi, 769, 770ş
 işlevi, 769-770, 770ş
 İleoçekal sfinkter, 756, 769-770, 770ş
 İleribildirim kontrolü, 9
 İletim sistemi. Bkz Kalp, uyarı ve iletim sistemi
 İletim yolu ile ısı kaybı, 869, 869ş
 suda, 869
 İletim, kan damarlarında, 163
 paralel devre, 164
 İmipramin, 727
 İmmün baskılama
 kortizol ile, 930, 931
 transplantasyon için, 449-450
 İmmün sistem, homeostatik işlevleri, 6
 İmmünite. Bkz Kazanılmış (adaptif) immünite; Doğal immünite.
 İmmünizasyon, 433, 437, 442
 İmmünglobulin E (IgE), 431, 438
 alerji, 443-444
 İmmünglobulin M (IgM), 438
 transfüzyon reaksiyonu, 446
 İmmünglobulin(ler), 437-438, 437ş. Bkz Antikorlar.
 İmpedans uyumu, kemikçikler sistemiyle, 633-634
 İmplantasyon, 1004, 1004ş, 1005ş
 endometriyum besinleri, 995, 1004, 1008
 İnce bağırsak. Ayrıca bkz. Duodenum.
 bozuklukları, 801-802
 emilim
 aktif taşınma, 55-56, 55ş
 anatomik temeli, 793-784, 793ş, 794ş
 besinlerin, 796-797
 iyonların, 794-796, 795ş
 suyun, 794
 toplam alanı, 794
 toplam hacmi, 793
 toplam kapasitesi, 794
 emilim bozukluğu, 801-802
 hareketleri, 768-770, 768ş, 770ş
 karbonhidrat sindirimi, 790
 peptik ülseri, 800, 801
 salgı hücreleri, 773, 774ş
 salgıları, 786-787
 sindirim enzimleri, 787, 790
 tıkanması, 804, 804ş
 yağ sindirimi. Bkz. Yağlar, sindirimi.
 İndikatör- dilüsyon yöntemi, 241, 241ş, 287-290, 289ş, 289t
 İndirgenmiş göz, 600
 İnferiyör kollikulus, 639-640, 639ş
 İnferiyör oliver çekirdek, 670, 683
 bazal ganglionlar ve 690ş
 serebellum ve 683, 684, 684ş, 686, 687
 İnferiyör salivator çekirdek 648
 İnflamasyon 428
 aşamaları 930
 ateroskleroz ve 828,829
 duvar yıkma özelliği 428
 hücreyi ödem gelişimine bağlı 296
 kortizol ve 930-931
 alerjik reaksiyonlarda 931
 ve kompleman sistemi 439
 ve lökositlerin kemotaksisi 424ş, 425
 ve makrofaj ve nötrofiller 428-430, 429ş, 430ş
 ve mast hücreleri 431

İnflamatuvar sitokinler, anoreksi-kaşeksi ve 868-869
 İnhibin
 erkekte 984
 kadında 991, 997,998
 İnhibisyon döngüleri, resiprokal, 566-567, 567ş
 İnhibitor kuşak 566
 İnhibitor nöron döngüleri 569
 İnhibitor postsinaptik potansiyel 553ş, 554-555
 dendritler ve 556
 birikme ve 555
 İnhibitor presinaptik sonlanmalar 547
 İnhibitor reseptörler 547,549, 550
 İnhibitor transmitter 548
 İnkontinans, taşma, 310
 İnkus, 633, 633ş
 İnme
 hipertansiyon ve, 218
 motor kontrol sistemi ve, 673
 serebral dolaşım ve, 745-746
 İnozitol trifosfat (IP3),890
 İnozitol, kefalın sentezinde 826
 İnsan büyüme hormonu, 902-903. Bkz Büyüme hormonu (GH; somatotropin).
 İnsan koryonik gonadotropini
 dişi infertilitesi için, 1001
 fetus testisi, 984, 1008
 gebelikte, 1007-1008, 1007ş
 İnsan koryonik somatomammotropini, 1009, 1014
 İnsan koryonik tiotropini, 1009
 İnsan lökosit antijen(HLA) kompleksi, 449
 İnsan plasenta laktajeni, 1009
 İnspiratuvar kapasite 469, 469ş
 İnspiratuvar kompiyans eğrisi 467, 467ş
 İnspiratuvar yedek hacim 469, 469ş
 İnsülin 939-947
 aşırı doz, beyin metabolizması ve 749, 750
 büyüme hormonu ve 900, 945, 945ş, 947
 diyabet tedavisinde 953
 dolaşım şoku ve 277
 enerji depolanması ve 849
 enerji fazlalığı ve 939-940
 glukagon ve 949
 hücre içine glikoz taşınması ve 811,941
 ile reseptör aktivasyonu 940-941, 941ş
 ince bağırsak peristaltizmi ve 769
 iştah ve 846,846ş, 847ş, 848
 kan kolesterolü ve 827
 karbohidrat metabolizması ve 941-943,942ş, 947
 karbohidrat ve yağlar arasındaki dönüşümde 947
 karbohidrat yokluğu ve 825
 kimyası 940,940ş
 kortizol ve 928
 plazma düzeyi 952
 plazma yarı ömrü 940
 potasyum homeostazı ve 361
 protein depolanması ve 835,944
 salgılanma mekanizması 945, 945ş
 salgılanmasını etkileyen faktörler 946t
 salgılanmasının kontrolü 945-947,946ş
 sentezi 940, 940ş
 somatostatin ve 949
 yağ depolanması ve 943
 yağ kullanımı ve 943-944,944ş, 947
 yağ sentezi ve 825
 İnsülin direnci 950, 951-952, 952b, 953
 büyüme hormonu ile uyarılan 900
 İnsülin reseptörleri 940-941, 941ş
 İnsülin reseptörü substratları 940-941, 941ş
 İnsülin şoku 953-954
 İnsülinaz 940
 İnsüline benzer büyüme faktörleri (somatomedinler) 900-901

İnsüline benzer büyüme faktörü 1 (somatomedin C) 900-901
 İnsülinoma 953
 İntegral zar proteinleri 13ş, 14
 İntegrinler, nötrofillerde 428
 İnterfaz 37,38
 İnterfaz çekirdeği 17, 17ş
 İnterkale (ara) hücreler, böbrekte 332-333, 332ş
 hidrojen iyonu salgılanması 54,333,387-388, 387ş
 potasyum geriemi 364
 İnterkale diskler 101-102, 102ş
 Purkinje hücrelerinin 117
 İnterlökin 3 (IL-3) hematopoietik kök hücreler ve 415
 İnterlökin-1 (IL-1),
 ateş ve 875-876, 930
 inflamasyonda 430, 430ş
 lenfosit aktivasyonunda 436, 441ş
 İnterlökin-2 (IL-2) yardımcı T hücrelerinden 440-441
 İnterlökinler 881
 İntermediyalateral boynuz 729,730ş
 İnternal kapsül, beynin, 690, 690ş
 İnternational normalized ratio (INR) (uluslararası normalize edilmiş oran) 461
 İnternöronlar, motor kontrolde, spinal 655ş, 656
 İnterpleksiform hücreler 617
 İnterpose çekirdek 683, 684, 687
 İnterstitiyel nefrit 403
 İnterstitiyel sıvı 180-181, 180ş, 286, 286ş, 287, ayrıca bkz. Lenfatik sistem
 bileşimi 287, 288t
 böbreğin, fiziksel kuvvetler ve 335-337, 335ş, 336t, 337ş
 böbrek medullasında, hiperozmotik, 347-349, 349ş, 350-352, 350ş, 351ş, 352ş, 353
 oluşumunun bozulması 354
 hacmi, 189
 hesaplanması 290
 içine fibrinojen sızması 453,454
 karbondioksit parsiyel basıncı 497-498, 498ş
 oksijen parsiyel basıncı 496-497, 496ş
 ozmolaritesi 288t, 291
 pH'sı 380, 380t
 plazma ile arasında taşınma 4-5, 4ş
 protein konsantrasyonu 185, 187, 189
 İnterstitiyel sıvı hidrostatik basıncı 181, 181ş, 182-184, 184t, 185t
 lenf akımı ve 187, 188, 187ş, 189
 negatif 182, 183-184, 189
 akciğerlerde 481, 482, 482t
 ödem ve 298-299, 299ş, 300
 İnterstitiyel sıvı kolloid ozmotik basıncı, 1181, 181ş, 184, 184t, 185t
 akciğerlerde 481, 482t
 lenf akımı ve 188, 189
 İnterstitiyum 180-181, 180ş
 içinde serbest sıvı 180ş, 181, 183, 299
 ve hücre dışı sıvı fazlalığı 373, 373ş
 zemin maddesi 20
 İnterstitiyumdan difüzyon, 180-181
 İntrafuzal kas lifleri 656, 656ş, 657-658, 657ş, 659, 660
 İntramural ağ. Bkz Enterik sinir sistemi
 İntraplevral aralık içindeki negatif basınç, 183
 İntraplevral basınç, kalp debisi eğrisi ve 234, 234ş, 235, 235ş
 İntravenöz çözeltiler, besleyici,294, ayrıca bkz tuz çözeltileri
 İntrensek faktör 417, 420, 800
 salgılanması 777, 778
 İnülin boşluğu 239

İnulin klirensi 340-341,340t, 341ş, 343
 İnulin, su geriemişimi ve 334
 İrin, oluşumu, 430
 İris, inervasyonu 631,631ş, 632
 İritan reseptörleri, havayolunda 512
 İskelet kası, 71-82. Ayrıca bkz. Motor
 işlevler; Sinir-kas bağlantısı
 arteriyel basınç kontrolünde, 209-210
 atletlerde. Bkz. Spor fizyolojisi, kaslar.
 atrofi, 81, 82
 azami kuvveti, 80
 birikme, 80, 80ş
 birinci ve yavaş lifler, 79, 1036, 1036t
 bitkinlik, 80-81
 denervasyonu, 82
 duysal reseptörler. Bkz. Golgi tendon
 organları; Kas içicikleri
 düz kasla karşılaştırma, 91, 92-93, 94
 eylem potansiyelleri. Bkz. Aksiyon
 gerim, 77, 77ş
 glikoz, insülin ve, 941-942, 946ş
 hiperplazisi, 82
 hipertrofisi, 81-82
 egzersiz eğitimi ve, 1035-1036
 için enerji kaynakları, 73, 74, 75, 76, 78-79
 atletlerde, 1032, 1033ş, 1033t, 1034ş,
 1035, 1035ş
 içine yağ asidi difüzyonu, 820
 insülin ve, 991-942, 946f
 iş çıkışı, 78
 izometrik ve izotonik kasılmasının
 karşılaştırılması, 79, 79ş
 kaldıraç sistemleri, 81, 81ş
 kalp kası ile karşılaştırma, 102-104
 kan akışı, 191, 192t, 243
 kontrolü, 191, 195, 196-197, 198, 243-244
 egzersiz sırasında, 1038, 1038ş, 1038t
 ritmik kasılmalar sırasında, 243, 244ş,
 1038ş
 toplam vücut dolaşımı ve, 244-245
 kapiller porlar, geçirgenliği, 179, 180t
 kasılma hızına karşı üzerindeki yük, 77-78,
 77ş
 kasılma mekanizması, 74-78, 74ş, 75ş, 76ş
 ardışık adımları, 73-74
 merdiven etkisi,
 merkezi sinir sistemi kontrolü, 543-544,
 544ş
 motor birimleri, 80
 polyomiyelit sonrası, 82
 sinirlenmesi, 80, 83
 potansiyelleri, işlemler kası.
 sempatik vazodilatör sistem ve, 204
 solunum, 465-466ş
 dispne ile ilişkili, 522
 testosteron ve, 835-836, 982
 tetanizasyon, 80, 80ş
 tonusu, 80
 uyarılma kasılma eşleşmesi, 87, 88-89, 88fş
 89ş
 ve glikojen, 78, 80-81, 811, 941
 egzersiz sırasında, 1032, 1032t, 1035
 düzelmesi, 1034, 1035ş
 ve tiroid hormonlar, 913
 yapısal organizasyonu, 71-73, 72ş, 73ş
 yeniden biçimlendirilmesi, işleme uyması
 için, 81-82
 zorlu aktivite patlamalarıyla, 860-861
 İskelet motor sinir aksı, 543-544, 544ş
 İskemi. Ayrıca bkz Serebral iskemi; miyokard
 iskemisi, böbrek iskemisi
 ve hücre içi ödem oluşumu 296
 ağrı uyandırıcı olarak 584
 visceral 588
 İskemik kalp hastalığı 246,248-250. Ayrıca
 bkz: Miyokard iskemisi
 İş verimi
 iskelet kasının, 78
 kalbin, 107-109, 108ş, 109ş, 110

İş, soluma, 468
 İşareti yol ilkesi 559
 İşareti zaman refleksi 664
 İşeme 306
 anormallikleri 310
 İşeme dalgası 309, 309ş
 İşeme refleksi 306, 309-310, 738
 nörolojik hasar ve 310
 İştme korteksi, 639, 639ş, 640-641, 640ş
 konuşma, 704-705, 704ş
 İştme, 633-643
 bozuklukları, 642, 642ş
 kemikçikler sistemi, 633-634, 633ş
 kemikle iletim, 634, 642, 642ş
 kohlea, 634-639
 Corti organı, 634-635, 634ş, 636-638,
 636ş, 637ş, 641-642
 işlevsel anatomisi, 634-635, 634ş, 635ş
 kemikçikler sistemi, 633-634, 633ş
 yol alan dalga, 635, 635ş, 636ş
 konuşma, 793, 704-705, 704ş
 merkezi mekanizmalar, 639-642, 639ş, 640ş
 retrograd yollar, 641-642
 ses kalıpları, 640-641
 ses yüksekliği, 638-639, 638ş
 iştme yolları, 639
 zayıflatma refleksi, 634
 sesin frekansı, 638-639, 638ş
 iştme korteksi, 640
 iştme yolları, 639-640
 sesin yönü, 641
 timpan zarı, 633- 634, 633ş
 zayıflatma refleksi, 634
 İştisel reseptif afazi, 703
 İşleyen bellek, 703, 736
 İştah alanı, 776
 İştah, 845. Bkz Açlık.
 azalması, 851-852
 hipotalamus, 846-847
 mideden salgılanması, 779
 üst beyin merkezleri, 848
 İyodür yakalama 908,914
 mekanizmasının eksikliği
 tiyosiyanat ve 915
 yüksek iyodid konsantrasyonu ve 915
 İyodür
 antitiroid aktivitesi 915,917
 diyetle
 ekiskliği 917, 918
 emilimi 907
 için gereksinim 856, 907
 oksidasyonu 908, 908ş
 radyoaktif, hipertiroidizm için 917
 tiroid hormon sentezinde
 908-909,908ş,909ş,914
 İyodü 856. Ayrıca bkz İyodür
 İyodinaz 908-909
 İyon kanalları 14 Ayrıca bkz. Asetilkolin
 kapılı iyon kanalları, Kalsiyum iyon
 kanalları, Klorür iyon kanalları,
 Potasyum iyon kanalları, Protein
 kanalları, Sodyum iyon kanalları, Voltaj-
 kapılı kanallar
 adrenerjik ya da kolinerjik reseptörlerin
 732-733
 Cajal'ın interstisyel hücrelerinin 754
 G-proteinle aktive olan
 hormonlar ve 887
 postsinaptik zarda 549, 549ş
 postsinaptik zarda 548, 550
 G proteinile aktive olan 549,549ş
 reseptörle bağlantılı 887
 İyonize edici radyasyon, kanser nedeni olarak
 41
 İyonlar, hücrede 11
 İyonofor bileşeni, postsinaptik reseptörün, 548
 İz bırakan ödem 299

İzleme hareketi, 629
 İzograft 449
 İzogravimetrik yöntem, kapiller basınç
 ölçümü için, 182, 182ş
 İzohidrik ilke 383-383
 İzomaltaz 787
 İzometrik gevşeme, ventrikülün 106
 İzometrik kasılma
 iskelet kasının 79,79ş
 ventrikülün 106
 İzoozmotik çözeltiler 292
 İzopropil norepinefrin 733
 İzostenüri 405, 406ş
 İzotonik çözeltiler, 291-292,292ş
 İzotonik kasılma, iskelet kasının 79, 79ş

J

J noktası 138-140, 139ş
 J reseptörleri, akciğerlerde 512
 Jackson tipi epilepsi 726
 Janus kinazlar (JAKs), leptin reseptörleri ve
 888, 888ş
 Jelatinöz madde, 585, 585ş
 Jigantizm, 903
 Jigantoselüler nöronlar, 713, 713ş
 Jinekomiasti, tümörle uyarılan, 985
 Jukstaglomerüler aygıt 195, 320, 320ş, 331
 Jukstaglomerüler hücreler 220, 320, 320ş
 zıt-akım mekanizması ve 306, 307ş, 348

K

K Vitamini, 855
 K bozuk emilimi, 458, 802
 cerrahi hastalar için, 458
 fetüste, 1020
 gebelikte, 1010
 için hepatik gereklilik, 840
 kolon bakterileri ve, 798, 855
 pıhtılaşma faktörü eksiklikleri ve, 458, 855
 protrombin etkinleşmesi ve, 453
 warfarin ve, 459-460
 Kabakulak orşiti 977
 Kabızlık, 802. Ayrıca bkz. İshal depolama
 işlevi 797
 hareketleri 770-772, 770ş, 771ş Ayrıca bkz:
 Dışkılama
 içinde bakteriyel etkinlik 798,804
 içinde emilim 797-798
 klorun 795,797, 926
 sodyumun795,797, 926
 ve aktif taşıma 55-56, 55ş
 içinde gaz 798, 804
 işlevleri 770
 Kaç veya savaş reaksiyonu, 729
 Kafa içi basıncı, bkz Beyin omurilik sıvısı
 Kafein, 557
 sporcu performansı, 1040
 Kahverengi yağ, 865, 873
 Kalbindin, 962
 Kaldıraç sistemi, iskelet kası işlevinde 81, 81ş
 bozuklukları, 802-803.
 Kalın bağırsak (kolon)
 salgıları 787
 ve bikarbonat 795
 tıkanması 804, 804ş
 Kalsiyum iyon kanalları. Bkz Kalsiyum-
 sodyum kanalları.
 Aplysia'nın bellek sistemi, 707, 708
 düz kasta, 97
 hormon reseptörleri, 891
 kalp kasında, 102-103, 104ş
 voltaj-kapılı, 64
 düz kasta, 96
 kas-sinir kavşağında, 83, 84ş, 86
 pankreas beta hücrelerinde, 945, 945ş
 presinaptik uçta, 548
 Kallidin, 199, 761

- Kallikrein 199
tükürük bezlerinde 776
- Kalmodulin, 93-94, 94ş
hormon etkisi, 891
- Kalori, 862
- Kalorimetre, 862, 863
- Kalp cerrahisi, vücut dışı dolaşım, 271-272
- Kalp debisi eğrileri, 231, 231ş, 234-235
egzersiz, 245, 245ş
hipovolemik şokta, 276, 276ş
kalbe eksternal basınç, 234, 234ş, 235
kalp yetmezliğinde. Bkz Kalp yetmezliği, dolaşım dinamikleri.
kombine şekilleri, 235, 235ş
venöz dönüş eğrileri ile birlikte, 238-240, 238ş
- Kalp debisi, 229
anemide, 233, 420-421
arteriyovenöz fistülde, 232, 239, 239ş, 240
atriyum basıncı, 112, 12ş, 216ş, 217, 217ş
düzenlenmesi
kantitatif analizi, 243. Bkz Kalp debisi eğrileri; Venöz dönüş eğrileri.
lokal doku akımları ile, 159, 230-231, 234
sinir sistemi ile, 111, 111ş, 232, 232ş
egzersizde, 210, 230, 230ş, 232, 244, 245, 245ş
sporcu antrenmanında, 1038, 1038ş, 1039, 1039ş
gebelikte, 1010
hacim yüklü hipertansiyon, 219, 220ş
iskelet kası kasılması, 209-210
kabul edilen sınırlar, 231, 231ş
kan hacmi, 238, 238ş
miyokard enfarktüsü sonrası, 250
normal değerleri, 160, 229
ölçüm yöntemleri, 240-241, 240ş, 241ş
patolojik düşüklüğü, 232, 233-234, 233ş
patolojik yüksekliği, 232-233, 233ş
sempatik inhibisyon, 239, 239ş
sempatik uyarılma, 238-239, 239ş
şokta, 273
hipovolemik, 274-275, 274ş
septik, 280
tanımı, 160
tiroid hormonları, 913
toplam periferik direnç, 230-231, 230ş
azalmış, 232-233
yeni doğanda, 1024
yüksek irtifada, 529
- Kalp döngüsü, 104-107, 105ş
hacim-basınç çizelgesi, 108-109, 108ş, 109ş
kalp çevresindeki akımlar, 123-124, 124ş
- Kalp durması, 153
dolaşım durması, 281
- Kalp hızı
arter basıncının düzenlenmesi, 205
atriyal refleks kontrolü, 208-209
düzensiz, 144, 144ş
atriyal fibrilasyonda, 152
egzersiz, 244, 245
sporcu antrenmanı, 1039, 1039ş
elektrokardiyogramdan, 123
hipotalamus, 715
hipovolemik şokta, 274
kalp debisi süresi, 105
kasılma süresi, 104
parasempatik düzenlenmesi, 201
sağ atriyum duvar gerimi, 110, 229-230
sempatik uyarılma, 111, 120, 143
kalp debisi, 231
vazomotor merkez, 203
tiroid hormonları, 913
vagal uyarılma, 111, 119-120
vücut ısı, 112, 143
yavaş, 143-144, 143ş
- Kalp hipertrofisi, 272. Bkz Ventrikül hipertrofisi.
- doğumsal kalp hastalığında, 272
kalp debisi, 231
kalp kapak hastalığında, 272
miyokard enfarktüsünden sonra, 256
sporcu antrenmanı, 1039
- Kalp indeksi, 229
yaş, 229, 230ş
- Kalp kapak hastalığı
darlık, 267
doğumsal, 267
dolaşım dinamikleri, 268-269
egzersiz ve, 269
regürjitasyon, 267
romatizmal, 266-267
kalp hipertrofisi ve, 272
neden olduğu üfürümler, 267-268
- Kalp kası, 101-104
aksiyon potansiyeli. Bkz Aksiyon potansiyel(leri), kalp.
elektriksel potansiyel kaydı, 123-124, 124ş
Frank-Starling mekanizması, 110, 111
hipertrofisi. Bkz Kalp hipertrofisi.
histolojisi, 101, 102ş
infarktu, 249-250
kasılma gücü
egzersiz, 245
sempatik uyarılma, 111, 120, 203, 231
tiroid hormonları, 913
vagal uyarılma, 111, 203
vücut sıcaklığı, 112
- kasılması
etkinliği, 110
kimyasal enerji, 109-110
süresi, 104
koroner arterlerin düzeni, 247, 247ş
koroner kan akımının kontrolü, 247
metabolizması, 248
refrakter dönem, 103, 103ş
sinsiyum olarak, 101-102, 102ş
sinyal iletim hızı, 103
atriyumda, 117
Purkinje lifleri ile, 117
şokla ilişkili lezyonları, 277-278
uyarılma-kasılma eşleşmesi, 103-104, 104ş
üç tipi, 101
- Kalp kateterizasyonu, erken
kasılmalar, 146
- Kalp rezervi, 257, 261-262, 261ş
kapak hastalıklarında, 269
patent duktus arteriyozus, 270
- Kalp sesleri, 107, 265-268
frekansları, 265, 266ş
kapak lezyonlarında, 267-268, 267ş
normal, 265-266
oskültasyonu, 266, 266ş
patent duktus arteriyozusta, 267ş, 270
- Kalp yetmezliği, 255-264
akut, anemide, 421
aort kapak lezyonları, 268, 269
Cheyne-Stokes solunumu, 512
dolaşım dinamikleri, 255-258
akut evre, 255-256, 256ş, 262, 262ş
kompanse olmamış, 257-258, 257ş, 262-263, 263ş
kompanse olmuş, 256ş, 257, 262, 262ş
kronik evre, 256-257, 256ş
şekil değerlendirmesi, 262-264, 262ş, 263ş, 264ş
düşük debili, 259
eritrosit yapımı, 416
hipertansiyon, 218
hipertrofi, 272
hücre dışı sıvı hacmi, 375, 376-377
kalbin etkinliği, 110
kan hacmi, 376-377
kantitatif şekil değerlendirmesi, 2622-264, 262ş
- akut evre, 262, 262ş
kompansasyon sırasında, 262, 262ş
kompanse olmadığında, 262-263, 263ş
yüksek debili yetmezlikte, 263-264, 264ş
- nedenleri, 255
ödem oluşumu, 298
periferik ödem, 256
akut ödem şeklinde, 259, 261
kompanse olmamış, 258
sol kalp, 259
sağ kalpte, amfizem, 518
sol kalp
akciğer dolaşımı, 478-479, 481
akciğer ödemi, 259, 482, 483
tek taraflı, 259
tanımı, 255
tek taraflı, 259
tiyamin eksikliğinde, 263, 264, 264ş, 853
tüketilen kimyasal enerji, 109, 110
yüksek debili, şekil değerlendirmesi, 263-264, 264ş
- Kalp yetmezliği. Bkz Kardiyak yetmezlik.
- Kalp. Bkz Kardiyak.
büyümesi. Bkz Kardiyak hipertrofi.
elektrik akımları, 124, 124ş
enerji olarak laktik asit, 816
fetusta, 1019
Frank-Starling mekanizması, 110-111, 229
iş miktarı, 107-109, 108ş, 109ş, 110
egzersiz sırasında, 1038, 1038ş
kan akımı, 101, 101ş
kan deposu olarak, 175
oksijen tüketimi, 109
otonom kontrolü, 110, 111, 111ş, 119-120, 734t, 735
pompalamasının düzenlenmesi, 110-112, 231
sporcu antrenmanı, 1038, 1038ş, 1038t, 1039, 1039ş, 1039t
uyarıcı ve ileti sistemi, 115-118, 166ş. Bkz demet dalları; Purkinje lifleri.
iletinin hızı, 103, 117
kalp döngüsü, 104-105
kas lifleri, 101
kontrolü, 118-120
uyarının yayılması ve zamanlaması, 118, 118ş
yapısı, 101ş
yırılması, 251
- Kalp-akciğer makineleri, 271-272
- Kalsikestrin, 88, 88ş
- Kalsitonin, 965ş, 966
böbrek kalsiyum geriemi, 368-369
- Kalsitriyol, 304
- Kalsiyum ATPaz, 324-325
kalp kasında, 104, 104ş
- Kalsiyum duyarlı reseptör (CaSR), 965
- Kalsiyum karbonat. Vestibüler sistemde, 675
- Kalsiyum pompaları, 54
böbrekte, 368-369, 368ş
düz kasta, 97, 98
iskelet kasında, 74, 88-89, 88ş, 89ş
kalp kasında, 104, 104ş
- Kalsiyum serbestleyen kanallar, 88, 88ş, 103
- Kalsiyum, 856
aksiyon potansiyeli, 64
gastrointestinal düz kasta, 754-755
atılması, safra ile, 840
bağırsakta emilimi, 796, 956-957, 957ş
D vitamini, 796, 855, 962, 964-965
paratiroid hormonu, 796, 964-965
böbrekte atılması, 368, 369t, 957, 957ş
böbrekte geriemi, 339, 368-369, 368ş
paratiroid hormonu, 964
değişebilir, 958, 967
düz kasta, 93-94, 94ş, 97-989

- eksositoz, 21
gastrointestinal salgılardan, 774
feçesle atılması, 367, 368, 956-957, 957ş
fetusta birikimi, 1020, 1020ş
gastrointestinal düz kasta
aksiyon potansiyeli, 754-755
tonik kasılma, 755
hücre dışı sıvı ve plazma, 955-957, 957ş
D vitamini aktifleşmesi, 961-962, 961ş
düz kasta, 97-98
düzenlenmesi, 367-368, 368ş
fazlalığı veya eksikliği, 367, 856, 956, 956ş
kalp kası kasılması, 103-104, 104ş, 112
kalsitonin, 965, 966
normal sınırları, 7, 7t
özeti, 966-967
paratiroid hormonu, 963-966, 963ş, 965ş, 967
raşitizmde, 968
tipleri, 955, 956ş
ikincil haberci olarak, hormon etkisinde, 890, 891
iskelet kası kasılmasında, 75-76, 88-89, 88ş, 89ş
kalp kasında, sempatik uyarılma, 120
sempatik uyarılma, 120
uyarılma-kasılma eşleşmesi, 103-104, 104ş
kan pıhtılaşması, 453, 453ş, 454, 455, 455ş, 456, 456ş
önlenmesi, 460
kemik olmayan dokularda, 958
kemikte, 957
depolanması, 958
hücre dışı sıvı ile değişimi, 958, 967
paratiroid hormonu, 963-964
peptit hormon salgılanması, 882
plazma proteinine bağlanması, 312
postganglionik sinir uçlarında, 732
sodyum kanalları, 64, 69
sodyum zıt-taşınması, 55, 55ş
uyardığı vazokonstriksiyon, 200
yenidoğanın ihtiyacı, 1025, 1026, 1027
Kalsiyum-sodyum kanalları
gastrointestinal düz kasta, 754-755
kalp kasında, 102-103, 104ş
Kan akımı kontrolü
doku gereksinimleri, 158-159
humoral, 199-200
lokal, 191
akut, 191, 192-196, 192ş, 193ş
etkileyen doku faktörleri, 97
kalp debisi, 230-231
otoregülasyonu, 165-166, 165ş, 194-195, 194ş, 200, 217
uzun süreli, 191-192, 196-198, 197ş
Kan akımı, 160-162. Bkz Dolaşım.
arter basıncı, 165-166, 165ş, 166ş
basıncı farkı, 159, 160
birimleri, 160
damar çapı, 163-164, 163ş
deride, ısı kaybı, 868, 868ş
direnci. Bkz Damar direnci.
dokuların ihtiyacı, 191, 192-193
düzenlenmesi. Bkz Kan akımı kontrolü.
farklı doku ve organlarda, 191, 192t
gastrointestinal. Bkz Gastrointestinal kanal, kan akımı.
hızı
kesit alanı, 158
parabolik profili, 161, 161ş
türbülans, 161-162
interstisyel sıvı PCO₂, 497, 498ş
interstisyel sıvı PO₂, 496-497, 496ş
kalp debisi, 159
karaciğerde, 838
kasta. Bkz İskelet kası, kan akımı.
laminer, 161, 161ş
metabolik oksijen kullanımı, 501
ölçüm yöntemleri, 160-161, 160ş, 161ş
pulmoner. Bkz Pulmoner dolaşım.
renal. Bkz Renal kan akımı.
serebral. Bkz Serebral kan akımı.
tanımı, 160
tiroid bezinde, 907
tiroid hormonları, 913
toplam dolaşımda, 160
türbülans, 161-162, 161ş
Kan basıncı. Bkz Arter kan basıncı; Kapiller basıncı; Venöz basınçlar.
dolaşımın bölümlerinde, 158, 159ş
ölçümü, 162, 162ş
standart birimleri, 162
tanımı, 162
Kan damarları. Bkz Arterler; Arteriyoller; Kapillerler; Venler.
intrensek tonusu, 737
otonom kontrolü, 729-730, 730ş, 731, 734t, 735
adrenal medulla, 736
Kan damarlarının stres gevşemesi, 227, 227ş
artmış kan hacmi ve, 238
damar içi basıncı ve, 168, 168ş
hipovolemik şokta, 275
Kan gazları. Bkz Karbondioksit parsiyel basıncı (PCO₂); Oksijen parsiyel basıncı (PO₂).
egzersizde, 1037
ölçümü, 515-516
Kan glikozu
açlık, 766, 849
böbrek kan akımı, 321
diyabet tanısı, 952-953, 953ş
düzenlenmesinin önemi, 949-950
düzenlenmesinin özeti, 949-950
glukagon, 947-848, 948ş
glukoneojenez, 839
idrarla atılması, 327
insülin salgılanması, 946, 946ş, 947
karaciğerde tamponlanması, 839
kortizol, 928
Cushing sendromunda, 935-936
normal düzeyi, 817
yenidoğanda, 1023, 1025
diyabetik annenin, 1026
prematüre, 1027
Kan gruplaması, 446-447, 447t
Kan grupları
O-A-B, 446-447, 447t
Rh, 447-449
Kan hacmi, 287. Bkz hücre dışı sıvı hacmi.
akciğerlerde, 157, 478-479
antidiüretik hormon, 357, 357ş, 905
aort kapak hastalığı, 268
atriyal natriüretik peptit, 376
atriyal refleksler, 208
büyük artışlara yol açan durumlar, 376-377
düzenlenmesi, 371-373, 372ş
hücre dışı sıvı hacmi, 373, 373ş
kalp debisi, 233, 238, 238ş
kanama. Bkz Hipovolemik şok.
kompansatuvar mekanizmalar, 275-276
mitral kapak hastalığı, 269
ortalama dolaşım dolu basıncı, 236, 236ş
ölçümü, 290
testosteron, 982
venöz dönüş, 238, 238ş
yenidoğanda, 1010, 1010ş
yüksek irtifada, 529
Kan hücreleri, 414-415, 414ş. Bkz Lökositler (beyaz kan hücreleri); Eritrositler (Kırmızı kan hücreleri).
Kan pıhtılaşması. Bkz Pıhtı; Hemostaz. başlatılması, 454-456, 455ş, 456ş
bozuklukları
kanama ile, 547-458
tromboembolizm ile, 459
mekanizması, 453-454
önlenmesi, normal vasküler sistemde, 456-457
pıhtılaşma faktörleri, 452t, 453
karaciğerde sentezi, 840
pozitif geribildirim, 8,9
testleri, 460-461, 460ş
vücut dışında, 460
yenidoğanda, 1025
yırtılan damarda, 452, 452ş
Kan transfüzyonu, 280-281. Bkz Transfüzyon; Transfüzyon reaksiyonları.
kan grupları, 445, 446t
Kan. Bkz Hücre dışı sıvı depoları, 175, 175ş
temizlenmesi, dalak tarafından, 175
viskozitesi, 161-162, 163, 164
anemi, 420-421
dağ hastalığı, 531
hematokrit, 165, 165ş
plazma kaybı, 279
polisitemide, 421
Kanallar. Bkz İyon kanalları; Protein kanalları.
Kanama eğilimleri. Bkz Hemoraji.
faktör yetersizliklerinde, 547-458
trombositopenide, 458
Kanama zamanı, 460
Kan-beyin bariyeri, 748-749
Kan-beyin omurilik sıvı bariyeri, 748-749
Kanın venöz göllenmesi, 279
Kanser
anoreksi-kaşeksi, 852
genetik mekanizmaları, 40-41
Kapasitans, vasküler, 167. Bkz Vasküler kompiyans
sempatik kontrolü, 168
Kapılı-kanallar, 47, 48, 48ş, 49ş
Kapiller basıncı, 181, 181ş, 184t, 185t
artışına bağlı ödem, 297
artmış kan hacmi, 238
lenf akımı, 188
ölçümü, 181-182, 182ş
Kapiller duvardan difüzyon, 4-5, 4ş, 179-180, 179ş
konsantrasyon farkı, 180
molekül büyüklüğü, 179-180, 180t
Kapiller filtrasyon katsayısı, 181, 185
Kapiller sıvı kayması, arter basıncı düzenlenmesinde, 227, 227ş
Kapillerler
basınçları
hidrostatik. Bkz Kapiller basıncı.
pulmoner, 158
sistemik, 158
yer çekimi, 173-174
beyinde, 743, 743ş, 745
bariyerler, 748-749
ödem, 749
duvar yapısı, 177, 178ş
duvarlardan difüzyonu, 4-5, 4ş, 179-180, 179ş
konsantrasyon farkı, 180
moleküler büyüklüğü, 179-180, 180t
gastrointestinal kanalda, porları, 178
geçirgenliğin artması
bradikininle uyarılan, 199
dolaşım şokunda, 277
histaminle uyarılan, 199-200
ödem oluşumu, 297
geçirgenliğin azalması, kortizolle uyarılan, 930
glomerüldeki. Bkz Glomerül kapilleri.
hücreden uzaklığı, 4-5, 177
iskelet kasında, egzersizde kan akımı, 243
işlevi, 157

Kapillerler (devamı)

kan akımı
hızı, 158
intermitan özelliği, 178-179
ortalama, 179
kan hacmi, 157
lenfatik, 186ş, 187, 187ş, 188, 188ş
pompanması, 188-189
organizasyonu, 177, 178ş
peritübüler. Bkz Peritübül kapillerleri
porları, 157, 158, 177-178, 178ş
arasından difüzyonu, 4-5, 179-180
çeşitli moleküller için geçirgenlik, 179-180, 180t
sıvı filtrasyonu, 181
pulmoner. Bkz Pulmoner kapillerler.
sayısının artması, 197, 197ş
yüksek itirfada, 529
sıvı filtrasyonu, 181-186, 181ş
fazlalığı, ödem oluşturmaya, 297
potansiyel boşluklara, 300
yüzey alanı, 177
Karaciğer 837-842. Ayrıca Hepatik başlığına da bkz
amino asit depolanması 833
anatomik yapısı 837,837ş
asetoasetik asit oluşumu 823-824
atma işlevleri 840
B lenfosit işlenmesi 435
demir depolanması 840
glikojen ve 811, 811ş
glikoz tampon işlevi 839, 949
homeostatik işlevleri 5
kan deposu olarak 175, 838
kapillerleri, geçirgenliği, 178, 179-180
lenfatik sistemi 837, 837ş, 838
lipidler 821-822
makrofajlar 427
metabolik işlevleri 839-840
metabolize olan adrenokortikal hormonlar 924
monosakkaridler 810, 810ş
pıhtılaşma faktörleri oluşumu 840
protein sentezi
kortizol ve 929
plazma proteinlerinin 833
rejenerasyonu 838
safra salgısı 783-784, 784ş, 785
safra tuzu sentezi 785
sinüzoidleri 837, 837ş
bakterilerin fagositozu 839
kan akımı 838
retikuloendotelial hücreleri, 759-760, 837
şoka bağlı zedelenmesi 277, 278
insülinin etkisi 942
vasküler sistemi 837ş, 838
vitamin depolanması 840
yağ asiti yıkımı 823
yenidoğanda işlevi 1025
zehirsizleştirme işlevi 840
Karaciğer hastalığı 838. Ayrıca bkz. Siroz
bilirubin ve 840,841-842
ve pıhtılaşma faktörleri eksikliği 457-458
Karanlığa uyum eğrisi, 614-615, 614ş
Karbakol, 86
Karbaminohemoglobin, 503
Karboksipolipeptidaz, 781, 791
Karbondioksit disosiyasyon eğrisi, 503, 503ş
Karbondioksit parsiyel basıncı (PCO₂). Bkz Hiperkapni.
alveolde, 488-489, 489ş
dalış sırasında, 537
ventilasyon-perfüzyon oranı, 492-494, 493ş
çözünürlük katsayısı, 486
hücre dışı sıvıda, 382, 384, 385

alkalozda, 390, 392
asidozda, 390, 391, 392
interstisyel sıvıda, 497-498, 498ş
kan
beyin kan akımı, 743-744, 744ş
egzersiz, 511, 511ş, 1037
kemoreseptörler, 208, 509
ölçümü, 515-516
solunumsal kontrolü, 597-508, 508ş, 510, 510ş, 512-513, 512ş
oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrisi, 500, 500ş
plazmada ölçümü, 393-395, 394ş
yüksek seviyeleri, 537
Karbondioksit
akciğerlerden uzaklaştırılması, 5
difüzyon kapasitesi, 491-492, 492ş
difüzyon katsayısı, 487t
difüzyonu. Bkz Difüzyon, gazların.
hücrelerden kapillerlere, alveollere, 497-498, 497ş, 498ş, 502
kapiller zardan, 179
hücre dışı sıvıda
asit-baz dengesi, 384
düzenlenmesi, 6, 7
normal sınırı, 7t
kalın bağırsakta, 804
kanda taşınması, 495, 502-504, 502ş, 503ş, 504ş
metabolizması
karbonhidratlardan, 812-813, 813ş, 814, 816-817, 816ş
mitokondride, 22
plasentadan difüzyonu, 1007
solunumsal kontrolü, 507-508, 507ş, 508ş
üre sentezinde, 835
vazokonstriktör olarak, 200
vazokonstriktör olarak, 97, 200
iskelet kasında, 243-244
yağda çözünürlüğü, 46
Karbonmonoksit
difüzyon kapasitesi, 492, 492ş
hemoglobininle birleşmesi, 501-502, 501ş
Karbonat iyonları kemikte, 957-958
Karbonhidratlar
besin kaynakları, 789-790
besinlerde
enerji, 843-844
metabolik kullanımı, 844-845
büyüme hormonu, 899-900
depolanması. Bkz Glikojen.
diş çürükleri, 971
emilimi, 796
enerji kaynağı olarak. Bkz glikoz, enerji yapımı.
fazlalığı, yağ metabolizması, 825
hücre zarında, 14
hücrede, 12,13
metabolizması. Bkz glikoz.
insülin, 941-943, 942ş, 947
karaciğerin işlevleri, 839
tiroid hormonları, 912
sentezi, Golgi aygıtında, 20
sentezlenen trigliseritler, 824-825, 824ş
sindirimi, 789-790, 790ş
pankreas enzimleri, 781, 790
sporunun beslenmesinde, 1034, 1035, 1035ş
yokluğu, kullanımı, 823, 825
Karbonik anhidraz inhibitörleri, 398, 398ş, 503
Karbonik anhidraz
böbrekte, 381
bikarbonat geriemiimi, 386-387, 386ş, 389ş
çinko, 856
eritrositlerde, 413, 502, 502ş, 503
mide asit salgısı, 777-778
pankreas salgısı, 781, 782ş

Karbonik asit
bağırsakta bikarbonat emilimi, 795
bikarbonat tampon sistemi, 32, 381
eritrositlerde, 502-503
pankreas salgısı, 781, 782-783, 782ş
serebral kan akımı, 744
Kardiyojenik şok, 233, 250, 259, 273. Bkz Dolaşım şoku.
Kardiyopulmoner resüsitasyon, 151, 153
Kardiyotakometre, 144
sinus aritmisinde, 144, 144ş
Kardiyotonik ilaçlar, 258, 261
Karın-ichi basıncı, bacaklarda venöz basınç ve 172
Karıştırıcı dalgalar, mide 766
Karıştırma hareketleri mide-bağırsakta 759
ince bağırsağın 768-796, 768ş
kolonun 770
Karışık asit-baz hastalıkları 394-395, 394ş
Karnitin, 822
Karotenoidler, 853
Karotis cisimcikleri, 208, 507, 508, 508ş, 509, 509ş
ritmik çıkış sinyali, 568, 569ş
yüksek irtifa, 529
Karotis sinüs baroreseptörleri, 205-206, 206ş, 207
Karotis sinüs sendromu, 144
Karsinogenler, 41
Karşılıklı baskılama, 566-567, 567f, 663
fleksör refleksi ve, 662, 662ş, 663,
Kartilaj, büyüme hormonu, 900-901
Kas gerim refleksi 658-659, 658ş, 659ş, 672, 694
klinik uygulamaları 660, 660ş
Kas güçsüzlüğü
aldosteron fazlalığı ve 925-926
kortizol fazlalığı ve 929
Kas içcikleri 560ş, 656ş, 657
beyinciğe giden girdiler 661, 683, 683ş
eklem açılanması ve 580
gerim refleksi ve 658-659, 658ş, 659ş, 672
klinik uygulaması 660, 660ş
motor kortekse geribildirim 672
reseptör işlevi 65-658, 657ş
sinir lifleri 564, 656, 656ş
uyumu 562, 562ş
Kas impulsu 64-65
Kas iskelet sistemi , homeostatik işlevi 5
Kas kasılması
ısı oluşumu 862
için ATP enerjisi 22, 22ş, 23, 859
Kas krampları 665
Kas spastisitesi, inmenin neden olduğu 673
Kas spazmı
ağrıya neden olan 584
baş ağrısına neden olan 591
omurilik refleksinin neden olduğu 664-665
Kas tonusu
iskelet kasının 80
merkezi kontrolü 694
Kas, bkz Kalp kası, Düz kas, İskelet kası
Kaspazlar, 40
Kaşeksi, 852
Kaşıntıyı algılama 572-573
anterolateral sistem ve
kaşıma refleksi ve 664
Katalazlar, 536-537
Kataraktlar, 604
Katekolaminler. Bkz Epinefrin; Norepinefrin.
Katekol-O-metil transferaz
epinefrinin parçalanması, 732
norepinefrinin parçalanması, 732
Katlanmalar, mesane mukozasının, 308
Kaudat çekirdek, 670, 690, 690ş, 691, 691ş
dopamin sistemi, 713,713ş
Huntington hastalığı, 694

- nörotransmitterler, 692-693, 692ş
 Parkinson hastalığı, 693
 Kaudat döngüsü, 690ş, 691-692, 691ş
 Kaveol
 düz kas liflerinin, 98, 98ş
 kapiller endotel hücrelerinin, 178, 178ş
 Kaveolin, 178, 178ş
 Kazanç, kontrol sisteminin, 7-8
 vücut sıcaklığı için, 874
 Kemik iliği aplazisi, 420
 Kemik iliği
 B lenfositlerin işlenmesi, 435, 442
 inflamasyona cevap, 429, 430, 430ş
 lökopeni, 431
 makrofajlar, 427-428,
 Kemik labirent, 634, 674
 Kemik sıvısı, 964
 Kemik, 957-960. Bkz Kırıklar.
 büyüme hormonu, 900
 somatomedinler, 900-901
 büyüme mekanizmaları, 900
 D vitamini, 962
 depolanması ve emilimi, 959-960, 959ş
 fetusta, 1020
 hidroksiapatit, 957, 958
 hücre dışı sıvıda fosfat, 958
 kalsifikasyonu, 958
 D vitamini, 962
 kalsiyum değişimi, 958, 967
 gebelikte, 1009
 kuvveti, 959-960, 960ş
 organik matriksi, 957
 östrojenik etkiler, 994
 paratiroid hormon, 963-964
 radyoaktif maddeler, 957- 958
 raşitizm, 968
 testosteron, 982
 tiroid hormonları, 912
 kretinizmde, 918
 tuzları, 957-958
 kemikçik sistemi 633-634, 633ş
 haraplanması 642
 Kemiozmotik mekanizma, ATP yapısında,
 22, 814-815, 814ş
 Kemoreseptör refleksler, 208
 basınç cevabında, 227, 227ş
 kalp yetmezliğinde, akut evre, 255-256,
 256ş
 osilasyonu, 210
 Kemoreseptörler, 208, 508-510, 508ş, 509ş,
 559, 560b
 yüksek irtifada, 529
 Kemosensitif alan, solunum merkezinde,
 507-508, 507ş
 Kemotaksis
 ameboid hareket, 24
 eozinofillerin, 430
 kompleman protein C5a, 439, 439ş
 nötrofillerin ve makrofajların, 424ş, 425,
 428
 Kemotripsin, 781, 791
 Kemotripsinojen, 781
 Kenodeoksikolik asit, 785
 Keratokonus 604
 Kerckring kıvrımları, 793, 793ş
 Kernikterus 448
 Ketoasitler
 amino asit sentezi ve 834, 834ş, 840
 amino asitlere dönüşümü 834, 835
 diyabetes mellitus, 953
 oksidasyonu 835
 Ketojenez 835
 Keton cisimleri 823, 824
 açlıkta 852
 insülin yokluğu ve 944
 Ketozis 823-824
 açlıkta 852
 hormonal olarak uyarılan 825
 büyüme hormonu tarafından 899
 insülin yokluğu ve 944
 Kıl dibi organı, 560ş, 572
 uyumu, 562, 562ş
 Kırıklar
 hipoparatiroidizm, 968
 kas spazmı, 664-665
 tamiri, 960
 vertebral, yol açan hızlandırıcı güçler,
 532-533
 Kırma gücü, 599ş, 600, 600f
 gözün, 600, 600ş
 Kırma indeksi, 597
 gözün kısımlarının, 600, 600ş
 Kırma kusurları 602-604, 602ş, 603ş, 604ş
 Kırmızı çekirdek, 670-671, 671ş, 678ş
 bazal gangliyonlar ve, 690ş, 691-692, 691ş
 dinamik nöronlar, 672
 gelen serebellum girdisi, 687, 687ş
 giden serebellum girdisi, 684, 687
 Kırmızı kas, 79
 Kırmızı pulpa, dalağın, 175, 427-428
 Küçük müdahaleci RNA (siRNA), 33
 Küçük susturucu RNA (siRNA), 33
 Kısırlık
 erkek 977, 978
 kadın 1001- 1002
 Kıvrım diüretikleri 331, 331ş, 397-398, 398t
 Kızılötesi ışınlam 868-869
 Kifoz, akromegalide 903-904
 Kilo kaybı
 anormal, 851-852
 obez hastalarda, 851
 Kilokalori 862
 Kimüs
 ince bağırsakta, 768, 769, 770, 781, 782
 kolesistokinin, 783
 su emilimi, 794
 kalın bağırsakta, 779, 797
 midede, 765, 776, 767-768
 Kimyasal ağrı uyarıcıları, 583
 doku hasarı, 584
 viseral, 588
 Kimyasal haberciler, 881
 Kimyasal kapı. Bkz Ligand-kapılı kanallar.
 Kimyasal sinapslar, 546-547
 Kimyasal termojenez, 873
 Kineziyoloji 81
 Kinestezi 580
 Kinetik enerji, kan akımının, kalp işi ve 108
 Kinidin
 paroksizmal taşikardi için, 148
 ventrikül kaynaklı taşikardi için, 149
 Kininler 199
 Kininojen, yüksek molekül ağırlıklı 455
 Kinosilyum 675-676, 675ş
 Kistik kanal, 783-784
 Kütle deşarjı 738
 Kütle hareketi, kolonda 770-771
 Kütle refleksi 665
 Klatrin, 18-19, 18ş
 kas-sinir kavşağında, 86
 Klimakterik, erkekte, 984
 Klirens yöntemleri, renal, 340-343, 340t,
 341ş, 342ş, 343t
 Klonus, 660, 660ş
 Klorür iyon kanalları
 bağırsakta, 795
 diyare, 796
 postsinaptik nöron zarında, 548, 550, 554
 presinaptik inhibisyon, 554
 Klorür kayması, 502-503
 Klorür-bikarbonat değiştiricisi, 795
 Klorür-iyodür zıt taşıyıcısı, 908
 Klorür. Bkz Sodyum klorür.
 anyon açığı, 395
 bağırsakta emilimi, 795, 795, 995ş, 797
 bağırsakta su salgılanması, 787
 beyin omurilik sıvısında, 747
 böbrekte geri emilimi, 328
 emilimi
 ince bağırsakta, 795
 kalın bağırsakta, 795, 797
 eritrositlerde, 502-503
 kapiller porlardan difüzyonu, 179, 180t
 mide asit salgılanması, 777-778, 778ş
 nöron soma zarı, 552, 552ş, 553
 plazma konsantrasyonu, azalmış GFR ile,
 404, 405ş
 ter bezi sekresyonlarında, 870-871
 tükürükte, 774ş, 775, 776
 Klostridyum enfeksiyonları, hiperbarik
 oksijen tedavisi, 540
 Klüver-Bucy sendromu 720
 KOAH (kronik obstrüktif akciğer hastalığı),
 ventilasyon-perfüzyon bozuklukları, 494
 Kobalamin. Bkz B12 vitamini.
 Kodonlar, 29ş, 30, 31-32, 31t, 32ş
 Koenzim A. Bkz Asetik koenzim A (Asetil
 KoA).
 Kokain ve amfetaminle ilişkili transkript,
 846, 847ş
 Koklama
 amigdala ve 719
 hipokampus ve 719
 Kohlea çekirdekleri, 639, 639ş
 Kohlea siniri, 634ş, 636-637, 636ş, 638
 Kohlea. Bkz İşitme, koklea.
 Koku alma, 648-652. Ayrıca bkz. Koklama.
 birincil duyları, 650
 duysal doğası, 650
 eşigi, 650
 ile tesbit edilebilen yoğunluklar, 650
 merkezi sinir sistemine sinyal iletimi, 651-
 652, 651ş
 olfaktör hücre uyarımı, 649-650, 649ş
 olfaktör zar, 648-649, 649ş
 tat ve, 645
 uyumu, 650
 Koku hücreleri 649, 649ş, 651
 uyarılmaları 649-650, 649ş
 Koku körlüğü 650
 Koku silyası 649, 949ş
 Koku siniri 649
 Koku bulbusu 649ş, 651, 651ş,
 ve granül hücreleri 650, 652
 Koku zarı 648-649, 649ş, 651
 Kolaylaştırılmış bölge, 565- 566, 565ş
 Kolaylaştırılmış difüzyon, 46, 46ş, 49-50, 49ş
 glikozun geri emiliminde, 326, 326ş
 sodyumun geri emiliminde, 325
 Kolaylaştırma, nöronların, 545, 555, 565-566
 bellek, 707-798, 707ş
 Koleksiferol. Bkz D vitamini.
 Kolera, 796, 802
 Kolesistokinin (CCK), 758, 758t
 besin alımı, 846, 846ş, 847ş, 848
 ince bağırsak peristaltizmi, 769
 mide boşalması, 768
 molekül yapısı, 780
 pankreas sekresyonları, 782, 783
 safra kesesi boşalması, 768, 785, 784ş
 Kolesterol desmolaz, 922, 923ş
 Kolesterol esteraz hidrolaz, 792-793
 Kolesterol esteraz, 781
 Kolesterol esterleri, 826
 besinsel, 792
 sindirimi, 792-793
 steroid sentezi, 882
 Kolesterol, 826-827
 adrenokortikal hormon sentezi, 922, 923ş
 bağırsakta emilimi, 793
 besinsel, 792
 emilimi, safra tuzları, 785
 endojen, 826, 827

Kolesterol (devamı)

genetik bozukluklar, 827
hücre zarında, 13, 14, 827
kan düzeyi
ateroskleroz, 828, 829
insülin, 944
kontrolü, 827
tiroid hormonları, 912- 918
kapiller zarında, 178, 178ş
kullanımı, 827
lipit şeklinde, 819
lipoproteinlerde, 821, 821t
safra tuzları, 785
safrada, 783, 784, 784ş, 784t, 786
safra taşları, 786, 786ş
seminifer tübüllerde, 977
sentezi, 826-827
endoplazmik retikulumda, 20
karaciğerde, 827
steroid hormon sentezi, 827, 882
şilokimronlarda, 819
yapısı, 826ş, 827
Kolik asit, 785, 827
Kolin asetiltransferaz, 551, 732
Kolin, lesitin sentezinde, 826
Kolinergik ilaçlar, 740
Kolinergik lifler, 731-732
ter bezlerinin, 870
Kolinesteraz, 551
Kolit, ülseratif, 771, 802-803
Kollajen lif demetleri, 180, 180ş, 181
Kollajen
akciğerlerde, 467
askorbik asit, 855
dişlerde, 970
kemikte, 957, 958
sarkolemmada, 71
sindirimi, 791
Kollateral dolaşım, 198
kalpte, 249, 249ş
Kolloid ozmotik basınç. Bkz ozmotik basınç.
böbrekte geriemişim, 335-337, 335ş, 336t, 337ş
interstisyel sıvı, 181, 181ş, 184, 184t, 185t
akciğerlerde, 481, 482t
lenf akımı, 188, 189
plazma, 181, 181ş, 184, 184t, 185t
albümin, 184, 184t, 833
lenf akımı, 188
Kolloid, guatr, 917
Kolloid, tiroid bezinin, 907, 907ş, 908, 909
Kloni oluşturan birim (CFU), 414ş, 415
kloni oluşturan birim, 414ş, 415
Kolonoileal refleksi, 757
Kolostrum, 1014
Kolşisin, 39
Koma
hepatik, 835
Kompleks dikensi potansiyel, 684
Kompleks hücreler, görme korteksi, 626, 627
Kompleman sistemi, 433, 438-439, 439ş
opsonizasyon, 425
Kompiyans, pulmoner
akciğerler ve toraks, 468
akciğerlerin, 467, 467ş
Kompiyans, vasküler. Bkz Vasküler kompiyans.
Kondroitin sülfat, 20
Konjenital kalp hastalığı. Bkz Patent duktus arteriozus.
dolaşım dinamikleri, 169-271, 270ş, 271ş
eksen sapması, 135-136, 136ş
kalp hipertrofisi, 272
kapak kaynaklı, 267
nedenleri, 271
Koniler, 609
elektrotonik iletim, 617-618
fotokimyası, 611, 613, 613ş, 614, 614ş

karanlığa adaptasyon, 614-615
merkezi fovea, 619
nöron devresi, 616-617, 617ş
gangliyon hücrelerinin yolu, 617, 617ş
renk körlüğü, 616
salgılanan nörotransmitter, 617
sayısı, 619
spektral duyarlıklar, 615, 615ş
yapısı, 609, 610ş
Kontraktile, kardiyak. Bkz kalp kası kasılma gücü.
Konuşma, 474-475, 703-704. Ayrıca bkz. Dil artikülasyon, 704
Broca alanı ve, 668-669, 669ş, 702, 704, 704ş
serebellum lezyonları ve, 689
Konvektif ısı kaybı, 869, 869ş
giysiler, 869-870
rüzgar, 869
suda, 869
Konverjans, nöral yollarda, 566, 566ş
Korda tendinea, 107, 107ş
Korda timpani, 647, 648ş
Kordotomi, 586
Korona radyata, 989ş, 990, 1003, 1004ş
Koroner arter baypas cerrahisi, 252, 259
Koroner arter hastalığı, 246, 248-250
ağrısı, 252. Bkz Anjina pectoris.
kateterle tedavisi, 253, 259
Koroner arter spazmı, 249
Koroner arterler, 246, 246ş
akut oklüzyonu, 248-249. Bkz Miyokard enfarktüsü.
kollateral dolaşım, 249, 249ş, 251, 256
ölüm nedenleri, 250-251
kalp kasında düzeni, 247, 247ş
kollateral dolaşım, 249, 251, 256
Koroner hırsızlık, 251-252
Koroner emboli, 248-249
Koroner kan akımı
egzersizde, 246
epikardiyal ve subendokardiyal, 247, 247ş
fazık değişiklikler, 246, 246ş
hipovolemik şokta, 274-275, 276
istirahatte, 246
kontrolü, 247-248
adenozin, 193
Koroner trombus, 248-249
kollateral gelişme, 198
spazm, 249
Koroner venöz kan akımı, 246
Korotkoff sesleri, 170-171
Korpus albicans, 991
Korpus kallozum, 702, 705
Korpus luteum, 989ş, 990-991
gebelikte, 1008
inhibin, 991, 997
relaksin, 1009
Kortikal nefronlar, 306- 307ş
Kortikofugal sinyaller, 581-582
primer görme korteksinden, 624
Kortikopontoserebellar yol, 682, 687
Kortikorubral yol, 670- 671, 671ş
Kortikospinal (piramidal) yol, 655ş, 656, 669-670, 670ş
kortikorubrospinal yol, 670-671
lezyonları, 673
serebellum, 687, 687ş
Kortikosteroidler. Bkz Adrenokortikal hormonlar.
Kortikosteron
aktivitesi, 928
özellikleri, 922, 924t
sentezi, 922, 923ş
Kortikotropin serbestletici faktör (CRH), 898, 898t, 931-932
iştahın baskılanması, 849

Kortikotropin. Bkz Adrenokortikotropik hormon (ACTH; kortikotropin),
Kortikotropinler, 896, 896t, 897, 933-934
Kortikotropinler, 896, 896t, 897, 933-934
Kortizol bağlayıcı globulin, 923
Kortizol, 921
anti-inflamatuvar etkileri, 930-931
allerjik reaksiyonlarda, 931
düzenlenmesi, ACTH ile, 931-934, 932ş
eksikliği, 934
etki mekanizması, 931
fazlalığı, 935-936
glukoneojenez, 817
insülin salgılanması, 947
kandaki konsantrasyonu, 924
karbonhidrat metabolizması, 928
kimyasal formülü, 922, 923ş
lenfositopeni, 931
mineralokortikoid aktivitesi, 924-925
özellikleri, 922, 924t
plazma proteinine bağlanması, 923
protein metabolizması, 928-929
salgılanmasının sirkadiyen ritmi, 933, 933ş
sentezi, 922, 923ş
stres, 929, 930, 930ş
yağ metabolizması, 929
Kortizon, 922, 924t
Korunmada ritim yöntemi, 1001
Kök hücreler
kemik, 960
pluri potent hematopoietik, 414-415, 414ş, 423-424
Kök, dişin, 969, 969ş
Köpk hücreleri, 827-882, 828ş
Kör nokta, 627
Körlük, prematüre bebekte, 197-198, 1027
KPR (kardiyopulmoner resüsitasyon; ing. CPR), 151, 154
Kramp ağrısı, visceral, 588-589
Kramp, kas, 665
Krause cisimciği 560ş
Kreatin fosfat. Bkz Fosfokreatin.
Kreatinin klirensi, 341
Kreatinin
atılması, 329
azalmış GFR ile, 404, 405ş
kronik böbrek yetmezliği, 406
plasentadan difüzyonu, 1007
plazma konsantrasyonu, 341, 341ş, 342ş, azalmış GFR ile, 404, 405ş
Krebs döngüsü. Bkz: Sitrik asit döngüsü
Kretinizm, 918, 1026
Kribriform plak, 651
Kriptorşidizm, 977-978
Kromatidler, 38-39
Kromatin materyali, 17, 17ş
Kromozomlar, 17, 38
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), ventilasyon-perfüzyon bozuklukları, 494
Ksenograft, 449
Kulak. Bkz İşitme.
Kumarinler, 459-460
Kupffer hücreleri 427, 427ş, 837, 839
Kupula, 676, 676ş, 677
Kusma merkezi, 803, 803f, 804
bulantı ve, 804
Kusma, 803-804, 803ş
besinlerden tiksinnmeye neden olan, 651
neden olduğu hiponatremi, 294-295
neden olduğu metabolik asidoz, 393, 804
nedeni olarak tıkanma, 804, 804ş
Kürar benzeri ilaçlar, 86
Kürar, 85
Kütle akımı
peritübüler kapillerde, 323-324, 324ş
yapay böbrekte, 409
Kwashiorkor, 843, 854
ve büyüme hormonu 901, 902ş

L

- Laktasyon 1014-1016
anneden metabolik çıkışı 1016
oksitosin ve 716, 905-906
ve paratiroid büyümesi 965
- Laktaz 787, 790
- Laktik asit oksijen borcu 1034, 1034ş
- Laktik asit
anaerobik glikolizden 816, 860-861
iskelet kasında 78
damar genişletici olarak 243-244
iskemik ağrı ve 584
kalbin enerji kaynağı olarak 816
kas glikojeninden 1033-1034, 1033ş
pirüvik asitten yeniden dönüşmesi 816
şok ve 278
uzaklaştırılması 1033-1034
- Laktik dehidrojenaz, çinko ve 856
- Laktotroplar 896, 896t
- Laktoz 789-790
- Laminer akım, kanın, 161, 161ş, 162
- Langerhans adacıkları 939, 939ş
adenomu, 953
- Larinks 474-475, 474ş
- Lateral genikulat cisim 623-624, 623ş
- Lateral inhibisyon 578-579, 578ş
işitme sisteminde 640
motor sistemde 656
retinada 618, 618ş, 620, 620ş
serebellumda 685
- Lateral lemsinkus 639, 639ş
- L-Deprenil, 693
- L-Dopa, 693, 727
- Lenf bezleri
içinde makrofajlar 426-427
yapısı 426-427, 427ş
- Lenf
akım hızı 187-189, 187ş
içine baksaktan emilim 187
oluşumu 187
karaciğerde 838
- Lenfatik kapillerler 186ş, 187, 187ş, 188, 188ş
ile pompalama 188-189
- Lenfatik pompa 188, 189
- Lenfatik sistem 181, 186-189, 186ş
içinde şilomikronlar, 797, 819
içindeki kapaklar 187
ile potansiyel boşlukların drenajı 300
interstisyel sıvı basıncı ve 183-184, 189
interstisyel sıvı hacmi ve 189
interstisyel sıvı protein konsantrasyonu ve
187, 189
intestinal villuslar ve 769, 793ş, 794
karaciğerde 837, 837ş, 838
net filtrasyon ve 185
ödem ve 297, 300
pulmoner 477, 481, 482, 482ş
serebral yedek için 747
- Lenfoblast 423-424, 424ş
- Lenfoid doku 434
kortizole bağlı atrofi 931
- Lenfokinler 436, 440-441, 441ş, 881
- Lenfositik lösemi 431
- Lenfositik soy 423-424, 424ş
- Lenfositler 423, 423t, 424, 434, 435ş
Ayrıca bkz: B lenfositler, T lenfositler
klonların aktivasyonu 436
önişlenmeleri 434-435
tolerans ve 442
özgüllükleri 435-436, 436ş
yaşam süreleri 425
- Lenfositopeni, kortizole bağlı 931
- Lenfödem 297
- Lens, gözün
kamera ile benzerliği 600, 600ş
kataraktı 604
uyumu 601, 601ş
otonom kontrolü 631-632, 735
pupiller reaksiyon 632
- Leptin reseptörü 888, 888ş
- Leptin, 846, 846ş, 847ş
sitokin hormon olarak 881
şişmanlık ve 851, 865
yağ depolama ve 849
- Lesitin
kimyasal yapısı 826, 826ş
safrada 784, 784t, 786, 792
- Leydig hücreleri 974, 975, 979-980, 980ş
- Leydig hücresi tümörleri 985
- LH Bkz: Luteinizan Hormon
- Liddle sendromu 408-409
- Lidokain, paroksizmal taşıkardi için 148
- Lieberkühn kriptleri, 773, 786-787, 786ş
kalın bağırsakta, 787
aşırı ishal, 786, 802
- Ligand-kapılı kanallar 47-48
- Ligandlar 14, 19
- Limbik asosiyasyon alanı 699ş, 700
- Limbik korteks 714-715, 714ş, 720
- Limbik sistem 714-715, 714ş Ayrıca bkz
Amigdala; Hipokampus, Hipotalamus
- Alzheimer hastalığı ve 727
gonadotropin-serbestletici hormon ve 997
koku alma ve 651
manik-depresif hastalık ve 727
motivasyon ve 695
ödül ve ceza işlevleri 717-718
Parkinson hastalığı ve 693
psikomotor nöbet ve 726
şizofreni ve 727
- Liminal alan 565-566, 565ş
- Lingual bezler 792
- Lingual lipaz 792
- Lipaz (lar)
enterik
hormona duyarlı 820, 821, 825
insülin ve 943
intestinal 787
lingual 792
makrofajlarda 426
pankreatik 781, 792-793, 792ş
yağ dokusunda 821, 826, 943
glukagon ve 948
- Lipaz inhibitörleri, kilo kaybı için 851
- Lipit çift tabaka 13-14, 13ş, 45, 46, 46ş. Ayrıca
bkz Hücre zarı
- Lipitler, ayrıca bkz Kolesterol, yağlar,
Fosfolipitler.
emilimleri, safra tuzları ve 785
hücre zarının 12, 13
glikolipitler 14
hücrelerde 12
sentezleri, endoplazmik retikulumda 20,
20ş
sınıflamaları 819
taşınmaları, vücut sıvılarında 819-821
- Lipodistrofi 822
- Lipopolisakkarit Bkz: Endotoksin
- Lipoprotein lipaz 819-820, 820ş
insülin ve 943
- Lipoprotein(a) 829
- Lipoproteinler 821. Ayrıca bkz. Yüksek
yoğunluklu lipoproteinler (HDL), Düşük
yoğunluklu lipoproteinler (LDL)
insülin ve 944
ve fosfolipitler 826
- Lissauer yolu
içinde ağrı sinyalleri 585ş
içinde termal sinyaller 593
- Litik kompleks 439, 446
- Lizin monohidroklorid, alkaloz için 393
- Lizis
antikorlarla 438
kompleman sistemiyle 439, 439ş
transfüzyon reaksiyonunda 446
- Lizoferrin 20
- Lizozim 20, 433
tükürükte 776
- Lizozomlar 12ş, 15, 19-20, 19ş
amino asit serbestlenmesi 833
dolaşım şoku ve 277
glikokortikoidler ve 281
enflamasyon ve 930
lökositlerin 426
tiroid hormonu serbestlenmesinde 909
- Lokal bulgu ilkesi 662-663
- Lokomotif refleksler 663-664
- Lokus seruleus ve norepinefrin sistemi 551,
712-713, 713ş
- Loşi 1013-1014
- Lökopeni 431
- Lökore menstrüasyon sırasında 996
- Lökosit pirojen 875-876
- Lökositler (beyaz kan hücreleri) 423-425
amipsi hareketleri 24
Ayrıca bütün özgül kan hücrelerine bkz.
kandaki konsantrasyonları 423
tipleri 423
yüzde olarak 423, 423t
yapımları 423-424, 424ş
yaşam süreleri 424-425
- Lökotrienler, ve bronkokonstriksiyona neden
olmaları 443
- Lösemiler 431-432
- Lumirodopsin 611-612, 612ş
- Lupus eritematozus 442
kronik glomerülonefrit ve 403
- Luteal faz 989ş, 990-991
- Lutein hücreleri 990-991
- Luteinizan hormon (LH) 896, 896t
erkeklerde 983-984, 983ş
spermatojenez ve 975
kadında 987, 988-989, 988ş
döngünün düzenlenmesi ve 996, 996ş,
997-998, 997ş
foliküler faz ve 989-990
gebelikte 1009
luteal faz ve 991
menapozdan sonra 999
ovulasyon öncesi yükselmesi 885, 988ş,
997-998, 1001
ovulasyon ve 990, 990ş
- Luteinizasyon 990-991
- Luteinizasyon baskılayıcı faktör 991
- M**
- M çizgisi 73ş
- Magnezyum 856
bağırsaktan emilimi 796
böbreklerden atılması 369-370
hücre dışı sıvıdaki konsantrasyonu 369,
370, 856
kemikte 957-958
- Magnosellüler nöronlar 356, 897
- Majör bazik protein 430
- Majör histokompatibilite kompleksi (MHC)
proteinleri 440, 440ş, 441ş
- Makine üfütümü 270
- Makrofajlar 425-426
alveol kaynaklı 427, 428, 474
amipsi hareketleri 24, 425
antijen sunan hücre olarak 440
ateroskleroz ve 827-828, 828ş
doku 426-428
enfeksiyonlara yanıtı 428
hemoglobinin tutulması 840
monositlerden gelişimi 451-452
trombositlerin temizlenmesi 451-452
hemoglobin tutulması 419-420
hepatik (Kupffer hücreleri) 427, 427ş, 837,
839
inflamasyonda 428- 430, 430ş
kemotaksis 439

Makrofajlar (devamı)

lenfosit aktivasyonunda 436, 437
monosit-makrofaj sisteminde 426-128, 427ş
opsonizasyon ve 439
pinositoz 18
pirojenlerin serbestlenmesi 875-876
sütte 1016
yardımcı T hücreleri ve 441
Makromotor birimler 82
Makrositler 417
Maksimum ekspiratuvar akım 516-517, 516ş
Makula densa 195, 306, 306ş, 320, 320ş, 331
glomerül filtrasyon hızı ve 319-320, 320ş
Makulalar 674-675, 675ş, 676-677
doğrusal hızlanma ve 676-677
tüylü hücreleri 675-676, 675ş
Malabsorbsiyon 801-802
Malleus 633, 633ş
Malnütrisyon, ve metabolik hız 864, Ayrıca
bkz Açlık
Maloklüzyon 971-972
Malonil-KoA, 824, 824ş, 825
Maltaz 787, 790
Maltoz 790
Manik depresif psikoz 727
Mannitol, beyin ödemi için, 749
Marjinal ülser 800
Marjinasyon 424ş, 428, 429ş
Mast hücreleri 431
alerjiler ve 443
astım ve 520
eozinofil kemotaktik fatörü 430
heparin yapımı 431,439, 457
kompleman parçaları ve 439, 439ş
Mayer dalgaları 210-211
Mayoz
overlerde 1003
testiste 974, 974ş
M-CSF (monosit koloni uyarıcı faktör)
inflamasyonda 430, 430ş
Medulla Ayrıca beyin sapı başlığına da bkz.
içinde retiküler baskılayıcı aların 712, 712ş
ile dolaşımın kontrolü 202, 202ş, 203, 204ş
baroreseptör sinyaller ve 206
ile solunumun kontrolü 505-508, 506ş,
507ş, 508ş, 509. Ayrıca solunum
merkezinin de bkz
kemoreseptör uyarma alanı 804
piramidleri 669, 670ş
yutma ve 764, 765
Medulla retikülospinal yol 674, 674ş
Medulla toplayıcı kanal 333-334, 333ş
Medullanın retiküler çekirdekler 673, 673ş,
674
beyinsizlik katılığı ve 674
Medyal genikülat çekirdek 639, 639ş, 640
Medyal lemniskus (lar) 573, 574, 574ş, 575ş
Medyal longitudinal fasikulus 628, 628ş, 630
içinde vestibüler sinyaller
Medyal önbeyin demeti 715, 717
Medyan eminens 897, 897ş, 898
Megakaryositler 423, 424, 451
Megakolon 802
Megaloblastik anemi 415ş, 420
Megaözofagus 799
Meissner ağı. Bkz: submukozal ağ
Meissner cisimciği 560ş, 571, 572
ile titişimin algılanması 572, 579
Mekanik ağrı uyararı 583
Mekanik iş, için ATP enerjisi 22, 23
Mekanik ventilasyon 522-523, 522ş
Mekanoreseptif duyular 571
Mekanoreseptörler 559, 560b. Ayrıca özgül
reseptör türlerine de bkz.
adaptasyonları 562-563, 562ş
deri ve derin dokuların 559, 560b, 560ş
Mekonyum 1020
Melanin
Addison hastalığı ve 934

derinin 934
retinanın 609-611
Melanokortin reseptörleri 846-847, 847ş,
849, 851
anoreksi ve 852
Melanosit uyarıcı hormon 933-934, 933ş
alfa biçimi 933-934, 933ş
beta biçimi 933-934, 933ş
gama biçimi 933-934, 933ş
Melatonin, pineal bezden salgılanması 986
Meme
anatomi, 1014ş
gelişimi, 1014
östrojenler, 994, 1014
progesteron, 995, 1014
yenidoğanda, 1026
Menarş 988, 998-999
Meningit, baş ağrısı ve 591
Menapoz 987, 998ş, 999, 999ş
Menstrüel döngü 988, 995-996, 995ş
anovulatuvar 998,1001
Ayrıca over döngüsüne de bkz.
düzensiz 999
insan korionik gonadotropiniyle
engellenmesi 1007, 1008
yokluğu 999
Mercekler, fiziksel ilkeleri
dışbükey 597-598,597ş
görüntü oluşumu 599-600, 599ş
içbükey 598, 598ş
kıırma gücü, 599ş, 600, 600ş
odak noktası 597-598, 597ş
odak uzaklığı 597ş, 598-599, 599ş
silindirik 598,598ş, 599ş
Merdiven etkisi, 80
Merkel diskleri 572, 572ş
Merkezi sinir sistemi (MSS). Bkz Beyin;
Medulla spinalis.
çocuklukta gelişimi, 1027-1028
fetusta gelişimi, 1020
tiroid hormonları, 913
kas tremoru, 913
Merkezi sinir sistemi iskemik cevabı, 209,
210-211, 210ş, 227, 227ş
hipovolemik şokta, 274, 275
kalp yetmezliği, akut evre, 255-256, 256ş
Merkezi venöz basınç, 172. Bkz Sağ atriyum
basıncı.
Merkezi venöz kateter, 174
Meromiyozin 72ş
Mesajcı RNA (mRNA) 29ş, 31-31, 32ş
Ayrıca bkz. Transkripsiyon, translasyon
mikroRNA ve, 32-33, 33ş
Mesane, Bkz İşeme; İşeme refleksi.
anatomi, fizyolojik, 306-308, 307ş
atonik, 310
basınç değişiklikleri, 309, 309ş
eksternal sfinkteri, 308, 308ş, 310
inervasyonu, 308, 308ş
internal sfinkteri. Bkz Üretra, posteriyor.
irritasyonu, bağırsak aktivitesi, 772
Metabolik hız, 862-863. Ayrıca bkz: enerji
harcanması
adrenalin ve 736
bazal Bkz bazal metabolik hız
belirleyici faktörler 867
dokuya kan akımı ve 192, 192ş
kalp debisi ve 234
interstisyel Pco2 ve 498, 498ş
kontrolünde ADP
ölçümü 862-863
östrojenler ve 994
termojenez ve 873
yemekten sonra 864-865
yenidoğanda 1025
Metabolik klirens hızı, hormonun, 886
Metabolik sendrom 951

Metabolik son ürünler, uzaklaştırılmaları 5
Metabolizma
kalp kasının 248
kan akımı ve, beyin 743
tanımı 862
Metafaz 38f, 39
Metakolin 86
Metan, kalın bağırsakta 804
Metarodopsin 611-612, 611ş, 613, 614
Metarteriyoller 177, 178ş
sempatik inervasyonu 201
vazomozyonu 178-179,193
yerel kan akımı kontrolünde 193, 193ş
Metastatik kalsifikasyon
hiperparatiroidizmde 968
Metil alkol, asidoza yol açması 393
Metilmerkaptan 650
Metilprednizon 922, 924t
Metoksamin, semptomimetik ilaç olarak 739
Meyan kökü 924-925
Mezensefalon
motor işlevi ve 670ş, 673
retiküler maddesi 711
Mezenterik gangliyonlar 757
Mezolimik dopaminerjik sistem 727
Miknatis reaksiyonu 663
mi RNA bkz mikroRNA
Michealis-Menten eşitliği 861
Miçeller 785, 786, 792, 793, 797
Mide. Ayrıca bkz. Gastrik girişler.
anatomi, 766, 766ş
boşalması. Bkz. Mide boşalması.
depo işlevi, 765, 766
emilim, 793
karıştırma işlevi, 765, 766
nişasta sindirimi, 790
peristaltizmi, 766
boşalması ve, 766, 767
protein sindirimi, 791, 791ş
salgıları. Bkz. Gastrik salgılama.
tarafından gastrin salgılanması, 758, 758t
tarafından motilin salgılanması, 758-759
ülserleri. Bkz. Peptik ülser.
yağ sindirimi, 792
Mide asidi. Bkz Hidroklorik asit, gastrik.
Mide bezleri. Bkz Oksintik (gastrik) bezler.
Mide boşalması. 765, 766-767
düzenlenmesi, 767-768, 780
peptik ülser ve, 800
Mide evresi
gastrik salgılanması, 779, 780ş
pankreas salgılanması, 782
Mide ülseri, 800. Bkz Peptik ülser.
Midenin bantlama cerrahisi, 851
Midenin salgıları, 777-780
fazları, 779, 780ş
gastrik bezler. Bkz Oksintik (gastrik) bezler.
intestinal faktörler tarafından inhibisyonu,
780
pilor bezleri, 777, 778, 779
sindirim arası dönemde, 780
yüzey muküs hücreleri, 777, 779
Midriyazis 632
Migren baş ağrısı 591
Mikrodolaşım 177-178, 178ş, ayrıca
kapillerlere bkz
Mikroglia 428
Mikrogravite 533-534
Mikroişlemci kompleksi 32-33
MikroRNA (miRNA) 31, 32-33, 33ş
Mikrositik hipokrom anemi 415ş, 420
Mikrotübüller 11, 16, 17, 17ş
flagellumun 975, 975ş
mitotik aygıtın, 17, 38-39
silyumların 24, 25
Mikrovilluslar
bağırsak epitelinin 790,791, 794, 794ş
gluten ve 801
tat tomurcuklarının 646, 647ş

- Mikşödém 917-018, 918ş
Mineraller 855-857 . Ayrıca özgül minerallere debkz
bedendeki içerikleri 856t
günlük gereksinimler 856t
Mineralokortikoid reseptör antagonisti 399
Mineralokortikoid reseptörü 891, 926, 926ş
Mineralokortikoidler 921. Ayrıca Aldosteron a da bkz
eksikliği 924, 934
özellikleri 922-923, 924t
sentezi 921-922
Minimal değişiklik nefropatisi 313-314, 404
Mitokondriiler 12ş, 16, 16ş, 21-23, 22ş
fotoreseptörlerin 609, 610ş
değiştirilebilir kalsiyum 967
iskelet kasının 73, 73ş
hızlı liflerle yavaş liflerin karşılaştırılması 79
oksidatif fosforilasyon 814-815, 814ş
presinaptik sonlanmaların 547, 547ş
sitrik asit döngüsünde 813
spermin 975, 975ş
tiroid hormonları ve 911-912
trombositlerin 451, 454
yağ asiti metabolizması 822-823
yağ asiti taşınması 822
yüksek irtifa ve 529
Mitokondriyal eşleşmeyen protein 873
Mitoz 17, 37, 38-39, 38ş
kolşisinle durdurulması 39
Mitrall darlık
üfürümü 267-268, 267ş
ve dolaşım dinamiği 268- 269
ve pulmoner kapiller basınç 483
Mitrall hücreleri 651, 651ş, 652
Mitrall kapak 106-107, 107ş
birinci kalp sesi ve 265, 266, 266ş
Mitrall regürjitasyon
üfürümü 267-268, 267ş
ve dolaşım dinamiği 268- 269
Miyasenya gravis 86-87, 442
Miyelin kılıf 67, 67ş, 68, 68ş, Ayrıca bkz
Demyelinizasyon
şingomiyelini 826
tiyamin eksikliği ve 853
Miyelinli sinir lifleri 67, 67ş.
ileti hızı 68, 563
mutlak yanıtsız dönemi 69
sıçrayıcı ileti 68, 68ş
sınıflaması 563, 563ş
Miyelinsiz sinir lifleri, 67, 67ş
in sınıflandırması, 563, 563ş, 564
Miyeloblastlar 423-424, 424ş
Miyeloid lösemi 431
Miyelositik soy 423-424, 424ş
Miyenterik ağ 755,756, 756ş
gastroenterik refleks ve 769
ince bağırsağın 769, 780
kolonun, megakolon ve 802
parasempatik nöronları 757
peristaltizm ve 759
refleksleri, çekumdan ileuma 770
yemek borusunun 765
Miyenterik refleksler 759
dışkılama ve 771
mide boşalması ve 767
peristaltik itme ve 769
Miyofibriller, iskelet kasının 71, 72ş, 73ş, 74ş
T tübülleri ve 87, 87ş, 88
Miyoglobin 79, 1036
Miyojenik mekanizmalar 321
böbrek kan akımı ve 321
Miyokard infarktüsü 249-250
akut arka duvar 140, 141, 140ş
iyileşmesi 141, 141ş
akut, ön duvar 140, 140ş
iyileşmesi 141, 141ş
dolaşıma etkileri . Bkz Kalp yetmezliği,
dolaşım dinamikleri
iyileşme
aşamaları 251-252, 251ş
kalp işlevi ve 252, 256-257, 256ş
sırasında dinlenme 251-252
kardiyojenik şok gelişimi 259
ölüme yol açması 250-251
subendokardiyal 249-250
zedelenme akımı 140-141, 140ş, 141ş
Miyokard iskemisi Ayrıca bkz Anjina
pektoris
ektopik odaktan kaynaklanan 146
sırasında ağrı 252
sırasında kalp kası metabolizması 248
vazospastik 248
ve elektrokardiyogram
hafif iskemide 142, 142ş
zedelenme akımı ve 138, 140-141, 140ş, 141ş
Miyopi 602-603, 602ş, 603ş
Miyozin
amipsi hareket sırasında 23
ATP yıkan bir enzim olarak 859
düz kasın 92-94, 92ş
iskelet kasının
hipertrofi ve 81
kas gerimi ve 77, 77ş
kasılma mekanizması ve 74, 74ş, 75-76, 76ş
yapısal özellikleri 71, 72ş, 73ş, 74-75, 74ş
kalp kasının 101, 103
Frank-Starling mekanizması ve 110
ventrikül hacmi ve 108
kaplı çöküntü ve 18-19, 18ş
mitozda 39
trombositlerin 451-454
Miyozin fosfataz 94, 94ş
Miyozin hafif zincir kinaz 93-94, 94ş
kalmodülin ve 891
Miyozis 632
Modiolus 635, 636-637, 637ş
Moleküler tabaka, beyinciğin, 684-685, 684ş
Monoamin oksidaz inhibitörleri 727
Monoamin oksidaz, adrenerjik sinir
sonlanmalarının 732
Monogliseridler 791ş, 792, 792ş
emilimleri 796
safra tuzları ve 785, 792
trigliseritlerden yeniden sentezi 797, 819
Monosit koloni uyarıcı faktör (M-CSF)
inflamasyonda 430, 430ş
Monosit makrofaj sistemi 426-428, 427ş
Monositler 423, 423t, 424, 425
ateroskleroz ve 827-828, 828ş
diapedezi 425
inflamasyonda 429, 430ş
Morfin, solunum baskılanmasına yol açması 512
Morula 1008-1009
Motilin 758-759, 758t
ince bağırsak peristaltizmi ve 769
Motivasyon 695. Ayrıca Limbik sistem, Ödül
merkezi, Ceza merkezine de bkz.
Motor afazi 704
Motor apraksi 669
Motor birimler 80, 656
polyomiyelitten sonra 82
Motor görüntüleme 686
Motor işlevler 543-544, 544ş
beyin sapı ve 673-674, 673ş, 674ş
anensefali ve 678-679
gama eferentler ve 659, 660
gerim refleksi ve 660
bilişsel kontrolü 691-692, 695
bütünleşik kontrolü 694-695
ve bazal gangliyonlar bkz bazal gangliyonlar
ve beyin korteksi bkz motor korteks
ve beyincik, bkz beyincik
ve omurilik 655
duysal reseptörler ve Bkz Golgi tendon
organları, Kas içicikleri
korteks tarafından uyarılması 671-673, 672ş
korteksten gelen yollar 669-671, 670ş, 671ş
organizasyonu 655-657, 655ş, 656ş
refleksler ve Bkz omurilik refleksleri
Motor korteks 667-673 Ayrıca bkz: Premotor
alan, Süplementer (Tamamlayıcı) motor
alan
alt alanları 667-668, 668ş
bazal gangliyonlar ve 689, 690ş, 691
bedenin temsili 667, 668ş
beyinciğe giden girdiler 682, 683, 686, 687, 687ş
çıkan yollar 669-670, 670ş
kırmızı çekirdek ve 670-671, 671ş
gelen duysal yollar 670
ile omuriliğin uyarılması 671-673, 672ş
ile vazomotor merkezin uyarılması 204
istemli hareketler ve 667, 673, 686
konuşma ve 704-705
lezyonları
nöronların kolon biçiminde düzenlenmesi 671-672
özelleşmiş alanları 668-669, 669ş
prefrontal asosiyasyon alanları ve 700
rolü 694-695
serebrocerebellum ve 688
somatikduysal geri bildirim 672
somatikduysal girdiler 575, 575ş, 577, 670
Motor nöronlar, ön, 547, 547ş, 552, 655, 655ş, Ayrıca bkz Omurilik refleksleri
alfa 655, 656, 656ş, 659
baskılanması Golgi tendon organı ve 661
pontin retikülopal yol ve 673-674
Renshaw hücreleri ve 656
rubrospinal yol ve 671, 672, 672ş
üzerinde birleşen yollar 672, 672ş
Motor sinir lifleri, sınıflaması 563ş, 655, 656
Motor son plak 83, 84ş Ayrıca Sinir-kas
kavşağına bkz.
mRNA Bkz mesajcı RNA
MSS. Bkz. Merkezi sinir sistemi (MSS).
Mukopolisakkaritler, kalbin T tübüllerinde 103
Mukus
mide-bağırsak yolunda 773, 775
ince bağırsakta 786
kalın bağırsaklarda 787
midede 777, 778, 779, 780, 799-800
tükürükte 774ş, 775, 776
solunum yollarında 473
Muskarinik reseptörler 733
bloke eden ilaçlar 740
etkili ilaçlar 740
Muskularis mukoza, kasılması 769
Mutasyonlar 38
kansere neden olın 40-41
Mutlak refrakter dönem, 69
Müköz bezler 773
yemek borusunda 776-777
Müköz boyun hücreleri, mide 777, 777ş, 778
Müköz hücreler
mide yüzeyinde 777, 779
mide-bağırsak kanalında 773
pilor bezlerinin 778
Müsin, tükürükte 775
N
Nabız eksikliği, eksik nabız, erken kasılmalar ve, 146
Nabız basıncı. Ayrıca bkz. Arteriyel basınç nabızları.
belirleyicileri, 168-169
tanımı, 168
NAD Bkz: Nikotinamid adenin dinükleotid

NASH (nonalkolik steatohepatit) 838
 Natriüretik ilaçlar, esansiyel hipertansiyon için 226
 Nazal sinüsler, başağrısı ile ilişkileri 591-592, 591 ş
 Nefrit, interstisyel 403
 Nefrojenik diyabetes insipitus 295
 Nefron(lar) 305-306, 306ş, 307ş, Ayrıca
 Distal tübül,
 Henle kıvrımı, Proksimal tübüle de bkz.
 taşıma ve geçirgenlik özellikleri 348t
 yaşa bağlı kayıpları 403
 Nefroskleroz 403
 kötü huylu 403
 iyi huylu 403
 Nefrotik sendrom 404
 ve ödem 298, 377
 Negatif geribildirim 7-8, 8ş, 9
 gecikmiş 9
 hormon sistemlerinde 885
 Nekroz
 hipovolemik şokta 277-278, 278ş
 hücrel 40
 Neokorteks 715
 Neospinalamik yol 585
 Neostigmin 86
 miyasteniya gravis için 86-87
 Nernst eşitliği 50, 57-58
 Nernst potansiyeli, nöron zarının 552-553
 Net asit atılması 390
 Net filtrasyon 185
 Net filtrasyon basıncı 181, 184, 185-186
 anormal, ödem ve 185-186
 glomerülde 314, 314ş
 Net geriemi basıncı 185, 186
 Niasin 853-854
 Nikotin 86
 Nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) 813, 814
 deaminasyonda 834
 glikokortikoidler ve 928
 laktik asit oluşumu ve 816
 niasin gereksinimi ve 853-854
 yağ asiti oksidasyonunda 822ş, 823
 Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADP)
 niasin gereksinimi ve 853-854
 pentoz fosfat yolu ve 816ş, 817
 yağ asiti sentezinde 824, 824ş
 Nikotinik asit. Bkz Niasin
 Nikotinik ilaçlar 740
 Nikotinik reseptörler 733
 Nistagmus, serebellum kaynaklı 689
 Nişastalar
 diyetle, 789-790
 sindirimi, 790, 790ş
 yenidoğanda, 1025
 Nitratlar, anjina pectoris için 196, 252
 Nitrik oksit sentetaz 195, 196ş
 Nitrik oksit
 glomerül filtrasyon hızı ve 318
 ile vazodilasyon 195-196, 196ş
 merkezi sinir sisteminde nörotransmitter olarak 551
 penis ereksiyonu ve 978-979
 Nokta geçme 689
 Nonalkolik steatohepatit 838
 Nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar, mide mukozası ve 801
 Norepinefrin
 adrenal medulladan salgılanması 736, 884, 921,
 bazal düzeyi 737
 adrenerjik sinir sonlanmalarının 731-732
 adrenerjik reseptörler ve 733
 bazal ganglionlarda 692-693, 692ş
 depresyon ve 726-727
 düz kas nörotransmitteri olarak 95, 96, 97
 gastrointestinal düz kas ve 755, 756, 757

glomerül filtrasyon hızı ve 318
 kalbe etkileri 120
 koroner kan akımı ve 247, 248
 merkezi sinir sistemi transiteri olarak 551
 metabolik hız ve 867
 moleküler yapısı 731
 semptomimetik ilaç olarak 739
 sentezi 732, 884
 sentezini durduran ilaçlar 740
 serbestlenmesine yol açan ilaçlar 740
 serbestlenmesini durduran ilaçlar 740
 şok için 281
 ter bezleri ve 870
 termojenez ve 873
 vazokonstriktör olarak 199, 203, 203ş, 204
 iskelet kasında 244
 yağ asiti mobilizasyonuna neden olması 825
 Norepinefrin sistemi, beyinde 712-713, 713ş
 Nosiseptif refleks 662
 Nosiseptörler. Bkz Ağrı reseptörleri
 Nöbetler. Ayrıca bkz. Epilepsi
 hipokampal, 719
 oksijen zehirlenmesinde, 536
 Nöroendokrin hormonlar 881
 Nörofiziner 904
 Nörohipofiz. Bkz Hipofiz bezi, arka
 Nörohormonal sistem, beyinde 711, 712-713, 713ş
 Nörojenik mesane 310
 Nörojenik şok 279-280
 için semptomimetik ilaçlar 281
 Nöron döngüleri
 baskılayıcı 569
 kararsızlık ve kararlılıkları 569-570, 569ş
 Nöron soması, 547, 547ş
 dinlenme zar potansiyeli, 552, 552ş
 iyon yoğunluk farkları ve, 552-553, 552ş
 üniform elektrik potansiyeli, 553
 Nöron toplulukları 564-568
 ile sinyalin uzatılması 567-568
 kabaca baskılayıcı olan 569
 yoluyla sinyalin geciktirilmesi 565-567, 565ş, 566ş, 567ş
 Nöron(lar) Ayrıca bkz Akson, Dendritler,
 Nöron gövdesi , Sinapslar
 ateşleme hızı, farklı nöron tipleri için 556-557, 556ş
 baskılanma aşaması 556-557
 baskılanması 553ş, 554-555
 gövdesinin dinlenme zar potansiyeli 552, 552ş
 kolaylaştırılması 545, 555
 merkezi sinir sistemi 543, 544ş
 metabolizması 749
 morfolojik varyasyonları 547
 motor bkz Motor nöronlar, antierior
 sürekli deşarj yapan 568
 uyarılma aşaması 556-557, 556ş
 uyarılması 552-555, 552ş, 553ş, 554ş
 ateşleme hızı ve 556-557, 556ş
 Ayrıca bkz aksiyon potansiyeli,
 nöronların
 dendritlerin işlevi 555-556, 556ş
 üzerine ilaç etkileri 557
 Nöropeptit Y 846, 847, 847ş, 849, 851
 Nöropeptitler 550, 550b, 551-552
 Nörotransmitterler 546, 547, 550-552, 550b, 881
 bazal ganglionlarda 692-693, 692ş
 enterik sinir sisteminde 756-757
 hipotalamusta beslenme ve 847ş, 847t
 ile beyin aktivitesinin nörohormonal kontrolü 712-713, 713ş
 presinaptik sonlanmadan serbestlenmeleri 548
 retina nöronlarının 617
 Nötr elektrot, 126

Nötral yağlar. Bkz trigliseritler
 Nötrofil 428-429
 Nötrofiller 423, 423t, 424ş
 diyapede ve 424ş, 425, 428, 429ş
 enfeksiyonda 425-426
 inflamasyonda 428-430, 429ş
 kemotaksisleri 439
 opsonizasyon ve 439
 süte 1016
 Nukleus akumbens, Parkinson hastalığı ve 693
 Nukleus ambiguus 506
 Nukleus parabrakial 506
 Nukleus retroambiguus 506
 Nukleus traktus solitarius, Ayrıca bkz:
 Traktus solitarius
 enerji harcanması ve 846
 solunum ve 505
 uyku ve 722
 Nükleotidler
 deoksiriboz 27-29, 28ş, 29ş
 riboz 29ş, 30
O
 Oddi sfinkteri 780-781, 784ş, 785
 Odyogram, 642, 642ş
 Odyometre, 642
 Odontoblastlar 970
 Oftalmoskop 605-606, 606ş
 Ohm yasası 159, 160, 230-231
 Oklüzyon, dişlerin 969
 Oksalat, antikoagülan olarak 456, 460
 Oksaloasetik asit sitrik asit döngüsünde, 813, 813ş
 eksikliği 824
 yağ asitleri ile başlaması 822-823
 Oksidatif fosforilasyon 814-815, 814ş
 eşlenmemiş 865, 873
 pentoz fosfat yolu ve 816-817
 Oksidatif metabolizma Ayrıca bkz. Aerobik enerji
 bozukluklardan kaynaklanan hipoksi 521
 iskelet kasında 78, 79
 egzersiz için 1033, 1033ş, 1033t
 yüksek irtifada 529
 Oksidazlar, peroksizomların 15-16
 Oksifil hücreler 963, 963ş
 Oksijen
 difüzyon sabitesi 487t
 difüzyonu, Ayrıca bkz Difüzyon, gazların
 alveollerden kapillere 5, 495-496, 496ş
 kapiller zardan 179, 180
 kapillerden hücrelere 497, 501
 kapillerden interstisyel sıvıya 496-497, 496ş
 doku konsantrasyonu, kapiller kan akımı ve 178-179
 enerji eşdeğeri 863
 hücre dışı sıvıda
 düzenlenmesi 6
 normal sınırları 7t
 için beyin özgül gereksinimi 749
 için difüzyon kapasitesi 491, 492ş
 karbonmonoksit yöntemi 492
 ile solunumun kontrolü 507, 508-510, 509ş, 510ş
 loka kan akımı kontrolünde
 akut 192, 192ş, 193
 düz kas ve 97
 iskelet kasında 243
 uzun süreli 197-198
 plasentadan difüzyonu 1006-1007, 1006ş
 taşınması 495-502
 alveollerden kapillere 495-496, 496ş
 çözünmüş halde 498, 501, 521, 535-536, 536ş
 egzersiz sırasında 498-499
 hemoglobin içinde 495, 498-500, 498ş, 499ş, 500ş

- kanda 496, 496ş, 501
kapillerden doku hücrelerine 497, 501
kapillerden doku sıvısına 496-497, 496ş
yağda eriyebilirliği 46
Oksijen borcu 861, 1034, 1034ş
Oksijen difüzyon kapasitesi 1037, 1037t
Oksijen hemoglobinin ayrışma eğrisi 498, 498ş, 499ş
fetal 1006, 1006ş
hemoglobin tamponlaması ve 499
kayma, neden olan faktörler 499-500, 500ş
yüksek basınçlarda 535-536, 536ş
yüksek irtifada yaşayanlarda 530, 530ş
Oksijen parsiyel basıncı PO₂
alveolde 488, 488ş
çözünübilirlik katsayısı 486
dokularda, hemoglobin tamponlaması 499
hücreiçi 497
oksijen tedavisinde 521, 521ş
ventilasyon-perfüzyon oranı ve 492-494, 493ş
yüksek düzeyleri 499, 535-537, 536ş
yüksek irtifa ve Bkz Yüksek irtifa, alveol PO₂'si
arteryel
egzersiz sırasında 1037
kemoreseptörler ve 208
ölçümü 515-516
atmosferde 527, 528t, Ayrıca bkz. Yüksek irtifa
dokularda
serebral kan akımı ve 744
yüksek alveol PO₂'si ile 536
Oksijen saturasyonu, arteryel 530
farklı irtifalarda 527, 528ş, 528t
lokal kan akımı ve 192, 192ş
Oksijen serbest radikalleri, yüksek alveol PO₂'si ve 536-537
Oksijen tedavisi 520, 521, 521ş
hiperbarik 540
kalp yetmezliğinde, akut pulmoner ödemle 261
prematüre bebekte 1027
şok için 281
Oksijen toksisitesi 501
yüksek basınçlarda 535-537, 539
Oksijen tüketimi
beyin dokusunun 744
hücre metabolizmasında 500-501
ADP konsantrasyonu ve 500, 501, 501ş
difüzyonla kısıtlanan 501
hücreiçi PO₂ ve 500-501, 501ş
interstisyel sıvı PO₂ ve 496ş, 497
egzersiz sırasında 510, 510ş, 1036, 1036ş, 1036t
ısı üretimi ve 1040
ışık çıkışı ve 1038, 1038ş
maksimal 1037, 1037ş, 1039
ile metabolik hızın belirlenmesi 863
bazal 863
kalbin 109, 249
kalp debisi ve 230, 230ş
koroner kan akımı ve 247, 248
Oksijen yokluğu kuramı, lokal kan akımının düzenlenmesinde 192, 193, 193ş
Oksijenin enerji eşdeğeri, 863
Oksintik (mide) bezler 766, 777-778, 777ş, 779
hidrojen iyon taşınması ve 54
peptik hücreleri 777, 777ş, 778, 779
yapısı 777, 777ş
Oksintik hücreler Bkz Paryetal (oksintik) hücreler
Oksitosin 896, 905-906
cinsel birleşme ve 1000
doğum ve 905
döllenme ve 1003
emzirme ve 716, 905-906, 1015-1016
hipotalamus ve 716. 904
kimyasal yapısı 904
uterus kasılmaları ve 1012-1013
Okuma, 700, 702, 704ş, 705
Oleik asit 819
Oligüri 399
Olivoserebellar yol 670, 683, 683ş
Omuriliğin medyal motor sistemi 671
Omuriliğin yan motor sistemi 671
Omurilik
enine kesiti, 665
ısı reseptörleri, 872
motor işlevleri, 665
bütüncül kontrol sistemde, 694
de refleksler. Bkz. Omurilik refleksleri.
duysal reseptörler ve. Bkz. Golgi tendon organları.
için korteks tarafından uyarılma, 671-673, 672ş
için korteksten yollar, 669-671, 670ş, 671ş
için örgütlenme, 655-657, 655ş, 656ş
Omurilik düzeyi, 545
Omurilik refleksleri, 694
bellek ve, 706
cinsel eylem ve, 978, 1000
çapraz ekstensör refleks, 663, 663ş
fetüste, 1020
fleksör refleks, 661-663, 662ş, 663ş
gastrointestinal, 757
gerim refleksi, 664
sıcaklık düzenlenmesinde, 875
için sinirsel organizasyon, 655-657, 655ş, 656ş
kas gerim refleksi, 658-659, 658ş, 659ş
kortikal girdi ve, 672
neden olduğu kas spazmı, 664-665
otonom, 665
dışkılama refleksi, 771, 771ş, 803
postüre ve harekete ilişkin, 663-664
spinal şok ve, 665
tendon refleksi, 661
Omurilik sinirleri
ile ilişkili dermatomlar, 582, 582ş
iskelet motor işlevleri ve. Bkz. Motor nöronlar, ön.
parasempatik lifler ve, 730-731, 731ş
sempatik zincirler ve, 729, 730ş
Omurilik yaralanması
ve dışkılama anormallikleri, 803
ve işleme anormallikleri, 310
Omurilik
çıkan yolları, 590ş
gelen serebellum girdileri, 683, 683ş
inen yolları, 590ş
lateral motor sistemi, 671
medyal motor sistemi, 671
serebellum işlevleri ve, 686-687
Onkogenler 40, 41
Onkotik basınç Bkz Kolloid onkotik basınç
Oosit
primer 987, 1003
sekonder 1003
Opsinler 614
Opsonizasyon 19, 425
fagositoz ve 439, 439ş
Optik dağılma 623, 623ş
Optik disk ödemli 748
Optik köprü 623, 623ş
haraplanması 627
Optik sinirler 623, 623ş
haraplanması 627
periferik retina ve karşı merkezi retina ve 619
Optik yollar 623, 623ş
haraplanması 627
Optik
fiziksel ilkeleri 597-600
gözün 600-605
Optikokinetik hareketler 629
Orak hücreli anemi, 415ş, 420
hemoglobin yapısı, 418
Oreksijenik maddeler 846, 847, 847t, 851
Organum vaskulosum 905
Orgazm
erkek 979
kadın 1000
Orlistat 851
Orta beyin arteri, blokajı 745
Orta yoğunluklu lipoproteinler (IDL) 821
Ortalama dolaşım dolma basıncı 236, 236ş
Ortalama filtrasyon basıncı, pulmoner kapillerlerde 482, 482t
Ortalama pulmoner dolma basıncı, sol kalp yetmezliğinde 259
Ortalama QRS vektörü 129, 135, 135ş
Ortalama sistemik dolma basıncı 235, 235ş, 236-237, 236ş, 238-239, 238ş
dekompanse kalp yetmezliğinde 262-263
egzersiz ve 244-245
sıvı birikmesi ve 256, 258
nörojenik şokta 279
Osiloskop, zar potansiyelini kaydetmek için 69, 69ş
Oskültasyon yöntemi, kan basıncı ölçümü için, 170-171, 170ş
Oskültasyon, kalp seslerinin, 266, 266ş
Osteitis fibroza kistika 968
Osteoblastlar 900, 958, 959-960, 959ş
kalsitonin ve 966
östrojen ve 994
paratiroid hormonu ve 963, 964
sementte (diş) 971
Osteoid 958
Osteoklastlar 900, 959-960, 959ş
kalsitonin ve 966
östrojen ve 994
paratiroid hormonu ve 963, 964-965
sementte (diş) 971
Osteolizis 963-964
Osteomalazi 969
böbrek hastalığında 406-407, 969
Osteon 959-960
Osteoporoz 969
menapoz sonrası kadınlarda 969, 994
Osteoprotegerin 959, 994
Osteoprotegerin ligandı 959, 994
Osteositik zar sistemi 964
kalsitonin ve 966
Osteositler 958, 959ş
paratiroid hormonu ve 963
Otograf, 449
Otoimmün hastalıklar, 442
Otokrinler, 881
Otoliz, 19-20
Otonom refleksler, 665, 729, 738
bağırsak aktivitesi, 772
lokal, 738
Otonom sinir sistemi, 729-741. Bkz Parasempatik sinir sistemi; Sempatik sinir sistemi,
arter basıncı kontrolünde, akut, 205
beyin sapı tarafından kontrolü, 739, 739ş
dolaşımın kontrolü, 201-204, 202ş, 204ş, 205
düz kas, 94-95, 94ş
etkilerinin hızı ve şiddeti, 729
farmakolojisi, 739-740
gastrointestinal kanal. Bkz Gastrointestinal kanal, otonom kontrolü.
gözün kontrolü, 631-632, 631ş
hipotalamik etki, 739, 739ş
insülin salgılanması, 947
işlevsel özellikleri, 731-737

Otonom sinir sistemi (*devamı*)
 gereken uyarı frekansı, 736
 kolinerjik ve adrenenjik lifleri, 731-732
 organlardaki reseptörleri, 732-733, 733t
 özgül organları, 734t, 735-736
 tonusu, 737
 uyarılması ve inhibisyonu, 733-735, 734t
 organizasyonu, 729-731, 730ş, 731ş
 Otonomi gangliyonlar
 iletiyi bloke eden ilaçlar, 740
 nikotinik reseptörler, 733
 periferik sempatik, 729
 prevertebral, 729
 sempatik zincirleri, 729, 730ş
 Otoregülasyon, kan akımının, 165-166, 165ş,
 194-195, 195ş, 200, 217
 beyinde, 74-745, 745ş
 böbrekte, 317, 319-321, 319ş, 320ş
 Otoregülasyon kaçış, gastrointestinal kan
 akımı, 762
 Oval pencere 633-634, 633ş, 635, 635ş, 636
 Over follikülleri 988ş
 atretik 990
 gelişimi 989-990, 989ş
 olgun 989ş, 990
 primer 989
 primordiyal 987, 989, 989ş
 Over hormonları 991-996, 992ş, 993ş. Ayrıca
 bkz Progesterinler, Östrojenler
 anormallikleri 999-1000
 Overler
 anatomisi 987, 987ş, 988ş
 tarafından kolesterolün kullanılması 827
 Ovum
 Fallop tüplerine girişi 1003-1004, 1004ş
 fertilize 1003-1004, 1004ş
 gelişimi 987, 989-990, 989ş
 olgun 1003
 serbestlenmesi Bkz. Ovülasyon
 Ovülasyon 989ş, 990, 990ş, 1003, 1004ş
 baskılanması 1001
 bozukluğundan kaynaklanan kısırlık 1001
 fertilizasyon zamanı ve 1000-1001
 ovülasyon öncesi artış ve 885, 988ş, 997-
 998
 Ozmol 290-291
 Ozmolalite 52, 291
 mide içeriğinin 767,768
 Ozmolar klirens 354
 Ozmolarite 52, 291. Ayrıca bkz hücre dışı sıvı
 ozmolaritesi
 plazma 288t, 291
 sodyum konsantrasyonundan tahmin
 edilmesi 294, 355
 vücut sıvılarının 288t, 291
 Ozmorseptör hücreler 355, 356, 356ş, 358,
 905
 Ozmotik basınç 51-52, 51ş, 291. Ayrıca bkz
 Kolloid ozmotik basınç
 beyin omurilik sıvısının 747
 Ozmotik denge, hücre içi ve hücre dışı sıvılar
 arasında 291-292, 292ş
 Ozmotik diüretikler 397, 398t
 Ozmotik diürez 950
 Ozmotik sabite 291
 Ozmoz 51, 51ş, 290
 aktif transportla birlikte 55-56, 55ş
 böbrekten geri emilim ve 324, 328
 sodyum potasyum pompası ve 53
 Ö
 Ödem, 296-300
 beyin. Bkz Beyin ödemi.
 hipoksi, 521
 hipoproteinemik, yeni doğanda, 1027
 histaminle uyarılan, 199-200
 hücre dışı, 297

böbrek yetmezliğinde, 298
 genel nedenleri, 297
 kalp yetmezliğinde, 298
 önleyen güvenlik faktörleri, 298-300,
 299ş, 373
 özgül nedenleri, 297-298
 plazma proteininde azalma, 298
 sıvı fazlalığı, 373, 373ş
 sirozda, 298
 hücre içi, 296
 interstisyel serbest sıvı, 181, 299
 interstisyel sıvı basıncı, 189
 kapiller filtrasyon, 185-186
 miksedem, 917-918, 918ş
 nefrotik sendromda, 377
 optik diskte, 748
 potansiyel boşluklarda, 300
 yaygın, böbrek yetmezliğinde, 406
 Ödül merkezleri, 717, 718
 bellek ve, 709
 Öfke kalıbı, 718
 amigdala ve, 719
 limbik korteksi ve, 720
 sempatik boşalma, 739
 Öğrenme
 hipokampus ve 719
 nöron bağlantıları ve 708
 ödül ve ceza ve 718
 refleksif 709
 Öksürük refleksi, 473, 512
 Ölü boşluk hacmi, 471, 471ş
 Ölü boşluk havası, ekspirasyon havası, 489,
 489ş
 Ölü boşluk
 anatomik, 471-472
 fizyolojik, 471-472, 493, 494
 Ölü katılığı, rigor mortis, 82
 Önüklizm, 985
 dişi, 999
 Önyük, 109
 Östriyal, 991-992, 992ş, 993
 Östrojen(ler), 987, 988ş, 991
 aşırı salgılanması, 999-1000
 atılması, 993
 dokularda protein depolanması, 836
 erkekte, 980
 gebelikte, 1007ş, 1008
 gonadotropin inhibisyonu, 997, 998
 işlevleri, 993-994
 karaciğerde parçalanması, 993
 kimyası, 991-992, 992ş, 993ş
 kontraseptif ilaçlar içinde, 1001
 luteal fazda, 991
 luteinizan hormonun ovülasyon öncesi
 artışı, 997-998
 meme gelişimi, 994, 1014
 menstrüel döngü, 995
 osteoporoz, 969
 over folliküllerinde, 989, 990
 plazma proteinlerine bağlanma, 993
 sentezi
 adrenal kortekste, 922
 overlerde, 992, 992ş, 993ş
 spermatojenez, 975
 uterus kasılması, 1011-1012
 yağ depolanması, 994, 1031
 yaşam döngü değişiklikleri, 999, 999ş
 Östron, 991-992, 992ş, 993
 Özgül duyular, tanımı, 571
 Özofageal reflü, 765
 Özofagus sfinkteri
 akalazi, 799
 alt, 765
 ülseri, 800
 üst, 764
 Öz-antijenler, 434-435
 Özofagus sekresyonları, 776-777

P

P dalgası 121, 121ş
 atriyum kasılması ve 122
 kalp döngüsü ve 105, 105ş
 normal voltajı 123
 vektör analizi 133ş
 P maddesi, 586
 Paccini cisimcikleri 560ş, 561-562, 561ş, 572
 adaptasyonu 562, 562ş, 563
 eklem açıları ve 580
 ile alınan titreşim 572, 579
 uyaran yoğunluğu ve 580
 Paget hastalığı, kalsitonin ve 966
 PAH Bkz Para-aminohiüprik asit
 Paleokorteks 715
 Paleospinotalamik yol 586, 586
 Palmitik asit 819
 Panhipopitüitarizm 902
 erişkinde 903
 jigantizm ile 903
 ve cücelik 902-903
 Pankreas
 asinusları 773, 780-781, 939, 939ş
 fizyolojik anatomisi 939, 939ş
 Pankreas kanalı 780-781
 Pankreas salgıları 780-783, 782ş, 783ş
 alkaliliği 800
 amilaz 781, 790
 yenidoğanda 1025
 eksikliği 801
 lipazları 781, 792-793, 792ş
 proteolitik enzimleri 781, 791, 791ş
 Pankreatik polipeptit 939
 Pankreatit 781, 801
 Pantotenik asit 812-813, 855
 Papiller kaslar 107, 107ş
 Pupilla ödem 748
 Para-aminohiüprik asit (PAH) 330
 böbrek plazma kan akımı ve 341-342, 342ş
 Paradoksal uyku 722
 Parafoliküler hücreler, tiroid 966
 Parakrinler 881
 Paralaks 605
 Paralel lifler, beyincigin 684-685
 Parasempatik denervasyon 737
 Parasempatik sinir sistemi. Ayrıca bkz
 Otonom sinir sistemi, Vagus siniri
 artıyrel kan basıncının kontrolünde 206
 bronşiyoler daralmaya neden olması 473
 cinsel kayganlaşma ve 979
 ereksiyon ve
 kadında 1000
 penisin 978-979
 fizyolojik anatomisi 730-731, 731ş
 gastrointestinal salgılar ve 773-774
 ile dolaşımın kontrolü 201, 202ş
 ile gastrointestinal düzenleme 755, 756-757
 dışkılama ve 738, 757, 771, 771ş
 kalın bağırsak mukusu ve 787
 kan akımı ve 762
 peristaltizm ve 759
 psikojenik diyare ve 802
 ile gözün kontrolü 601, 631, 632, 730-732
 kalbin inervasyonu 111, 111ş, 119, 201,
 202ş
 kalbin regülasyonu ve 111, 111ş, 119-120
 bradikardi ve 144
 kalp debisi ve 231
 vazomotor merkez ve 203
 koroner kan akımı ve 247
 lokal aktivasyonu 738
 mesane ve 308, 308ş, 309
 mide salgıları ve 778
 tükürük bezleri ve 776, 776ş
 üreter peristaltizmi ve 309
 Parasempatik tonus 737
 Parasempatomimetik ilaçlar 740

- Paraşütle atlama, yavaşlatan kuvvetler 532-533
- Paratiroid bezler 962-963, 963ş
- Paratiroid hormon (PTH) 962-966
- D vitamini ve 961-962,961ş
- eksikliği 801
- kronik böbrek yetmezliğinde 407
- primer 967-968
- sekonder 968
- etkilerinin özeti, 965-966,965ş
- fosfat homeostaz 369
- böbrekten atılması 964
- hücre dışı sıvıdaki konsantrasyonu 963-965, 963ş
- gebelikte 1009
- kalsiyum homeostaz ve 367-369, 368ş
- bağırsaktan emilimi 796,964
- böbrekten geri emilimi 339, 964
- hücre dışı sıvı konsantrasyonu ve 963-966, 963ş, 965ş, 967
- kemik rezorbsiyonu ve 959
- kimyası 963
- salgılanmasının kontrolü 965-966, 965ş
- Paratiroid zehirlenmesi 968
- Paraventriküler çekirdekler
- besin alınması ve 846, 849
- hipofiz hormonları ve 897, 904, 904ş, 905, 906
- Parazit enfeksiyonları ve eozinofiller 430
- Paryetal (oksintik) hücreler 777, 777ş
- ghrelin salgılanması 848
- hidroklorik asit salgılanması 777-778, 777ş, 778ş
- uyarılması 778, 779
- intrensek faktör salgılanması 778
- Paryetal ağrı 589-590, 589ş
- Pariyetal lob, somatosensör sinyaller ve 575
- Pariyeto-okspitotemporal asosiyasyon alanı 699-700, 699ş
- baskın olmayan yarıkürede 702
- prefrontal asosiyasyon alanı ve 700
- Parkinson hastalığı 691, 693-694, 727
- Paroksizmal taşikardi 148-149
- atriyal 148, 148ş
- ventrikül kaynaklı 148-149, 149ş
- Parotis bezleri 775, 790
- Parsiyel basınçlar Ayrıca bkz Karbondioksit
- parsiyel basıncı, (PCO₂) ve oksijen
- parsiyel basıncı (PO₂)
- çözünmüş gazların 485-486
- gaz karışımında 485
- net difüzyon ve 486-487
- su buharının 486
- Parsiyel ventrikülü blok 145-146, 145ş
- Patch clamp (yama kısaç) yöntemi 48, 49ş
- Patella refleksi 660, 660ş
- PCO₂ Bkz. Karbondioksit parsiyel basıncı (PCO₂)
- Pekiştirme, 718
- Pellegra 854
- Pelvik sinirler
- içindeki parasempatik lifler 731
- dışkılama refleksi ve 771, 771ş
- ince bağırsaklara giden 757, 787
- mesane ve 308, 309
- Pendrin 908, 908ş
- Penetran arteriyoller, beynin 743, 743ş
- Penis ereksiyonu 196, 738,978-979,979ş
- Pentagastrin 780
- Pentoz fosfat yolu 816-817, 816ş,
- Pepsin 778, 791, 791ş
- eksikliği 800
- fazlalığı 800
- Pepsinojen 777, 778
- salgılanmasının düzenlenmesi 779
- Peptit bağları 789,790, 831
- için gereken enerji, 859, 862
- oluşumları 34, 35
- Peptit hormonlar 881, 882
- kandan temizlenmeleri 886
- Peptit YY 846ş, 848
- Peptidazlar
- çinko ve 856
- enterositlerin 787, 791
- Peptidil transferaz 34
- Peptik (Şef) hücreler 777, 777ş, 778, 779
- Peptik ülser 780, 786, 800, 800ş, 801
- tedavisi 801
- tıkanmaya neden olan 804,
- Peptonlar 783, 783ş, 791
- Perforinler 441
- Periakauduktal gri madde, ağrı sinyali ve 586-587, 587ş
- Perifer damar direnci BKZ. Toplam perifer direnç; Damar direnci.
- Perifer direnci birimi 162-163
- Periferik dolaşım 157
- Periferik kemoreseptör sistemi
- Bkz. Kemoreseptör refleksler;
- Kemoreseptörler
- Periferik zar proteinleri 13ş, 14
- Perikardiyal efüzyon, 300
- ile ilişkili düşük voltajlı EKG 137
- Perilenf 637-638
- Perimetri 627, 627ş
- Periodontal zar 970
- Peristaltizm 759, 759ş
- farinksin 764, 765
- ince bağırsağın 769
- ileumun 769-770, 770ş
- kolonun 771
- midenin 766
- boşalması ve 766,767
- rektumun 771
- yemek borusunun 764ş, 765
- Peristaltik dalgalar ince bağırsakta 769
- Peristaltik refleks 759
- Peristaltik sıkışma 769
- Peritoneointestinal refleks 772
- Peritonit
- sekonder olarak intestinal paralizi gelişmesi 772
- sekonder olarak septik şok gelişmesi 280
- ve karın kasları spazmı 665
- Peritübüler kapillerler 304-305, 305ş, 306, 307ş, 311, 311ş, Ayrıca bkz. Vasa rekta geri emilim ve 323-324,324ş
- fiziksel güçler ve 335-337,335ş, 336t, 337ş
- Perivasküler aralıklar, beynin, 746, 747, 747ş
- Periventriküler çekirdekler 586-587, 587ş
- Periyodik solunum 512-513, 512ş
- Pernisiyöz anemi 417, 420, 778, 800, 854
- Peroksidazlar 536-537
- iyodür oksidasyonu ve 908, 908ş
- eksikliği 917
- Peroksit radikalleri, yüksek alveol PO₂'si ve 536-537
- Peroksizomlar 15-16
- nötrofil ve makrofajların 426
- Petit mal epilepsi 725ş, 726
- pH Ayrıca bkz Asit-baz düzenlenmesi,
- Hidrojen iyonları
- bikarbonat tampon sistemi ve 382
- gastrointestinal salgıların 775t
- kandan temizlenmeleri 886
- asit-baz bozuklukları ve 393, 394-395,394ş
- karbondioksit taşınması ve 504
- oksijen-hemoglobin ayrışma eğrisi ve 499-500, 500ş
- ölçülmesi 515-516
- solunumun kontrolü ve 508, 508ş, 510, 510ş
- tanımı 380
- vücut sıvılarının 380, 380t
- Pıhtı erimesi, 453
- Pıhtı oluşumu, 452, 452ş, 454. Bkz Kan pıhtılaşması.
- vücut dışında, 460
- Pıhtılaşma faktörleri, 452, 452t, 453
- eksiklikleri, 457-458
- pıhtılaşmanın başlatılması, 454-456, 455ş, 456ş
- Pıhtılaşma zamanı, 460
- Pıhtılaşma. Bkz. Kan pıhtılaşması.
- Pıhtılaşmanın intrinsek yolu 454-456,456ş
- Pıhtının lizisi, 457
- Pıhtının sağlamlaşması, 452, 452ş, 454
- trombositopeni, 458
- PIP2 Bkz Fosfatidilinozitol bifosfat (PIP2)
- Pia arterlerini 743, 743ş
- Piamater, perivasküler boşluk ve 747, 747ş
- Pigment tabakası, retinanın 609-611, 610ş
- Piloereksiyon, sıcaklık düzenlemesi için 872-873
- Piloerektör kaslar, giden sinirler, 729-730,730f, 731
- Pilor bezleri, 777, 778, 779
- Pilor pompası, 767, 768
- Pilor sfinkteri, 756, 767, 768
- Pilor, 767
- Pineal bez 986
- kan-beyin engeli ve 748-749
- Pinositotik vezikül 18-19, 18ş
- bağırsak epitelinde 794-794ş
- Pinositoz 18-19, 18ş
- bağırsak epitelinde 794, 794ş
- böbrek tübülündeki proteinleri 326
- tiroid bezinde 908ş, 909
- Piramidal hücreler, 687, 698ş
- motor kortekste, 669-670, 671, 672
- somatikduysal geribildirim, 672
- Piramidal yol. Bkz. Kortikospinal (piramidal) yol.
- Piridoksal fosfat, 854
- Piridoksin, 854-855
- aminoasit sentezi ve, 834, 854
- Pirimidinler, 27, 37
- Pirofosfat, 958
- Pirojenler, 875-876
- Pirüvik asit, 22
- asetil Ko-A'ya dönüşüm, 812-813
- glikolizden, 812, 812ş
- glikoza geri dönüşüm, 816
- laktik aside dönüşüm, 816
- laktik asitten üretim, 816
- türeyen alanın, 834, 834ş
- Piteroilglutamik asit. Bkz. Folik Asit
- Pityalin, 774ş, 775, 790
- Piyelonefrit, 403-404
- PKC (protein kinaz C) 890, 890ş
- Plak, dişte 971
- Plasenta 1005-1007
- anatomi 1005-1007, 1006ş
- artık ürünlerin difüzyonu 1007
- ayrılması ve doğumu 1013
- besinlerin difüzyonu 1007
- difüzyon iletkenliği 1005-1006, 1005ş
- gebelik süresi ve 1005, 1005ş
- kan akımı 1010
- karbondioksit difüzyonu 1007
- oksijenin difüzyonu 1006-1007, 1006ş
- preeklamps ve 1011
- salgılanan hormonlar 1007-1009
- zarlarının yırtılması 1005-1006
- Plazma, yedeği 281
- Plazma Ayrıca bkz Hücre dışı sıvı
- bileşimi 287, 288ş, 288t
- hipovolemik şok ve 279
- travma ile 279
- ozmolaritesi 288t, 291. Ayrıca bkz hücre dışı sıvı ozmolaritesi

Plazma (*devamı*)
 sodyum konsantrasyonundan tahmin edilmesi 294, 355
 viskozitesi 165
 sıvı kompartmanı 4-5, 286, 286ş, 287
 Plazma hacmi, ölçümü, 290
 Plazma hücreci 423, 424, 437, 441ş
 Plazma kolloid ozmotik basıncı 181, 181ş, 184, 184ş, 185
 albümin ve 184, 184t, 833
 lenf akımı ve 188
 Plazma nakli, 280 - 281
 Plazma proteinleri. Ayrıca bkz Albümin amino asit kaynağı olarak 833, 834ş ana tipleri, 833 azalmasının neden olduğu ödem 297, 298, 300
 nefrotik sendromda 377
 sirozda 377-378, 833
 bağırsak tıkanması ve kaybı 279
 doku proteinleriyle dengesi 833- 834, 834ş
 glikokortikoidler ve 835
 glomerül filtrasyonu 312, 313, 313t
 Ayrıca Bkz. proteinüri
 ile hormonların taşınması 835
 adrenokortikal steroidlerin 923-924
 steroidlerin 885-886
 testosteronun 980
 tiroid hormonların 882, 885-886
 immünooglobulinler olarak 437-438
 interstisyel sıvı katyonları ve 287
 interstisyel sıvıda 184, 185, 189
 kalsiyum bağlanan 367
 kapillerin geçirgen olmadığı 4-5
 karbondioksitin taşınması 503
 kolloid ozmotik basınç ve 184, 184t
 kompleman sisteminin 438
 kortizol ve 929
 lenfatik dönüşü, 186
 nefrotik sendrom ve, 377, 404
 östrojen bağlanan 993
 potansiyel boşluklarda, 300
 sentezi, 833, 840
 ve bağı progesteron, 993
 ve bağı tiroid hormonları, 909 - 910
 yenidoğanda, 1025, 1027
 Plazma zarı
 hücrenin. Bkz. Hücre zarı
 iskelet kas lifinin 71
 Plazmalemmal veziküller, kapiller endotelial hücrelerin, 178, 178ş
 Plazmin, 457
 Plazminojen, 457
 Plevra basıncı, 466, 466ş
 Plevra boşluğu, 483
 Plevra efüzyonu, 300, 483
 düşük voltajlı EKG ilişkili, 137
 Plevra sıvısı, 465 - 466, 483, 483ş
 Pluripotent hematopoietik kök hücreler, 414 - 415, 414ş, 423 - 424
 Pnömoni, 518 - 519, 518ş, 519ş
 Pnömotaksik merkez, 505, 506, 506ş
 PO₂. Bkz. Parsiyel oksijen basıncı (PO₂).
 Podositler, 312 - 313, 313ş
 Poiseuille yasası, 163 - 164
 Polar cisim
 birinci, 1003
 ikinci, 1003
 Polarografi, 515
 Polikistik over sendromu, 952
 Polimorf çekirdekli lökositler, 423, 423t, 424ş. Ayrıca Bkz. Bazofiller; Eozinofiller; Nötrofiller
 Polipeptit hormonlar, 881, 882, 885ş
 Polipeptitler
 protein sindiriminden, 791, 791ş
 proteinler ve peptitler sınıflandırması, 882

Poliribozomlar, 33
 Polisakkaritler, 789 - 790
 Polisitemi, 421
 hematokrit, 165, 165ş, 287
 Polisitemiya vera, 421
 siyanoz, 521 - 522
 Polyomiyelit, izleyen makromotor birimler, 82
 Pons. Ayrıca Bkz. Beyin sapı ile solunum kontrolü, 505, 506, 506ş retiküler maddesi, 711 - 712 yutma ve, 764
 Ponsun retiküler çekirdekleri, 673 - 674, 673ş
 Ponsun retikülospinal yolu, 673 - 674, 674ş
 Pontinoserebellar yollar, 670, 682
 Porlar. Ayrıca Bkz. İyon kanalları. çekirdek, 17, 17ş hücre zarında, 14 kapillerlerde, Bkz. Kapillerler, porlar.
 Portal damarlar, hipotalamik - hipofizer, 897 - 898, 897ş
 Portal hipertansiyon, 838
 Portal ven, 759 - 760, 759ş, 837, 837ş, 838
 blokaj, 838
 kalın bağırsak basılları, 839
 Postgangliyonik sinirler, otonom bloke eden ilaçlar, 740
 nörotransmitterleri, 731, 732
 muskarinik reseptörleri, 733
 parasempatik, 731
 ve enterik sinir sistemi, 757
 sempatik, 729 - 730, 730ş
 ve adrenal medulla, 730
 ve sindirim kanalı, 757
 uyaran ilaçlar, 740
 Postsentral girus, 575f, 576, 577
 Postsinaptik potansiyeller, 553-555, 553ş, 554ş
 birikmesi, 553, 554ş, 555
 Postsinaptik sinir, 546, 548 - 549, Ayrıca Bkz. Nörotransmitterler baskılayıcı reseptörleri, 547, 549 - 550 ikinci mesajcılar, 548 - 549, 549ş uyarıcı reseptörleri, 547, 549 - 550
 Postür ve baroreseptör refleksi, 206 - 207. Ayrıca Bkz. Denge
 Postür bozukluk, Parkinson hastalığında, 693
 Postür refleksi, 663 - 664
 Potansiyel boşluklar
 plevral, 483
 sıvılar, 300
 Potansiyel enerji, ventriküler kasılmanın, 108ş, 109
 Potasyum iyon kanalları, 47, 47ş, 48, 48ş
 bellek ve, 708
 düz kasların, 97
 kalp kasının, 66, 115
 sinüs düğümünde, 116
 ventrikül aksiyon potansiyeli ve, 115 - 116
 kohlea tüy hücrelerinin, 637
 pankreas beta hücrelerinin, 945, 945ş
 Postsinaptik sinir hücresi zarında baskılanma ve, 550, 554
 G-protein tarafından etkinleştirilen, 549, 549ş
 uyarlama ve, 549
 voltajla açılıp kapanan kalp kasında, 66
 sinir zarının, 61, 62 - 63, 62ş
 Potasyum koruyucu diüretikler, 332, 333ş, 399
 Potasyum sızma kanalları, 59, 59ş, 60, 63
 Potasyum aldosteron salgılanması ve, 921 - 922
 bağırsaktan emilimi, 796
 beyin-omurilik sıvısında, 747

böbrekten atılması, 361, 362 - 363, 363ş
 böbrekten geri emilimi, 331, 331ş, 332 - 333, 362, 363ş, 364
 böbrekten salgılanması, 311 - 312, 332, 333, 333ş, 362 - 367, 363ş
 aldosteron ve, 337 - 338, 364 - 366, 364ş, 365ş, 366ş
 asidoz ve, 364, 367
 distal tübülde akım hızı ve, 364, 366, 366ş
 hücre-dışı sıvıda yoğunluk ve, 364, 364ş, 365ş, 366ş
 diyetle, yararı, 367
 hücre dışı sıvıda aldosteron salgılanması ve, 927 düzenlenmesi, 361 - 362, 362ş, 362t fibrilasyon eğilimi ve, 250 kalp işlevi ve, 112 normal aralığı, 7, 7t, 361 iskelet kasında, 243 - 244 kalpte aksiyon potansiyeli ve, 102 - 103, 115 - 116 kemikte, 957 - 958 mide asidi salgılanması ve, 777 - 778, 778ş nöron gövde zarı ve, 552 - 553, 552ş sporla ilişkili kaybı, 1040 terde, 870 tükürükte, 774ş, 775, 776
 Pozitif geribildirim, 8 - 9, 8ş
 hormon sistemlerinde, 885
 Pozitif ve destekleyici reaksiyon, 663
 P-Q aralığı, 121ş, 123
 P-R aralığı, 121ş, 123
 uzamış, 144 - 145, 144ş
 Prednizolon, 924t
 Prednizon, 922
 Preeklampsi, 1011 hipertansiyon, 224
 Prefrontal asosiyasyon alanı, 699ş, 700, 702 - 703
 Prefrontal korteks beslenme ve, 848 şizofreni ve, 727
 Prefrontal lobotomi, 702, 703
 Pregangliyonik sinirler kolinerjik nöronları, 731 parasempatik, 731 sempatik, 729, 730ş
 Pregnanediol, 993, 1001
 Pregnenolon, 922, 923ş, 932
 Prekallikrein, 455
 Prekapiller sfinkterler, 177 damar hareketi, 178 - 179, 193 lokal kan akışı kontrolünde, 193, 193ş sempatik inervasyonu, 201
 Prekordiyal derivasyonlar, 126, 126f
 Prolenfatikler, 186
 Prematür bebek, 1026-1027
 retrolental fibroplazi, 197-198, 1027
 Premotor alan, 667-668, 668ş, 698, 699ş bazal gangliyonlar ve, 690ş, 691-692, 691ş Broca alanı ve, 668-669, 669ş, 700, 702, 704 el becerileri ve, 669 ile serebellum iletişimi, 682, 686, 688 istemli göz hareketleri ve, 669
 Preprohormonlar, 882
 Prerenal akut böbrek yetmezliği, 399-400, 400b
 Presbiyopi, 601
 Presinaptik baskılama, 554 bellek ve, 707 encefalinle, 587
 Presinaptik fasilitasyon, bellek ve, 707, 707f, 708
 Presinaptik sinir hücresi, 546
 Presinaptik uçlar, 547 - 548, 547ş. Ayrıca bkz. Nörotransmitterler. salınan transmitter, 548, 550

- transmitter sentezi, 550 - 551
uzun süreli bellek ve, 708
Presinaptik zar, içinde, kalsiyum kanalları 548
bellek ve, 707, 707ş, 708
Pretektal çekirdekler, görsel liflere, 623
Prevertebral ganglionlar, 729
Primer motor korteks, 667, 668ş
hasarı, 673
Primordiyal folliküller, 987, 989, 989ş
Primordiyal germ hücreleri, 973, 974f
Proelastaz, 791
Proeritroblastlar, 415, 415ş. Ayrıca bkz.
Eritroblastlar.
eritropoietin ve, 416-417
hemoglobin sentezi, 417
Profaz, 38ş, 39
Progesteron, 987, 988ş, 991
adrenalden salgılanması, 934
atılması, 993
bağlı plazma proteinleri, 993
endometrial besinler ve, 1005
Fallop tüpü gevşemesi ve, 1004
gebelikte, 1007ş, 1008-1009
gonadotropin baskılanması ve, 997, 998
işlevleri, 994 - 995
kimyası, 992, 992ş, 993ş
kontraseptif ilaçlarda, 1001
meme gelişimi ve, 995, 1014
menstrüel döngü ve, 995-996
ovariyen döngü ve, 990, 991
sentezi, 992, 992f, 993f
uterus kasılmaları ve, 1011-1012
yıkımı, 993
Progesteronlar, 991, 992, 992ş. Ayrıca bkz.
Progesteron
kontraseptif ilaçlarda, 1001
Prohormon konvertaz, 933-934, 933ş
Prohormonlar, 882
Prokain, 69
Prokarboksipolipeptidaz, 781
Prokoagulanlar, 453
Proksimal tübül, 306, 306ş
geri emilim, 329-330, 329ş, 330ş
amino asitlerin, 325-326
fosfatın, 369
glikozun, 325-326
kalsiyumun, 368, 368ş, 369
potasyumun, 362, 363ş
sodyumun, 327-328
suyun, 328
glomerulotübül dengesi, 334-335
idrar yoğunluğu ve, 346, 346ş, 348t, 352
tarafından salgılanma, 329ş, 330
Prolaktin baskılayıcı hormon, 898, 898t, 1015
Prolaktin, 986, 986t
emzirme ve, 1014-1015, 1015ş
gebelik ve, 1009
Prometafaz, 38ş, 39
Promoter, başlatıcı, 30, 35-36, 35ş
Pronükleus
dişi, 1003-1004, 1004ş
erkek, 1003-1004, 1004ş
Proopiomelanokortin nöronları, 846, 847, 847ş, 849, 933-934
obezite ve, 865
Proopiomelanokortin, 933-934, 933ş
Propiltiourasil, antitiroid etkisi, 915, 917
Propriyoseptif duyu, 571, Ayrıca bkz.
Pozisyon duyu
denge ve, 678
Propriyospinal lifler, 656-657, 672ş
Propulsif hareketler, Ayrıca bkz. Peristaltizm
ince bağırsağın, 769
kalın bağırsağın, 770-771
Prosopagnozi, 700
Prostaglandin(ler)
ateş ve, 876
döllenme ve, 1003
glomerül filtrasyon hızı ve, 318, 319
seminal veziküllerde, 976
trombosit sentezi, 451
Prostat bezi, 307ş, 973, 973ş
işlevi, 976
kanseri, 985
testosteron ve, 982-983
ve yaşam döngüsü değişimleri, 984-985
Prostanop, 616
Proteazlar, tiroid hormonu salgılanmasında, 908ş, 909
Proteazomlar, kas atrofisi ve, 82
Protein C, 456-457
Protein hormonlar, 881, 882, 885ş
Protein kanalları, 45, 46-48, 46f, 48ş. Ayrıca bkz. İyon kanalları.
açılıp kapanması, 47, 48, 48ş, 49ş
seçici geçirgenliği, 47, 47ş
Protein kinaz A, 932
Protein kinaz C (PKC), 890, 890ş
Protein kinazlar
glukagon ve, 948
hormon eylemi ve, 882, 891
kalmodüline bağlı, 891
Protein olmayan azot
kronik böbrek yetmezliği ve 406
plasentadan difüzyonu 1007
Protein tutucular, 843-844
Protein(ler). Ayrıca bkz. Plazma proteinleri.
açıkla ilişkili tükenmesi, 852, 852ş
bazılar olarak, 379
birikimi
östrojenler ve, 994
testosteron ve, 835-836, 982-983, 1031
böbrekten geri emilimi, 326
depolanması
insülin ve, 835, 945
yenidoğanda, 1025
dişkıda, 798
diyabetes mellitusta, tükenmesi, 951
diyetle
kullanılabilir enerji, 843-844
eksikliği, 843, 901, 902ş
glomerül filtrasyon hızı ve, 321
metabolik kullanımı, 844-845
önerilen alım, 835, 843
tam X kısmı, 835, 843
uyarıyla gastrin salınımı, 779
emilimi, 797
enerji kaynağı olarak, 834-835
açıkla, 835, 843-844
hücre zarında, 13, 13f, 14, 45, 46f
hücrede, 11
hücreler-arası sıvıda, 185, 187, 189
kimyasal yapıları, 790, 831
lenfte, 187
lipoproteinlerde, 821, 821ş
metabolizması, 834-835, 834ş
hormonal düzenlenmesi, 835-836
insülin ve, 944-945
karaciğer işlevleri, 839-840
kortizol ve, 928-929, 936
olarak depolanan aminoasitler, 833
özgül dinamik eylemi, 864-865
plazma ve dokular arasındaki denge, 833-834, 834ş
sentezi. Ayrıca bkz. Transkripsiyon;
Translasyon
kimyasal basamakları, 34, 34ş
büyüme hormonu ve, 899, 902
insülin ve, 835, 944
yenidoğanda, 1025
endoplazmik retikulum ve, 20, 20ş, 33-34, 34ş
için ATP enerjisi, 22, 22ş, 23, 859
sentezlenen trigliseritler, 825
sindirimi, 789, 790-791, 790ş
enterogastrik refleksler ve, 767, 768
pankreatik enzimler, 781, 791
tamponlar olarak, 383-384
olarak hemoglobin, 383, 413
yapısal, 27
zorunlu kaybı, 835
Proteinüri, minimal değişiklik nefropatisinde, 313-314
Proteoglikan iplikçikler, 180-181, 180ş
glomerül kapiller duvarın, 312, 313
hücrelerarası sıvı basıncı ve, 299
hücreleri ayırmak için, 299
sıvı akışı ve, 299
Proteoglikanlar, 14, 20
kemigin, 957, 958
Proteolitik enzimler
akrozomda, 975, 977
fagositik hücrelerin, 426
Proteozlar, 783, 791
Protoplazma, 11
Protrombin etkinleştirici, 453, 453ş, 454-456, 455ş, 456ş
Protrombin zamanı, 460-461, 460ş
Protrombin, 453, 453ş, 454
PRU (perifer direnci birimi), 162-163
Psikomotor nöbet, 725ş, 726
Psikoz, 726
manik-depresif, 727
Psödopod, 23, 23ş
PTH. Bkz. Paratiroid hormon (PTH)
Puberte
başlangıcın düzenlenmesi, 984, 999
dişi, 988, 993, 998-999, 998f, 999ş
anovulator döngülerde, 998
gonadotropik hormon düzeyleri, 998-999, 998ş
Pudendal sinir
dış anal sfinkter ve, 771
dış mesane sfinkteri ve, 308, 308ş, 310
Pulmoner arter basıncı, 158, 159ş, 477, 478, 478ş. Ayrıca bkz. Pulmoner hipertansiyon
egzersiz sırasında, 480, 481ş
sol kalp etmezliği ve, 481
yükselmiş, mitral kapak hastalığında, 269
Pulmoner arter gerim reseptörleri, 208
sodyum atılması ve, 376
Pulmoner arter(ler), 477
genleşebilmesi, 167
Pulmoner dolaşım, 157, 158ş, 477-484
anatomi, fizyolojik, 477
de basınçlar, 158, 159ş, 477-478, 478ş
de kan hacmi, 157, 478-479
de kapiller dinamikler, 481-483, 482ş
egzersiz ve, 480, 481ş
iki bileşeni, 477
kan akım dağılımı
alveolde oksijen konsantrasyonu ve, 146
hidrostatik basınç alanları ve, 479-481, 479ş, 480ş
ventilasyon-perfüzyon hızı ve, 492-494
sol kalp etmezliği ve, 478-479, 481
Pulmoner emboli, 459
Pulmoner hacimler, 469-471, 469ş, 470t
Pulmoner hipertansiyon, Ayrıca bkz. Pulmoner arter basıncı.
için endotelin reseptör blokerleri, 196
yol açan amfizem, 518
yüksek irtifada, 530, 531
Pulmoner işlev çalışmaları, 469-471, 469ş
Pulmoner işlev, kısaltmalar ve semboller, 470t
Pulmoner kama basıncı, 478
Pulmoner kapak, 107
doğumsal darlığı, 136, 136ş, 137
ikinci kalp sesi ve, 107, 266, 266ş

Pulmoner kapasiteler, 469-471, 469ş, 470t
 Pulmoner kapillerler, 489, 490, 490ş
 akım tabakası olarak, 481, 489
 basınç, 158, 159ş, 478, 478ş, 481
 hasarı, pulmoner ödeme neden olan, 482
 J reseptörleri, 512
 kanın içinde kalma zamanı, 481
 oksijen tedavisi ve, 521ş
 sıvı değiş-tokuşu, 481-483, 482ş, 482t
 Pulmoner konjesyon
 kalp yetmezliğinde, sol, 259
 patent duktus arteriyozus ile, 270
 Pulmoner ödem, 482-483, 482ş
 akut dağ hastalığında, 530
 kalp kapağı hastalığında
 aort kapağı, 268, 269
 mitral kapak, 269
 kalp yetmezliğinde, 256, 298
 akut ödem olarak, 261
 aort kapağı lezyonları ve, 268, 269
 dekompanze, 258
 sol, 259, 482, 483
 miyokard enfarktüs sonrası, 250, 256
 oksijen tedavisi, 521, 521ş
 oksijen zehirlenmesinde, 537
 patent duktus arteriyozus ile, 270
 sık görülen nedenleri, 482
 şokta, hipovolemik, 277
 vurgun hastalığında, 538
 Pulmoner vasküler direnç
 alveoler oksijen yoğunluğu ve, 479
 doğumda azalma, 1023
 toplam, 163
 Pulmoner venler, 477
 Pulmoner venöz basınç, 478
 Pulmoner ventilasyon, 465-475
 alveolde. Bkz. Alveol ventilasyonu.
 asit-baz hastalıkları ve, 392
 dakika solunumsal hacim, 471
 egzersiz sırasında, 1037, 1037t
 hacim ve kapasite ölçümleri, 469-471, 469ş,
 470t
 için gerekli enerji, 468
 mekaniği, 465-468, 466ş, 467ş
 solunum yollarında, 472-475, 472ş
 tanımı, 465
 Pulmoner zar. Bkz. Solunum zarı.
 Pulmoner. Ayrıca bkz. Akciğerler
 Pulpa
 dalak, 175, 175ş
 diş, 969, 969ş, 970
 Pupilla çapı, 601-602, 602ş
 karanlığa uyum, 615
 otonom kontrolü, 632, 734t, 735
 Pupiller ışık refleksi, 623, 631ş, 632, 735
 merkezi sinir sistemi hastalığında, 632
 Purkinje hücreleri, 684-685, 684ş, 686
 Purkinje lifleri, 115, 117-118
 aksiyon potansiyelleri, 102ş, 103, 117
 bloklar. Ayrıca bkz. Dal demet bloğu.
 çoklu küçük, 138
 neden olduğu QRS uzaması, 138
 ektopik uyarı odağı, 119-120
 eşzamanlı ventriküler kasılma ve, 119
 intrinsik ritmi, 119
 Putamen döngüsü, 690-691, 690ş, 691ş
 Putamen, 670, 690, 690ş, 691ş
 lezyonlar, 691
 nörotransmitterler, 692-693, 692ş
 Huntington hastalığı ve, 694
 Parkinson hastalığı ve, 693
 Pürinler, 27, 37

Q

Q dalgası, 121, 121ş, 132
 miyokard enfarktüsü sonrası, 141, 141ş
 QRS kompleksi, 121, 121f

kalp döngüsü ve, 105, 105ş
 monofazik aksiyon potansiyeli ve, 122, 122ş
 normal voltajı, 123
 tuhaf kalıpları, 138, 141
 uzamış
 erken ventrikül kasılmalarıyla, 146
 miyokard enfarktüs sonrası, 137, 137ş,
 141
 Purkinje sistemi blokları ve, 136ş, 138
 tanımı, 138
 ventrikül hipertrofisi veya
 genişlemesinde, 137-138
 vektör değerlendirmesi, 131-132, 132ş
 ventrikül kasılmaları ve, 122-123
 voltaj anormallikleri, 137, 137ş
 zedelenme akımı ve, 138, 139ş
 QRS vektörkardiogram, 134, 134ş
 Q-T aralığı, 121ş, 123
 uzamış, 147, 148ş

R

R dalgası, 121, 121ş, 132
 Radyasyon, ısı kaybı ve, 868-869, 869ş
 Radyoimmünessey, 891-892, 892ş
 Rafe çekirdekleri
 serotonin sistemi ve, 713, 713ş
 uyku ve, 722
 RANK ligandı, 959
 Ranvier boğumları 67, 67ş, 68, 68ş
 Raşitizm, 968-969
 hipopotasemide, 408
 paratiroid büyümesi, 965
 vitamin D'ye dirençli, 969
 Ratke kesesi, 895
 Reajenler, 443, 444
 Reaktif hiperemi, 194
 Refleksif öğrenme, 709
 Refleksler
 otonom, 665, 729, 738
 yerel, 738
 spinal. Bkz. Omurilik refleksleri.
 Refrakter dönem
 kalp kasının, 103, 103ş
 sinir lifinin, 69
 Regürjitasyon, kapağın, 267
 Reissner zarı, 634-635, 634ş
 Relaksin, 1009
 Renal arter darlığı, 223-224, 223ş, 407
 Renal debi eğrisi, 213, 214ş
 anjiyotensin II ve, 222, 222ş
 basınç belirleyicileri ve, 214-215, 215ş
 kronik, 215-216, 215ş
 sonsuz geribildirim kazancı ve, 214, 214ş
 Renal glikozüri, 408-409
 Renal iskemi
 ile ilişkili kronik böbrek yetmezliği, 403
 neden olduğu akut böbrek yetmezliği, 399-
 400, 400b, 401
 neden olduğu hipertansiyon, 407
 Renal işlev eğrileri, sodyum yükleme, 226,
 226ş. Ayrıca bkz. Renal debi eğrisi.
 Renal kan akışı, 315, 316-317, 317t. Ayrıca
 bkz. Renal iskemi.
 gebelikte, 1011
 hesaplanan süzme fraksiyonu, 342
 meduller, 317, 351-352
 nın fizyolojik kontrolü, 317-319
 nın kendi kendini düzenlemesi, 317, 319-
 321, 319ş, 320ş
 nın tahmini, 340t, 341-342, 342ş
 yaşla ilişkili azalma, 403
 Renal temizlenme yöntemleri, 340-343, 340t,
 341ş, 342ş, 343t
 Renal. Ayrıca bkz. Böbrek(ler).
 Renin, 220
 artmış, neden olan hipertansiyon, 407
 azalmış, birincil aldosteronizmde, 936
 glomerül filtrasyon hızı ve, 320
 Renin-Anjiyotensin sistemi
 aldosteron salgılanması ve, 927
 arteriyel basınç kontrolü ve, 220-222, 220ş,
 221ş, 222ş
 bütüncül yanıtta, 227, 227ş, 228
 hipertansiyon ve, 223-224, 223ş
 hipovolemik şokta, 275
 kalp yetmezliğinde, 260
 Renk körlüğü, 616, 616ş
 Renkli görme, 615-616, 615ş, 616ş
 beyaz ışık, 616
 dorsal lateral genikulat çekirdek, 624
 gangliyon hücreleri, 619, 620-621
 görme korteksi, 624ş, 625, 625ş, 626, 627
 pigmentleri, 609, 614, 614ş
 Renointestinal refleks, 772
 Renshaw hücreleri, 656-657
 Repolarizasyon dalgaları, 121-123, 122ş.
 Ayrıca bkz. T dalgası
 uzun QT sendromları ve, 147, 148ş
 Repolarizasyon, aksiyon potansiyelinde, 61,
 61ş
 Reseptör alanı, sinir lifinin, 564
 Reseptör potansiyelleri, 560-562, 561ş
 basillerin, 612-613
 kohlea tüy hücrelerinin, 637-638
 tat hücrelerinin, 647
 Reseptör proteinler
 olfaktör silyumun 649, 649ş
 postsinaptik, 547ş, 548-550, 549ş
 aşağı veya yukarı düzenlenmesi, 569-570
 tat villusunda, 647
 Reseptörler, hücre zarı, 14
 fagositoz ve, 19
 karbonhidratlar olarak, 14,
 pinositoz ve, 18-19
 Resüsitatörler, solunum, 522-523, 522ş
 Retiküler çekirdekler, 673-674, 673ş, 678
 alfa dalgaları ve, 724
 limbik sistem ve, 715
 Retiküler etkinleştirici sistem. Bkz. Retiküler
 madde, uyarıcı alan
 Retiküler lamina, tüy hücreleri ve, 637-638,
 637ş
 Retiküler madde
 ağrı algısı ve, 586
 bazal gangliyonlar ve, 690ş, 691-692, 691ş
 baskılayıcı alan, 712, 712ş
 uyarıcı alan, 711-712, 712ş
 asetilkolin sistemi ve, 713
 işitsel yollar ve, 639
 uyku ve, 722, 723
 serebellar girdi, 684
 hipotalamus ve, 715
 limbik sistem ve, 715
 motor lifleri, 670
 otonom düzenleme ve, 739
 vestibuler aygıt ve, 678ş
 Retiküloendotelial hücreler
 dalağın, 175
 karaciğer sinüzoidlerinin, 759-760, 837
 Retiküloendotelial sistem, 426-428. Ayrıca
 bkz. Makrofajlar, doku
 Retiküloserebellar yollar, 670, 683, 683ş
 Retikülositler, 415, 415ş, 417
 Retikülospinal yollar, 670, 672ş, 673-674,
 674ş, 678, 678ş
 Retina, 609-621
 anatomik ve fizyolojik ögeleri, 609-611,
 610ş. Ayrıca bkz. Koniler; Gangliyon
 hücreleri, retinanın; Basiller.
 elektrotonik iletim, 617-618
 fotokimyası, 511-615, 611ş, 612ş, 613ş.
 Ayrıca bkz. Renkli görme
 için glikoz, 949
 kanlanması, 611
 nöron işlevi, 616-621, 617ş, 618ş, 620ş

- periferik X merkezi, 619. Ayrıca bkz. Fovea. tabakaları, 609, 610ş
tarafından aydınlığa ve karanlığa uyum, 614-615, 614ş
- Retinal arter, merkezi, 611
Retinanın ayrılması, 611
Retinal izomeraz, 611f, 612
Retinal, 611-612, 611ş, 613
basillerde ve konilerde, 614
Retinitis pigmentosa, 627
Retinoid X reseptörü, 910, 911ş, 962
Retinol, 853
Retrograd amnezi, 709
Retrolental fibroplazi, 197-198, 1027
Reynolds sayısı, 161-162
Rezidüel hacim, 469, 469ş
astüma, 520
belirlenmesi, 471
Rh immüoglobulin globin, 448
Rh kan tipleri, 447-449
eritroblastozis fetalis ve 420, 447-448, 1024
RISC (RNA ile indüklenen sezisleştirici kompleks), 32-33
Riboflavin (Vitamin B2), 854
Ribonükleik asit. Bkz. RNA (ribonükleik asit).
Ribo, 30
Ribozomal RNA, 31, 32
Ribozomlar
endoplazmik retikulum ve, 14, 20, 20ş,
33-34, 34ş
insülin ve, 994
nükleoller ve, 17, 32
oluşumu, 32
üzerinde protein sentezi, 32ş, 33-35, 34ş
yapısı, 32
Riketsiya, 17-18, 18ş
Riyanodin reseptör kanalları
iskelet kasında, 88
kalp kasında, 103
RNA (ribonükleik asit), 27, 27ş
çekirdekte, 17
kodlamayan, 32-33
sentezi, 29ş, 30-31
tipleri, 31. Ayrıca bkz. Özgül tipler.
viral, 18
yapı taşları, 30
RNA kodonları, 29ş, 30, 31-32, 31t, 32ş
RNA polimeraz, 29ş, 30, 35
RNA ile indüklenen sezisleştirici kompleks
(RISC), 32-33
Rodopsin kinaz, 614
Rodopsin, 609, 611-614, 611f, 613ş
için emilim eğrisi, 614, 614ş
Romatizmal ateş, 442
neden olduğu kapak lezyonları, 266-267
RT3 (ters T3), 908f, 909, 909ş
Rubrospinal yol, 670-671, 671ş, 687, 687ş
Ruffini cisimcikleri, 572
eklem açılması ve, 580
Ruffini sonlanması, 560ş, 572
- S**
S dalgası, 121, 121ş, 132
S hücreleri, intestinal, 782
Safra asitleri. Bkz. Safra tuzları.
işlevleri, 783, 785
kolesterol, 827, 829
Safra kanalcıkları, 783-784, 837, 837ş
Safra kanalları, 783-784, 837, 837ş
obstrüksiyonu, 841-842
Safra kesesi, 783-784, 784ş, 785
boşalması, 784ş, 785
Safra taşları, 786, 786ş
pankreas kanalının tıkanması, 801
tıkanma sarılığı, 841
Safra tuzları. Bkz. Safra asitleri.
enterohepatik dolaşımı, 785
kolesterol, 839
kolik asit, 827
safradaki konsantrasyonu, 784, 784t
yağ sindirimi ve emiliminde, 785, 792
Safra, 783-786
duodenuma serbestlenmesi, 784, 784ş, 785
hormonların atılması, 886
içeriği, 784-785, 784t
işlevleri, 783, 785
kalsiyumun atılması, 840
salgılanması, 783-784, 785
depolanması ve konsantre edilmesi, 784,
784ş, 785
sekretin, 784, 784ş, 785
Sagittal sinüs, negatif basınç, 173
Sağ atrium, gerilmesi, kalp hızı artışı ve, 110
Sağ atriyum basıncı, 172
egzersiz ve, 245
kalp debisi ve, 172. Ayrıca bkz. Kalp debisi
eğrileri
kalp yetmezliğinde
dekompanse, 258
kompanse, 257
ölçümü, 174-175, 174ş
periferik venöz basınç ve, 172
venöz dönüş ve. Bkz. Venöz dönüş eğrileri.
Sağ dal demeti bloku
T dalgası ve, 142
ve sol eksen deviasyonu 136, 136ş
Sağ demet kol bloğu ve sağ eksen sapması,
136-137, 137ş
Sağ kalp yetmezliği, amfizemin yol açtığı, 518
Sağ ventrikül basınç eğrisi, 477, 478ş
Sağ ventrikül genişlemesi, ve QRS uzaması,
137-138
Sağ ventrikül hipertrofisi
elektrokardiyogram ile, 136, 136ş, 137
QRS uzaması, 137-138
mitral kapak hastalığında, 269
Sağ ventrikül
dış ısı verimi, 108
sistolik basınç, 108
Sağdan sola şant, 269
Fallot dörtlüsünde, 271, 271ş
Sağrılık, 642, 642ş
Sağlamlık, 702
Salfenjit, sonrası kısırlık, 1002
Salgı granülleri. Bkz. Salgı vezikülleri.
Salgı vezikülleri, 16, 16ş, 21
gastrointestinal bezlerin, 774
polipeptit ve protein hormonların, 882
Salgılanma bölgeleri, presinaptik zarda, 548
Sallanma hareketleri 687-688
Saman nezlesi, 443
Sarılık 841-842
transfüzyon reaksiyonlarında 448
yenidoğan 1024, 1024ş
Sarkolemma, iskelet kasının, 71, 87ş
Sarkomer(ler), iskelet kasının, 71, 72ş, 73ş, 74
eklenmesi veya çıkartılması, 82
uzunluğu, gerim ve, 77, 77ş
Sarkoplazma, 73
Sarkoplazmik retikulum
düz kasın, 97-98, 98ş
iskelet kasının, 73, 73ş
hızlı liflerde, 79
T tubülleri ve, 87ş, 88, 88ş
tarafından kalsiyum alımı, 74, 78, 88-89,
88ş
tarafından kalsiyum serbestlenmesi, 74,
88-89, 88ş
kalp kasının, 103-104, 104ş
Sarsılmış bebek sendromu, 746
Satürasyon dalışı, 539
Schlemm kanalı, 607, 607ş, 608
Schwann hücreleri, 67, 67ş
düz kas sinir uçlarında, 95
sinir-kas bağlantısında, 83
SCUBA dalışı, 539, 539ş
Sefalik faz
mide salgısının, 779, 780ş
pankreas salgısının, 782
Sefalinler
kimyasal yapısı, 826, 836ş
tromboplastin, 826
Seğirmeler, 629, 688
Sekretin, 758, 758t
duodenal müköz bezler ve 786
ince bağırsak hareketliliği ve, 769
mide boşalması ve, 768
mide salgısı ve, 780
moleküler yapısı, 780
pankreas salgıları ve, 782-783, 800
safra salgılanması ve 784, 784ş, 785
Selüloz, 790, 798
Semen, 976-977
ejekülasyonu, 979
Sement, 969, 969ş, 970
mineral değişimi, 971
Seminlar kapaklar, 106-107, 107ş, Ayrıca
bkz. Aort kapağı; Pulmoner kapak
ikinci kalp sesi ve, 107, 265-266
Seminal veziküller, 973, 973ş, 976
Seminiferöz tubüller, 973-974, 973ş, 974ş
negatif feedback kontrolü, 984
östrojen, 980
yaralanması, 977
Semisirküler kanallar, 674, 675ş, 676, 676ş,
677, 677ş
flokülonodüler loblar ve, 678, 689
Sempatik denervasyon, 737
Sempatik sinir sistemi
deriye ısı iletimi ve, 868
erkek cinsel eylemi ve, 979
glikoz varlığı ve, 812
glomerül filtrasyon hızı ve, 317-318
hipovolemik şokta, 274-275
vazomotor yetmezlik ve, 277
kütlesel boşalması, 738
liflerin segmental dağılımı, 730
metabolik hız ve, 867
neden olduğu vazokonstriksiyon, 165ş,
166, 166ş
norepinefrin ve epinefrin, 199, 204
iskelet kasında, 244
neden olduğu yağ asidi mobilizasyonu, 825
obezite ve, 225
renal işlev ve, 373-374
sodyumun geriemiimi ve, 339
tarafından gastrointestinal düzenleme,
755, 757
duodenal mukus ve, 786
glandüler salgıları ve, 774
ileoçekal sfinkter ve, 770
mide boşalması ve, 767
refleksler, 757
vazokonstriksiyon, 762
tarafından gözlerin kontrolü, 631, 632
Horner sendromu ve, 632
tarafından sıcaklık düzenlenmesi, 872-873
ter bezleri ve, 729-730, 730ş, 731, 734t 735,
870-871
titremesiz termojenez ve, 865
tükürük bezleri ve, 776
üreter peristaltizmi ve, 309
yerleşmiş etkinleşmesi, 738
Sempatik sinir sistemi. Ayrıca bkz. Otonom
sinir sistemi.
adrenal işlev ve. Bkz. Adrenal medulla.
alarm yanıtı, 738-739
anatomisi, fizyolojik, 729-730, 730ş
bronşiyoler genişleme ve, 473
enerji harcanması ve, 849
enerjiyle ilişkili boşalması, 244-245
kalp yetmezliğinde
akut safra, 255-256, 256ş, 257, 262

Sempatik sinir sistemi (*devamı*)

dekompanse, 262-263
 normale inme, 257
 sıvı tutulması ve, 260
 kan rezervuarları ve, 175
 koroner kan akımı ve, 247, 248
 mesane ve, 308, 308ş
 serebral kan akımı ve, 745
 tarafından dolaşım kontrolü ve, 201-204, 202ş
 hacim-basınç eğrileri ve, 168, 168ş
 ortalama dolaşım dolma basıncı ve, 236, 236ş
 tarafından kardiyak düzenleme, 111, 111ş, 120
 kalp debisi ve, 231, 238-239, 239ş
 miyokard enfarktüsü sonrası, 251
 taşikardi ve, 143
 vazomotor merkez ve, 203
 tarafından kalbin invazyonu, 111, 111ş, 119, 201, 202ş
 Sempatik tonus, 737
 Sempatik vazodilatör tonus, 203, 204ş
 Sempatik vazokonstriktör tonus, 203, 203ş
 Sempatik zincirler, 729, 730ş
 Sempatomimetik ilaçlar, 739-740
 şok için, 281
 Sensitizasyon, bellek ve, 706
 Sentriyoller, 12ş, 17, 38-39, 38ş
 Sentromer, 38, 38ş, 39
 Sentrozom, 38
 Sepet hücreleri, 685
 Septik şok, 280
 yaygın damar içi pıhtılaşma, 459
 Serbest enerji, 809
 Serbest radikaller
 oksijen kaynaklı, yüksek alveol PO₂'si, 536-537
 yüksek alveol PO₂'si, 536-537
 Serbest sinir uçları, 560ş, 571
 ağrı reseptörleri olarak, 583
 çıkan lif tipleri, 572
 gıdıklanma ve kaşınmanın algılanması, 572-573
 sıcaklık reseptörleri olarak, 592
 uzaysal birikme, 564, 564ş
 Serbest su klirensi, 354
 Serbest yağ asitleri. Bkz Yağ Asitleri.
 adipoz doku, 825
 kanda, 820-821, 822
 egzersizde, 825
 insülin, 943-944, 944ş
 Serebellum, 681-689
 açma ve kapama sinyalleri, 685-686, 694
 anatomik işlevsel alanları, 681-682, 682ş
 anatomik kıvrımları, 682, 682ş
 balistik hareketler, 688
 bazal gangliyonlar, 690ş
 çıkış sinyalleri, 683-684, 684ş
 derin çekirdekleri, 683-684, 684ş, 685
 entegre motor kontrolde, 694
 gama eferentleri, 659
 inhibitör hücreleri, 685, 686
 işitme yolları, 639
 işlevsel birimi, 684-685, 684ş
 klinik bozuklukları, 689
 motor hataların düzeltilmesi, 686
 motor kontrol, 681, 686-689, 687ş
 sinyal giriş yolları, 682-683, 683ş
 söndürme işlevi, 687-688, 689
 ulaşan motor korteks lifleri, 670
 vestibuler sistem, 677, 678, 678ş
 vücudun temsili, 682, 682ş
 Serebral iskemi
 arteriyel basınç cevabı, 209
 vazomotor paralizi, 279-280
 Serebroserebellum, 686, 688-689
 Serebrovasküler hastalık, demans, 728

Serotonin sistemi, beyinde, 712, 713, 713ş
 Serotonin
 bazal gangliyonlarda, 692-693, 692ş
 bellek ve, 707-708
 depresyon ve, 726-727
 endojen analjezi sistemi ve, 587
 ince bağırsak peristaltizmi ve, 769
 mast hücreleri ve bazofillerden, 431
 merkezi sinir sistemi nörotransmitteri olarak, 551
 retiküler baskılayıcı alan ve, 712
 uyku ve, 722
 Sertoli hücreleri, 974, 974ş, 975, 976
 follikül uyarıcı hormon ve, 984
 tarafından oluşturulan östrojen, 980
 tarafından salınan inhibin, 984
 Serum, 454
 Ses telleri, 474-475, 474ş
 Ses. Bkz. İşitme.
 Seyirmeler, iskelet kası, 79
 Sferositoz, kalıtsal, 420
 Sfingolipitler, kapiller zarın, 178, 178ş
 Sfingomiyelin, 67
 işlevi, 826
 kimyasal yapısı, 826, 826ş
 Sıcaklık reseptörleri, 592-593, 592ş. Ayrıca bkz. Termoreseptif duyu.
 Sıcaklık, beden, 867-877. Ayrıca bkz. Isı kaybı; Termogenez (ısı üretimi); Termoreseptörler
 anormallikleri, 875-877, 875ş, 876ş. Ayrıca bkz. Ateş.
 davranışsal kontrolü, 875
 deri sıcaklığı, 867
 ayar noktası ve, 874, 874ş
 düzenleyen yerel refleksler, 875
 düzenlenmesi ve gıda alımı, 849, 873
 hipotalamik düzenlenmesi, 715, 871-875
 arka hipotalamus, 872
 ateş ve, 875-876, 876ş
 ayar noktası, 872ş, 873-874, 874ş, 876, 876ş
 deri reseptörleri ve, 872, 874
 derin vücut reseptörleri ve, 872, 874
 düşük sıcaklıklar ve, 877
 havanın sıcaklık aralığı ve, 871, 871ş
 ön hipotalamus preoptik alanı, 871, 873
 sinirsel efektörler, 872-873, 872ş
 spinal refleksler ve, 875
 iç sıcaklık, 867
 aralığı, 867, 867ş
 ayar noktası, 872ş, 873-874, 874ş
 kalp hızı ve, 143
 kalp işlevi ve, 112
 kontrol sisteminin kazancı için, 8
 normal aralığı, 7, 7t, 867, 867ş
 ovülasyon ve, 1001, 1002ş
 rektal, 867ş
 sempatik düzenlenmesi, 738
 yenidoğanda düzenlenmesi, 873, 1025, 1025ş
 prematürite ve, 1027
 Sıçrayıcı ileti, 68, 68ş
 Sıkı bağlantılar
 beyin kapillerlerinin, 749
 mide mukozasının, 799-800
 renal tübüllerde, 324, 325ş, 327-328
 Sıkıntılı solunum sendromu, yenidoğan, 468, 519, 1022, 1026
 Sıvı dengesi
 giriş ve çıkışı, 285-286, 286t
 yenidoğanda, 1024
 Sıvı emilimi, kapillere, 181, 186. Bkz Net emilim basıncı.
 Sıvı filtrasyonu, kapillerden, 181-186, 181ş. Bkz Net filtrasyon basıncı.
 Sıvı kompartmanları, 286, 286ş. Bkz Hücre dışı sıvı; hücre içi sıvı; Potansiyel boşluklar.
 ölçümü, 287-290, 289ş, 289t

Sıvı retansiyonu, böbrekte, kalp yetmezliğinde, 256, 257, 262
 kompanse olmayan, 257-258, 263
 periferik ödem, 260-261
 yüksek debi, 264
 Sıvı tedavisi, ölçümleri, 292-294, 293ş, 293t, 294t
 Sibutramin, kilo kaybı için, 851
 Sigara içme
 ateroskleroz ve, 829
 egzersizde pulmoner ventilasyon ve, 1037-1038
 peptik ülser ve, 801
 Sıklık adenosin monofosfat (cAMP). Bkz Adenil siklaz.
 ACTH, 932
 adrenerjik veya kolinerjik reseptörler, 733
 aldosteron, 927
 antidiüretik hormon, 905
 bellek, 797-708
 büyüme hormonu, 902
 düz kasta, 97
 fosforilaz aktivasyonu, 36, 812
 glukagon, 948
 gonadotropik hormonlar, 983, 988-989
 hormon aktivitesi, 889-890, 889b, 890ş
 hormon salgılanması, 882
 ikincil haberci olarak, 888
 klorür kanalları, 796
 olfaktör siliyumda, 649, 649ş
 paratiroid hormon, 964-965
 postsinaptik nöronda, 549, 549ş
 tiroid hormonu, 914
 Sıklık guanozin monofosfat (cGMP)
 düz kasta 97
 fosfodiesteraz-5 inhibitörleri, 196, 986
 fotoreseptör sodyum kanalları, 612-613, 612ş, 613-614, 613ş
 nitrik oksit, 195, 196
 penil ereksiyon, 978-979
 postsinaptik nöronda, 549, 549ş
 Siklosporin, immün baskılama için, transplantasyonda, 449
 Silencing RNA (siRNA), 33
 Silikonize taşıyıcılar, 460
 Silya, 25-25. Bkz Stereosilya.
 fallop tüplerinin, 993-994, 1003, 1004
 solunum epitelinin, 473
 vestibuler tüy hücrelerinin, 675, 675ş, 676
 Silyer cisim, oluşan humor aköz, 606, 606ş
 Silyer gangliyon, 631, 631ş
 Silyer kas
 invazyonu, 631
 kontrolü, 601, 631-632, 734t, 733
 Sinapslar, 543, 544ş, 546-547. Ayrıca bkz. Dendritler; Nörotransmitterler; Polisynaptik nöron; Postsynaptik potansiyeller; Presynaptik uçlar.
 asit-baz anormallikleri ve, 557
 bellek ve, 706, 707, 707ş
 uzun erimli, 708
 bilgi işleme rolü, 545
 fizyolojik anatomisi, 547-550, 547ş
 hipoksi ve, 557
 nın fasilitasyonu, 545
 tek yönlü iletim, 546, 547
 tipleri, 546-547
 üzerine ilaç etkileri, 557
 yorgunluğu 557
 nın kararlılaştırıcı etkisi, 569-570, 569ş
 yansımali döngüde, 567-568
 Sinaptik aralık, 547, 547ş, 550
 sinir kas bağlantısının, 83
 Sinaptik boşluk, 83
 Sinaptik cisim, çomak veya koninin, 609, 610ş

Sinaptik gecikme, 557
 Sinaptik oluk, 83, 84ş
 Sinaptik sonradan boşalma, 567
 Sinaptik veziküller, sinir kas bağlantısının, 83, 84ş, 86
 Sindirim enzimleri, 773
 gastrik. Bkz Pepsin.
 intestinal, 787, 790
 pankreatik, 780-781
 düzenlenmesi, 782-783, 783ş
 karbonhidratlar, 781, 790
 kaybı, 801
 kolesistokin, 783
 optimum pH, 783
 proteinler, 781, 791, 791ş
 salgılanmasın fazları, 782
 yağlar, 781, 792-793, 792ş
 tükürükte, 774, 775, 790
 Sindirim kanalı. Bkz Gastrointestinal kanal.
 Sindirim vezikülü, 19, 19ş, 426
 Sindirim, 789-793
 karbonhidratların, 789-790, 790ş
 pankreas enzimleri, 781, 790
 proteinlerin, 789, 790-791, 791ş
 enterogastrik refleksler, 767, 768
 pankreas enzimleri, 781, 791
 yağların, 789, 791-793, 791ş
 Sinir demetleri
 içinde miyelinli lifler 67, 67ş
 ileti hızı 68
 sıçrayıcı akım ve 68, 68ş
 içinde miyelinsiz lifler 67, 67ş
 Sinir lifleri, fizyolojik sınıflamaları, 563-564, 563ş
 Sinir sistemi . Ayrıca bkz Merkezi sinir sistemi, Enterik sinir sistemi, Sinapslar bilgisayarla karşılaştırılması, 546, 546ş
 bütünleştirici işlevi 544-545
 düzenleyici işlevi 5
 genel düzenlenmesi 543-545, 544ş
 Sinir sisteminin kortikal düzeyi, 545-546
 Sinir sisteminin subkortikal düzeyi, 545
 Sinir uyarıları 64-65, Ayrıca aksiyon potansiyeline de bkz
 Sinir-Kas kavşağı
 düz kasın 94-95, 94ş
 iskelet kasının 83
 asetilkolin sentezi 83, 86
 asetilkolinin etkisi 73, 83-86, 84ş
 etkili ilaçlar 85, 86
 miyastenya gravis ve 86-87
 yapısı 83-84ş
 yorgunluğu 85-86
 Sinoatrial blok, 144, 144ş
 Sinoatrial düğüm. Bkz. Sinüs düğümü.
 Sinoviyal boşluklar, da negatif basınç, 183
 Sinsisyum
 gastrointestinal düz kasın, 753
 kalp kasının, 101-102, 102ş
 üniter düz kasın, 91
 Sinüs aritmisi, 144, 144ş
 Sinüs bradikardisi, 143-144, 143ş
 Sinüs düğümü, 115-116, 116ş
 aksiyon potansiyelleri, 115-116, 116ş
 atriyal gerilme ve, 229-230
 parasempatik uyarı ve, 119, 120
 sempatik uyarı ve, 120
 uyarıcı odağı olarak, 118-119
 Sinüs taşikardisi, 143, 143ş
 Sinüsler, nazal, ilişkili baş ağrısı, 591-592, 591ş
 Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (STAT), 888
 siRNA (Silencing RNA), (Susturucu RNA) 33
 Siroz, 838
 ödemi, 298, 377-378, 833
 Sistemik dolaşım, 157. Ayrıca bkz. Dolaşım. farklı kısımlarında basınçlar, 158, 159ş
 kan hacmi dağılımı, 157, 158ş

Sistinüri, esansiyel, 408
 Sistit, 403-404
 Sistol sonu hacim, 106, 108, 109ş
 Sistol, 105, 105ş
 sırasında ventriküllerin boşalması, 105ş, 106
 süresi, kalp hızı ve, 105
 Sistolik basınç eğrisi, 108, 108ş
 Sistolide gerilme, 250, 250ş, 251
 Sistolik kan basıncı, 158, 168
 ölçümü, 170-171, 170ş
 yaşla ilişkili artış, 171, 171ş
 Sistometrogram, 309, 309ş
 Sitokrom oksidaz, 814
 siyanür zehirlenmesi, 521
 Sitokromlar, elektron taşıma zincirinde, 814
 ateş, 875, 876
 enzim bağlantılı reseptörler, 888
 Sitotoksik T hücreleri, 440, 441, 441ş
 Sitozin, 27, 28, 28ş, 30, 31t
 Sitozol, 14
 Sitrat
 antikoagulan olarak, 456, 460
 fosfofruktokinaz inhibisyonu, 200
 Sitrik asit, seminal vaziküllerde, 976
 Sitrik asit döngüsü, 22, 813-814, 813ş, 815
 amino asit parçalanma ürünleri, 835
 asetoasetik asit, 823
 yağ asiti oksidasyonu, 822-823
 yağ asiti sentezi, 835
 Siyanoz, 521-522
 Siyanür zehirlenmesi, 521
 Skala media, 634-635, 634ş, 635ş, 637
 Skala timpani, 634-635, 634ş, 635ş, 636, 637
 Skala vestibuli, 634-635, 634ş, 635ş, 636, 637
 Skorbüt, 855
 Skotomlar, 627
 Skotopsin, 611-612, 611ş
 Sodyum aralığı, 289
 Sodyum bikarbonat. Ayrıca bkz. Bikarbonat asidoz için, 393
 neden olduğu metabolik alkaloz, 393
 Sodyum dağılım alanı, 289
 Sodyum glukonat, asidoz için, 393
 Sodyum iyon kanalları, 47, 48, 48ş. Ayrıca bkz. Kalsiyum-sodyum kanalları.
 asetilkolin ile açılıp kapanan, 73-74, 84, 84ş, 85, 85ş
 düz kasın, 97
 epitelyal, aldosteron ve, 926-927, 926ş
 fotoreseptörlerin, 612-613, 612f, 613-614, 613ş
 olfaktör silyumda, 649, 649ş
 postsinaptik nöronal zarın, 548, 549
 voltajla açılıp kapanan, kas lifinin, 73-74
 voltajla açılıp kapanan, nöron zarının, 48, 49ş, 60-63, 61ş, 62ş, 64
 impuls yayılımı ve, 64-65
 kalsiyum iyon yoğunluğu ve, 64
 lokal anestezikler ve, 69
 refrakter dönem ve, 69
 Sodyum kanal blokerleri, 332, 333ş, 398t, 399
 Sodyum klorür. Ayrıca bkz. Klorür; Tuz alımı; Sodyum böbrekte taşınması
 distal tübülde, 331-332, 332ş
 idrar yoğunluğu ve, 348-349, 348t, 353
 böbrekte tutulması, anjiyotensin II ve, 221-222, 222ş
 ishalde kaybı, 796
 mineralokortikoid eksikliği ve, 924
 tübüloglomerül geribildirim ve, 319-320, 320ş, 321
 yerine konması, atletlerde, 1040
 Sodyum laktat, asidoz için, 393
 Sodyum yüklemeli böbrek işlev eğrileri, 226, 226ş

Sodyum. Ayrıca bkz. Hipernatremi; Hiponatremi; Tuz alımı; Sodyum klorür. alımına böbreğin uyumu, 303, 304ş
 bağırsakta salgılanması, 787
 bağırsaktan emilimi, 794-795, 795ş, 797
 kalın bağırsakta, 795, 797
 beyin omurilik sıvısında, 747
 böbrekten atılması. Ayrıca bkz. Basınç natriürezisi.
 alım dengesi ve, 370
 anjiyotensin II ve, 374-375, 374ş
 diüretikler ve, 397, 398ş
 düzenlenmesi, 370-371
 böbrekten geri emilimi, 324, 325, 325ş
 aldosteron ve, 328, 337-338, 375
 ana hücreler tarafından, 332
 anjiyotensin II ve, 338-339, 338ş
 arteriyel basınç ve, 337
 asgari taşınma ile, 328
 atriyal natriüretik peptid ve, 339
 diüretikler ve, 397
 gebelikte, 1009, 1011
 gradyan-zaman taşınma ile, 327-328
 hidrojen iyonları ve, 326, 331, 331ş, 390
 idrar yoğunluğu ve, 353
 klorür iyonları ve, 328, 328ş
 oksijen tüketimi ve, 316, 317ş
 östrojen ve, 994
 sempatik etkinleşme ve, 339
 su geri emilimi ve, 328
 diyetle alımı
 arteriyel basınç ve, 376
 bütüncül yanıtlar, 376
 için tavsiyeler, 367
 potasyum alımı ve, 367
 hücre dışı sıvı hacmi ve, 370-371, 375, 376
 hücre dışı sıvı, düzenlenmesi, 345, 355
 anjiyotensin II ve aldosteron, 359-360, 359ş, 927, 928
 ozmoreseptör-ADH sistemi tarafından, 345, 355-357, 358-359, 360
 susamayla, 357-360, 358t, 359ş
 tuz iştahı ve, 360
 iyonların tuzlu tadı, 645
 kapiller porlardan difüzyon, 179, 180t
 kemikte, 957-958
 nöron soma zarı ve, 552, 552ş
 plazma yoğunluğu
 aldosteron ve, 925
 azalmış GFR ile, 404, 405, 405ş
 postsinaptik potansiyeller ve, 553, 553ş
 ter bezi salgılarında, 870-871
 tükürükte, 774ş, 775, 776
 Sodyuma karşı taşınma, 55, 55ş
 Sodyum-hidrojen zıt-taşıma, böbrekte, 386-387, 386ş
 Sodyum-iodür birlikte taşıyıcı, 908, 908ş
 Sodyum-kalsiyum değiştirici, kalp kasında, 104, 104ş
 dijital etkinliği ve, 258
 Sodyum-kalsiyum zıt-taşıyıcı, böbrekte, 368-369, 368ş
 Sodyum-klorür birlikte taşıma, tiazid diüretikleri ve, 398
 Sodyum-klorür-potasyum birlikte taşıma, kıvrım diüretikleri ve, 397-398
 Sodyumla birlikte taşınması, 54-55, 55ş
 amino asitler ve peptitlerin, 54-55, 794-795, 795ş, 797
 glikozun, 325-326, 326ş, 794-795, 795ş, 796, 811
 Sodyum-potasyum ATPaz pompası, 53-54, 53ş
 bağırsaktan emilimi ve, 794-795
 böbrekten geri emilim ve, 324, 325, 325ş, 327-328
 bikarbonatın, 386-387, 386ş
 distal tübülde, 331-332, 332ş, 333ş
 Henle kıvrımında, 331, 331ş
 toplayıcı tübülde, 332, 333ş, 337

Sodyum-potasyum ATPaz pompası (*devamı*)
 gastrik asit salgılanması ve, 777, 778ş
 iodür tutulması ve, 908, 908ş
 istirahat zar potansiyeli ve, 59, 59ş, 60, 60ş
 iyon farklarının yeniden oluşturulmasında, 65
 kalp kasında, 104, 104ş
 dijital etkinliği ve, 258
 potasyum salgılanması ve, 362, 363-364, 363ş, 367
 sentezi, 926-927, 926ş
 tiroid hormonları ve, 912
 Soğuğa hassas nöronlar, 871
 Soğuk reseptörleri, 592-593, 592ş. Bkz. Termoreseptif duyarlar.
 Sol atriyum basıncı 478, 478ş
 pulmoner ödem ve 482-483, 482ş
 sol kalp yetmezliğinde 481
 Sol ventrikül
 hacim-basınç eğrisi 108-109, 108ş, 109ş
 ile yapılan iş 107-109, 108ş, 109ş
 Sol ventrikül dilatasyonu, QRS uzaması ve 137-138
 Sol ventrikül hipertrofisi. Ayrıca bkz Kalp Hipertrofisi, Ventrikül hipertrofisi
 aort kapağı lezyonu ve 268
 elektrokardiyogramı 135-136, 135ş, 137
 QRS uzaması 137-138
 Soldan sağa şant 269, Ayrıca bkz . Açık duktus arteriyozus.
 Soluma
 işi, 468
 kalp debisi eğrisi, 234, 234ş
 Solumak 871
 Solunum alkalozu. Bkz. Alkaloz, solunumsal.
 Solunum asidozu. Bkz. Asidoz, solunumsal.
 Solunum birimi, 498, 498ş
 Solunum bozuklukları
 özgül fizyopatolojiler, 517-520
 amfizem, 517-518, 518ş
 astım, 520
 ateletazi, 519, 519ş
 pnömoni, 518-519, 518ş, 519ş
 tüberküloz, 520
 Solunum bozuklukları, 515
 araştırma yöntemleri, 515
 akciğer fonksiyon araştırmaları, 469-471, 469ş
 maksimum ekspirasyon akımı, 516-517, 516ş
 kan gazları ve pH, 515-516
 zorlu ekspirasyon hacmi, 517, 517ş
 zorlu ekspirasyon vital kapasitesi, 517, 517ş
 hipoksi, 520
 kısıtlayıcı, 516, 516ş
 Solunum bronşiyolu, 472-473, 489, 489ş
 Solunum dalgaları, 210
 Solunum değişme oranı, 501, 844-845
 Solunum hızı, dakika solunum hacmi ve, 471
 Solunum kasları, 465, 466ş
 Solunum kontrolü, 505-513
 anestezi ve, 512
 beyin ödemi ve, 512
 egzersiz sırasında, 510-511, 510ş, 511ş
 irite edici reseptörler, 512
 istemli, 520
 J reseptörler, 512
 merkezi uyku apnesinde, 513
 periferik kemoreseptörler, 507, 508-520, 508ş, 509ş, 510ş
 periyodik solunumda, 512-513, 512ş
 solunum merkezi. Bkz. Solunum merkezi.
 Solunum merkezi, 505-507, 506ş
 beyin ödemi ve, 512
 Cheyne-Stockes solunumu ve, 512
 doğrudan kimyasal kontrolü, 507-508, 507ş, 508ş

egzersizle ilişkili uyarılması, 510, 511
 kemoreseptör iletişi, 507, 508, 508ş, 509
 soluk soluğa kalma ve, 871
 uyku apnesi ve, 513
 yüksek irtifa ve, 529
 Solunum katsayısı, 844-845
 Solunum sistemi, farkedilmeyen su kaybı, 285, 286t
 Solunum zarı, 489-490, 490ş
 difüzyon kapasitesi, 491-492
 yüksek irtifada, 529
 gazların difüzyonu, 485, 486, 487, 489-492, 492ş
 bozulmuş, hipoksiye neden olan, 520, 521, 521ş, 522
 Solunum zarından difüzyon, 485, 486, 487, 4889-492, 492ş. Bkz Karbondioksit, difüzyonu; Oksijen, difüzyonu.
 Solunum. Ayrıca bkz. Soluma.
 atletlerde, 1035ş, 1036-1038, 1037ş, 1037t
 yürütülen işlevler, 465
 düzenlenmesi. Bkz. Solunumun kontrolü
 gebelikte, 1010
 tiroid hormonları ve, 913
 yapay, 522-523, 522ş
 yenidoğanlarda, 1021-1022, 1021ş, 1024, 1026
 Solunum yolları, 472-475, 472ş
 ve nemlenme, 487, 487t
 Somatik duysal asosiyasyon alanları, 577
 Somatik duysal korteks, 574-577, 575ş, 576ş
 bazal ganglionlar ve, 691, 691ş
 ile serebelum iletişimi, 682, 686, 688
 kortikospinal yol ve, 669
 motor korteks ve, 667, 668
 termal sinyaller, 593
 Somatik duyarlar, Ayrıca bkz. Duysal yollar.
 sınıflaması, 571
 tanımı, 571
 Somatomedin C, 900-901
 Somatomedinler, 900-901
 Somatostatin, 898, 898t, 901-902, 949
 mide salgısı ve, 780
 pankreastan salgılanması, 939
 Somatotropin. Bkz. Büyüme hormonu (GH; somatotropin)
 Somatotroplar, 896, 896t, 897
 Son evre böbrek hastalığı (ESRD), 401-402, 402ş, 402t. Bkz Böbrek yetmezliği, kronik.
 diyaliz, 409-410, 409ş, 410t
 hipertansiyon, 219
 transplantasyon, 409
 Son plak potansiyeli, 84, 85-86, 85ş
 Sözcük körlüğü, 701, 703
 Sözcük sağırılığı, 703
 Spastisite, yol açan inme, 673
 Sperm sayısı, 978
 Spermatidler, 974, 974ş, 975
 Spermatogenez, 973-976, 974ş
 anormal, 977-978
 östrojen, 980
 follikül uyarıcı hormon ve, 975, 983, 983ş, 984
 sıcaklık ve, 977, 978
 Spermatogonya, 973-976, 974
 Spermatositler, 974, 974ş
 Spermatozoa, 974, 974ş, 975, 975ş. Ayrıca bkz. Dölleme.
 anormal, 978, 978ş
 depolanması, testislerde, 975-976
 Fallop tüpünde, 1000-1003
 kapasitasyonu, 976-977
 olgun, fizyolojisi, 976
 olgunlaşması, 975, 976
 semende, 976-977
 Spinal anestezi. Bkz. Anestezi, spinal.
 Spinal şok, 665
 Spino-olivar yol, 683

Spinoretiküler yol, 683
 Spinoserebellar yollar, 683, 683f, 687, 687f
 lezyonlar, 683, 683ş, 689
 Spinoserebellum, 686, 687-688, 687ş
 Spinotalamik yollar, 573ş, 575ş, 580, 581
 Spirometri, 469, 469ş, 470-471
 zorlu vital kapasite, 517, 517ş
 Spironolakton, 332, 333ş, 399
 Splanknik dolaşım, 759-760, 760ş
 vazokonstriksiyon, egzersiz veya şokta, 762
 Spor fizyolojisi, 1031-1041. Ayrıca bkz. Egzersiz
 beden sıvıları ve tuz, 1040
 dişi ve erkek atletler, 1031
 ilaçlar, 1040
 kardiyovasküler sistem, 1038-1039, 1038ş, 1038t, 1039ş, 1039t
 kaslar, 1031-1036
 dayanıklılığı, 1032, 1032t, 1033
 gücü, 1032, 1032t, 1033
 kullanılan besinler, 1035, 1035ş
 kuvveti, 1031-1032
 metabolik sistemler, 1032, 1033ş, 1033t, 1034b
 üzerine idman etkisi, 1035-1036, 1035ş
 özgül sporlar için enerji, 1033-1034b
 soluma, 1035ş, 1036-1038, 1037ş, 1037t
 vücut ısısı, 1039-1040
 Staflokok enfeksiyonu, inflamatuvar yanıt, 428
 Stapedius kası, 634
 Starling dengesi, kapiller alışveriş için, 185-186, 185t
 Starling güçleri, 181
 STAT (sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü) proteinleri, 888
 Statik konum duyusu, 571, 580
 Statinler, 829
 Statokoni, 675-676, 675ş
 Stearik asit, 819
 oksidasyonundan ATP, 823
 Steatohepatit, alkolik olmayan (NASH), 838
 Steatore
 kalsiyum ve vitamin D eksikliği, 969
 şupruda, 802
 Stellat hücreler
 serebellumun, 685
 serebral korteksin. Bkz. Granüler hücreler.
 Stent, koroner arter, 253
 Stereopsis, 605, 605ş, 625, 630
 Stereosili
 kohleanın, 637-638
 vestibüler aygıtın, 675-676, 675ş
 Sterilite. Bkz. Kısırlık.
 Steroid hormonlar, 882. Ayrıca bkz. Adrenokortikal hormonlar; Androjenler; Over hormonları
 etki mekanizması, 891
 genom dışı etkileri, 927
 için kullanılan kolesterol, 827, 882
 için reseptörler, 891
 yapısı, 885ş
 Sterkobilin, 840-841, 841ş, 842
 Stokes-Adams sendromu, 119, 145
 Streptokinaz, 259
 Streptokok enfeksiyonu
 enflamatuvar yanıt, 428
 ikincil glomerülonefrit, 400
 Streptokokkus mutans, 971
 Stres yanıtı, sempatik sinir sisteminin, 738-739
 Stres
 ACTH salgılanması ve, 932-933
 arteriyel basınç artışı, 205
 kortizol ve, 929, 930, 930ş, 932-933
 yağ kullanımı, 825
 Stria vaskülaris, 637

- Striat korteks, 624
Striknin, 557
Su
 alımı, günlük, 285, 286t
 bağırsaktan emilimi
 ince bağırsakta, 794, 795
 kolonda, 797-798
 bağırsaktan salgılanması, 786-787
 böbreklerden geriemiilimi, 324, 328, 328ş
 anjiyotensin II ve, 338-339, 338ş
 antidiüretik hormon ve, 339, 339ş, 345, 716
 atriyal natriüretik peptit ve, 339
 gebelikte, 1011
 Henle kıvrımında, 330-331, 330ş
 inülin konsantrasyonu ve, 334, 334
 östrojen ve, 994
 böbrekten atılması, hipotalamus ve, 716
 buhar basıncı, 486, 487
 alveollerde, 527
 irtifa ve, 527
 feçeste, 798
 gastrointestinal salgılarda, 774-775
 hücre zarından difüzyon, 46, 47, 51-52, 51ş, 290
 hücrede, 11
 kapiller porlardan difüzyon, 179-180, 180t
 kaybı, günlük, 285-285, 286t
 pankreas salgılarında, 781, 782, 783ş
 toplam vücut
 düzenlenmesi, 345
 ölçümü, 289
Subaraknoid aralık, 747, 747ş
Subendokardiyal enfarktüs, 249-250
Subkutanöz dokular, makrofajlar, 426
Subliminal bölge, 565-566
Sublingual bezler, 775
Submandibuler bezler, 774ş, 775
Submukozal pleksus, 755, 756, 756ş
 ince bağırsağın, 769
 parasempatik sinirler, 757
Subnöröl yarıklar, 83, 84ş
Substansiya nigra, 690, 690ş, 691, 691ş
 dopamin sistemi ve, 713, 713ş
 Huntington hastalığı ve, 694
 nörotransmitterler, 692-693, 692f
 Parkinson hastalığı ve, 691, 693-694
Subtalamus, 690, 690ş, 691, 691ş
 lezyonlar, 691, 693-694
Sukraz, 787, 790
Sukroz, 789-790
Sulfonilüre grubu ilaçlar, 946
Superiyör kollikulus
 görsel karışıklığa dönüş ve, 630
 görsel lifleri, 623
 istemsiz görsel odaklanma ve, 629
Superiyör olivar çekirdekler, 639, 639ş, 641-642
Superiyör salivator çekirdek, 648
Suplementer (tamamlayıcı) motor alan, 668, 668ş, 669, 698, 699ş
 bazal gangliyonlar ve, 690ş, 691-692, 691ş
Suprakiazmatik çekirdek, görsel lifleri, 623
Supraoptik çekirdek, hipofizer hormonlar ve, 897, 904, 904ş, 905, 906
Supraventriküler taşikardiler, 148
Susama merkezi, 358, 716
Susama
 hipotalamus kontrolü, 716
 hücre dışı sıvı ozmolaritesi ve, 357-360, 358ş, 359ş
Süperoksit dismutazlar, 536-537
Süperoksit
 nötrofil ve makrofajların, 426
 yüksek alveol PO₂'si ve, 536-537
Sürfaktan, 468, 490
 yenidoğan solunumsal sıkıntısı ve, 468, 519, 1022
Süt
 bileşimi 1016, 1016t
 fışkırması 906, 1015-1016
Ş
Şant akışı, 496
Şant
 doğumsal, 269. Ayrıca bkz. Patent duktus arteriyozus
 fizyolojik, 493, 494
 oksijen tedavisi ve, 521
Şaşılık, 630-631, 630ş
Şef hücreleri,
 gastrik. Bkz. Peptik (şef) hücreler.
 paratiroid, 963, 963ş
Şilomikronlar
 ilgili yollar, 820ş
 kandan uzaklaştırılması, 819-820
 oluşumu, 797, 819
 taşınması, 819
Şistozomiyazis, 430
Şişmanlık 850-851
 genetik etkenler ve 851
 kemiricilerde 826, 847
 leptin ve 849, 851
 melanokortin sistemi ve 846-847, 851
 hipertansiyon ve 225-226
 koroner arter hastalığı ve 829
 kortizol fazlalığından kaynaklanan 829
 sol eksen deviasyonu ve 135
 son dönem böbrek hastalığı ile ilişkili 402
 tedavisi 851
 tip II diyabet ve 951-952
 ve sempatik aktivasyon 865
 ve yağ depolanması 825-826
Şizofreni, 727
Şok akciğeri sendromu, 277-278
Şok. Bkz. Anafilaktik şok; Kardiyojenik şok;
 Dolaşımşal Şok; Hipovolemik Şok,
 Septik Şok
Şupru, 801-802, 854
 anemi, 420, 802
T
T dalgası, 121, 121f, 122-123
 anormallikler, 141-142, 142ş
 atriyal, 122, 133-134, 133ş
 kalp döngüsü ve, 105, 105ş
 monofazik aksiyon potansiyeli ve, 122, 122ş
 normal voltajı, 123
 vektöryel değerlendirmesi, 133, 133ş
T lenfositler, 433, 434. Ayrıca bkz.
 Lenfositler.
 alerji ilişkili gecikmiş reaksiyon, 443
 bellek hücreleri, 440
 etkinleşmesi, 439-440, 440ş
 ön işlenmesi, 434-435, 435f, 442
 özgüllüğü, 435-436
 tipleri, 440-442, 441f. Ayrıca bkz. Özgül tipler.
 transfüzyonu, 442
T tübülleri. Bkz. Transvers (T) tübülleri.
T3. Bkz. Triiodotironin (T3).
T4. Bkz. Tiroksin (T4).
Tabes dorsalis, 310
Tabetik mesane, 310
Taktıl duyular, 571-573
 ağrı baskılanmasıyla ilişkili, 587-588
Taktıl reseptörler, 560b, 560ş, 571-572, 572ş
 durum duyuları ve, 580
 fleksör refleksi ve, 662
 motor kortekse geribildirim, 672,
 sinir lifleri, 564, 572
Taktıl uyular, tükürük salgısı ve, 776
Talamokortikal sistem, 697-698
 alfa dalgaları ve, 724
 petit mal epilepsi ve, 726
Talamus. Ayrıca bkz. Talamus ventrobazal kompleksi.
 ağrı algısı ve, 586
 ağrı yolları, 585-586, 585ş
 cerrahi olarak kesilmesi, 586
 alfa dalgaları ve, 724
 bazal gangliyonlar ve, 690ş, 691-692, 691ş
 Parkinson hastalığında, 693-694
 bellek ve, 709
 görsel yollar, 623-624, 623ş
 motor korteks girdisi, 670, 687, 687ş
 olfaktör sinyaller ve, 651
 retiküler uyarıcı sinyaller ve, 711, 712f
 serebellum girdisi, 684
 serebral korteks ve, 697-698, 698ş, 712
 somatik duysal bağlantı alanları ve, 577
 somatik duysal rolü, 581
 somatik duysal yolları
 anterolateral, 573, 581, 581f
 arka kolon-medyal lemniskal, 573, 574, 574ş, 576
 eklem rotasyonu ve, 580, 580ş
 termal sinyaller, 593
 tat sinyalleri ve, 647-648, 648ş
 uyku ve, 722
Talamusun ventral posteriyör mediyal çekirdeği, 647-648, 648ş
Talamusun ventrobazal kompleksi, 574, 574ş, 575ş
 anterolateral yol ve, 581, 581ş
 bağlı rotasyon ve, 580ş
 motor kortekse sinyaller, 670
 sonlanan ağrı lifleri, 585
 sonlanan termal sinyaller, 593
Tam atriyoventriküler blok, 145, 145ş
Tam protein, 835
Tampon sinirler, baroreseptörlerden, 207
Tampon sistemler, 380-381
 amonyak, 388-389, 389ş
 bikarbonat, 381-383, 382ş
 fosfat, 383, 388, 388ş
 gastrointestinal müküs, 775
 izohidrik prensibi, 383-384
 proteinler, 383-384
 hemoglobin, 383, 413
 solunumsal, 385
Tamponad, kalp, kalp debisi eğrisi ve, 234, 234ş
Tank respiratör, 522ş, 523
Taşıma maksimumu, böbrek tübüllerinde, 326-327, 327ş, 327t
Taşıma proteinleri, 45, 46ş. Ayrıca bkz.
 Taşıyıcı proteinler; Protein kanalları.
Taşıma vezikülleri, 20-21, 20ş
Taşınma. Bkz. Aktif taşınma; Difüzyon;
 Zardan taşınma.
Taşıyıcı aracılı difüzyon. Bkz. Kolaylaştırılmış difüzyon.
Taşıyıcı proteinler, 14, 45, 46
 aktif taşıma, 46, 46ş, 52-53
 kolaylaştırılmış difüzyon, 46, 46ş, 49-5*, 49ş
Taşikardi(ler)
 paroksizmal, 148-149
 atriyal, 148, 148ş
 ventrikül kaynaklı, 148-149, 149ş
 sinüs, 143, 143ş
 tam olmayan intraventriküler blok,
 neden olduğu, 145-146
Tat hücreleri, 646, 647, 647ş
Tat körlüğü, 646
Tat poru, 646, 647ş
Tat tüyleri, 646
Tat, 645-648
 birincil duyuları, 645-648
 için eşikler, 646, 646t
 merkezi sinir sistemine sinyal iletimi, 647-648, 648ş
 tat deneyimini etkileyen etmenler, 645

Tat (*devamı*)
 tat tomurcukları ve, 646-647, 647ş
 tercihi, 648
 tükürük salgısı ve, 648, 776
 uymu, 648
 TATA kutusu, 35, 35ş
 Tatlı tat, 645, 646, 646ş, 647
 Tek kutuplu bacak derivasyonları,
 güçlendirilmiş, 126-127, 127ş
 eksenleri, 130, 130ş
 potansiyellerin vektöriyel analizi, 131
 Tek hücreleri, 989, 989ş, 990
 androjen sentezi, 992, 993ş
 korpus luteumun, 990-991
 Tektoriyal zar, 636ş, 637, 637ş
 Tektospinal yollar, 670, 672ş
 Telofaz, 38ş, 39
 Temporal görme alanı, 627
 Temporal birikme
 duysal liflerde, 564, 565
 nöronlarda, 555
 Tenya lifleri, kas lifleri ve 71,
 Tendon refleksi, 661
 Tendon reseptörleri. Bkz. Golgi tendon
 organları.
 Tenya koli, 770
 Tensor timpani kası, 633, 634
 Teobromin, 557
 Teofilin, 557
 Ter bezleri, 870, 870ş
 aldosteron ve, 926
 otonom kontrolü, 729-730, 730ş, 731, 734t,
 735, 870-871
 Ter
 bileşimi, 870-871
 su kaybı, 285, 286t
 Teratom, 985
 Terleme, 870-871. Ayrıca bkz. Buharlaşıma
 ile ısı kaybı.
 deri reseptörleri ve, 872
 hipotalamus tarafından kontrolü, 870, 872,
 872ş
 ayar noktası ve 874, 874ş
 sıcaklığa uyum ve, 871, 877
 yerel, 875
 Termal ağrı uyarıları, 583, 584, 584ş
 Termod, 871
 Termogenez (ısı üretimi). 867, 873
 düşük sıcaklıklarda, 877
 egzersiz sırasında, 1039-1040
 hipotalamik baskılanması, 872, 872ş
 titremesiz, 873
 Termogenin, 873
 Termoreseptif duyular, 571
 anterolateral sistem ve, 573
 yerleşimi, 577
 Termoreseptörler, 559, 560b, 592-593, 592ş
 iletim yolları, 593
 sinir lifleri, 564
 Ters enterogastrik refleksi, 780
 Ters T3 (RT3), 908ş, 909, 909ş
 Ters transkriptaz, 41
 Testiküler tümörler, Leydig hücreleri, 985
 Testis belirleyici faktör, 981
 Testis(ler)
 anatomisi, 973, 973ş
 sperm depolanması, 975-976
 fetal, insan koryonik gonadotropini ve, 984,
 1008
 sıcaklığı, 977, 978
 inmesi, 981
 tarafından kullanılan kolesterol, 827
 Testosteron
 dokularda protein birikimi ve, 835-836,
 982-983, 1031
 etki mekanizması, 982-983
 fetal gelişimde, 980, 981, 981ş, 984, 1008

genomik olmayan etkileri, 983
 işlevleri, 980-982
 kimyasal yapısı, 980ş
 luteinize edici hormon ve, 983, 984
 metabolik hız ve, 864
 metabolizması, 980
 overde sentezi, 991, 992, 992ş
 plazma düzeyi, yaşam boyu, 980, 981ş
 salgılanması, 979-980, 980ş
 spermatogenez ve, 975
 yıkılması ve atılması, 980
 Teta dalgaları, 723ş, 724-725, 725ş
 Tetani, hipokalsemik, 64, 367, 956, 956ş
 hipoparatiroidide, 967
 prematür bebekte, 1027
 raşitizmde, 968-969
 Tetanizasyon, 80, 80ş
 Tetraetilamonyum iyonu, 63
 Tetrakain, 69
 Tetradotoksin, 63
 Tıkayıcı sarılık 841-842
 Tırmancı lifler, 684, 684ş, 685, 686
 Tiamin. Bkz. Vitamin B1 (Tiamin)
 Tiazid diüretikleri, 332, 332ş, 398, 398t
 Tidal hacim, 469, 469ş
 dakika solunum hacmi ve, 471
 Timin, 27, 28, 28ş, 31t
 Timpanik zar, 633-634, 633ş
 hasarı, 642
 Timus, T lenfosit işlenmesi, 434-435, 435ş,
 442
 Tioglobulin, 882, 907, 908-909, 908ş
 depolanması, 909
 hipotiroidizm ve, 917
 hormonların ayrılması, 909, 914
 organifikasyonu, 908-909
 Tiroid adenomu, 916
 Tiroid bezi
 anatomisi, 907, 907ş
 baskılayıcıları, 915
 hastalıkları, 916-918, 916ş, 918ş
 histolojisi, 907, 907ş
 kalsitonin salgılanması, 966
 kan akımı, 907
 Tiroid hormonları, 907-909. Ayrıca bkz. Ters
 T3 (RT3); Tirosin (T4); Triiodotironin
 (T3).
 etki mekanizması, 891
 günlük salgılanma hızı, 909
 işlevleri, 910-914
 bazal metabolizma hızı ve, 907, 911, 912,
 913ş
 büyüme ve, 912
 cinsel işlev ve, 914
 diğer endokrin bezler ve, 913-914
 gastrointestinal hareketlilik ve, 913
 gen transkripsiyonu ve, 919, 911ş
 genomik olmayan etkiler, 910
 kan kolesterolü ve, 827
 karaciğer yağları ve, 912
 karbonhidrat metabolizması ve, 912
 kardiyovasküler sistem ve, 913
 kaslar ve, 913
 merkezi sinir sistemi ve, 913
 metabolik etkinlik ve, 911-912
 plazma lipidleri ve, 912
 solunum ve, 913
 uyku ve, 913
 vitamin gereklilikleri ve, 912
 vücut ağırlığı ve, 912
 yağ metabolizması ve, 825, 912
 protein bağlaması, 882, 909-910
 protein metabolizması ve, 836-911
 protein sentezi ve, 910-911
 reseptörleri, 891, 910, 911ş
 salgılanması
 plazmadan dokulara, 910
 tiroiden, 909

salgısının düzenlenmesi, 914-915, 915ş
 sentezi, 882, 907, 908-909, 908ş, 909ş
 baskılayıcıları, 915
 soğuk iklim ve, 873
 taşınması, dokulara, 909-910
 uzun etki süresi, 910, 910ş
 yapıları, 909ş
 yavaş başlangıcı, 910-910ş
 Tiroid uyarıcı immünoglobulinler, 916
 Tiroid uyarıcı hormon (TSH; tiotropin)
 gebelik ve, 1009
 iodür tutulması ve, 908, 914
 termogenez ve, 873
 Tiroid uyarıcı hormon (TSH; tiotropin),
 896, 896t, 914-915, 915ş
 antitiroid maddeler ve, 915
 besinlerde, 917
 endemik guatr ve, 917
 hipertiroidizm ve, 906
 tanısal ölçümü, 916
 Tiroidit
 idiopatik guatr ve, 917
 otoimmün, 917
 Tirosin (T4), 907. Ayrıca bkz. Tiroid
 hormonları.
 eylem mekanizması, 891
 gebelikte, 1009
 ısı üretimi ve, 873
 metabolik hızı ve 864, 867
 protein metabolizması ve, 836
 tanısal ölçümü, 916, 918
 triiodotironine çevrilmiş, 910
 triiodotironine kıyasla, 907
 Tirosin bağlayan globulin, 882, 909-910
 Tirosin bağlayan prealbümin, 909-910
 Tirotoksikoz. Bkz. Hipertiroidizm.
 Tiotropin serbestleyen hormon (TRH), 898,
 898t, 914-915
 termogenez ve, 873, 915
 test dozu, 918
 Tiotropin. Bkz. Tiroid uyarıcı hormon
 (TSH, tiotropin).
 Tirotroplar, 896, 896t
 Tirozin kinazlar
 insülin reseptörü ve, 940-941, 941ş
 leptin reseptörü ve, 888
 Tirozin
 norepinefrin sentezinde, 732
 tiroid hormonu sentezinde, 908-909, 909ş,
 914
 türeyen hormonlar, 882-884
 Titin, 73, 73ş
 Titre edilebilir asit, 389-390
 Titreme, 867
 ateş ve, 876, 876ş
 deri reseptörleri ve, 872
 için birincil motor merkez, 873
 hipotalamus tarafından uyarımı, 873
 ayar noktası ve, 874, 874ş
 Titremeye bağlı olmayan termojenez 865,
 873
 Titreşim duyusu, 571, 572. Ayrıca bkz. Taktıl
 duyular.
 merkezi sinir sistemine yollar, 573, 579
 Titreşim, aort darlığında, 267
 Tiyosiyanat iyonları
 antitiroid etkinliği, 915
 tükürükte, 776
 TNF (Tümör nekroz faktörü),
 inflamasyonda, 430, 430ş
 Toksik maddeler
 acı tadı, 646
 neden olduğu akut tübüler nekroz, 401
 Tolerans, immün, 442
 Tonik kasılma, gastrointestinal düz kasın,
 755, 756
 Tonik nöbetler, 725

- Tonik reseptörler, 562
 Tonik-klonik nöbetler, 725
 Tonometri, 607, 607ş
 Tonotopik haritalar, 640
 Tonus
 kas. Bkz. Kas tonusu
 sempatik ve parasempatik, 737
 Toplam akciğer kapasitesi, 469, 469ş
 belirlenmesi, 471
 Toplam perifer direnci, 163. Ayrıca bkz
 Damarsal direnç.
 böbrek-vücut sıvı sistemi ve, 216-217, 216f, 217ş
 hacim yüklemeli hipertansiyon ve, 219, 220, 220ş
 hipovolemik şokta, 274
 kalp debisi ve, 230-231, 230ş
 yükselmiş, 232-233
 renin-anjiyotensin sistemi ve, 223
 Toplam vücut suyu
 düzenlenmesi, 345
 ölçümü, 289
 Toplayıcı tübül, 306, 306ş, 332-333, 332ş, 333ş
 aldosteron, 337
 idrarın konsantrasyonu edilmesi, 346, 346ş, 348ş, 352ş, 353
 Toplayıcı kanal, 306, 306ş, 307ş
 idrarın konsantrasyonu edilmesi, 348t, 350, 350ş, 352ş, 353
 taşıma özellikleri, 333-334, 333ş
 Torasik kanal lenfi
 içinde yağ, 187, 760
 protein yoğunluğu, 187
 Torasik kanal, 186, 186ş, 819
 akış hızı, 187
 Torsades de pointes, 147, 148ş
 Tökeleme refleksi, 664
 t-PA. Bkz. Doku plazminojen aktivatörü (t-PA).
 Trakea, 472, 472ş
 Traktus solitarius. 203. Ayrıca bkz. Nükleus traktus solitarius.
 baroreseptörler ve, 205, 206
 tat sinyalleri ve, 647-648, 648ş
 tarafından otonom kontrol, 739
 yutma ve, 764
 Trankilizanlar, ödül veya ceza merkezleri ve, 718
 Transaminasyon
 amino asit sentezinde, 834, 834ş, 840
 deaminasyonda, 834-835
 Transdusin, 613, 613ş
 Transfer RNA (tRNA), 31, 32, 32ş, 34, 34ş
 Transferrin, 418, 418ş, 419-420, 840
 Transfüzyon reaksiyonları, 445, 446, 448-449
 akut böbrek yetmezliği, 448-449
 Rh kan tipleri ve, 447
 Transfüzyon, şok için, 280-281
 geri dönüşüz, 278, 278ş
 Transkortin, 923
 Transkripsiyon faktörleri, 35-36, 35ş
 olarak tiroid hormon reseptörleri, 891
 Transkripsiyon, 27, 27ş, 29f, 30-31
 düzenlenmesi, 35-35, 35ş
 hormonal etki ve, 888, 889ş, 891
 büyüme hormonu tarafından, 899
 insülin tarafından, 944
 kortizol tarafından, 931
 tiroid hormonları tarafından, 910, 911ş
 postsinaptik nöronda, 549, 549ş
 Translasyon, 27, 27ş, 33-35, 34ş. Ayrıca bkz. Protein(ler), sentezi.
 büyüme hormonu ve, 899
 Transpulmoner basınç, 446ş, 467
 Transsellüler sıvı, 286
 Transitozis, kapiller endotelde, 178
 Transvers (T) tübüller
 iskelet kasının, 73ş, 87, 87ş, 88-89, 88ş
 kalp kasının, 103-104, 104ş
 Travma
 büyüme hormonu salgılanması, 901, 902
 hipovolemik şok, 279
 Tremor
 maksatlı tremor, 687-688, 689
 Parkinson hastalığında, 693
 tiroid hormonları ve, 913
 Treppe, 80
 TRH. Bkz. Tirotropin salıcı hormon (TRH).
 Triamteren, 332, 333ş, 399
 Trigeminal nevralsi (tik douloureux), 590
 Trigeminal nevralsi, 590
 Trigeminal sinir, duysal çekirdekleri, 574
 Trigliceritler. Ayrıca bkz. Yağ asitleri.
 enerji üretimi, 822-825. Ayrıca bkz. Yağlar, enerji kaynağı olarak.
 düzenlenmesi, 825-826
 depolanması, 821-822. Ayrıca bkz. Adipöz doku.
 diyetle, 791-792, 791ş
 hidrolizi, 820, 822
 hücrede, 12
 nötral yağ globülleri olarak, 14
 işlevleri, 819
 karaciğerde, 821-822
 kimyasal yapısı, 819
 lipoproteinlerde, 821, 821t
 sentezi, 821-822
 karbonhidratlardan, 824-825, 824ş
 proteinlerden, 825
 sindirimi, 789, 791ş
 için emülsifikasyon, 792
 midede, 792
 pankreas lipazı tarafından, 792, 792ş
 safra tuzları ve, 792
 şilomikronlarda, 819-820
 tiroid hormonları ve, 912
 yeniden sentezi, barsak epitelinde, 797, 819
 Trigon, 307ş, 308, 308ş, 309
 Triiodotironin (T3). 907. Ayrıca bkz. Ters T3 (RT3); Tiroid hormonları.
 çevrilmiş tiroksin, 910
 etki mekanizması, 891
 tiroksine kıyasla, 907
 Triküspit kapak, 106-107
 basınç için referans düzeyi olarak, 174-175, 174ş
 birinci kalp sesi ve, 265, 266, 266ş
 Tripsin baskılayıcı, 781
 Tripsin, 781, 791
 Tripsinojen, 781
 Triptofan eksikliği, 854
 Trisiklik antidepresanlar, 727
 Trişinoz, 430
 tRNA. Bkz. Taşıyıcı RNA (tRNA).
 Trofoblast hücreler, 1004, 1004ş, 1005, 1005ş
 embriyo beslenmesi ve, 1005, 1005ş
 fetus için glikoz ve, 1007
 plasenta ve, 1005, 1006ş
 tarafından salgılanan insan koryonik gonadotropini, 1007-1008, 1007ş
 tarafından salgılanan östrojen ve progesteron, 1008
 Trombin, 453, 453f, 454
 fibrin liflerine adsorbe edilmiş, 457
 trombomodulin bağlayan, 456-457
 Tromboembolik koşullar, 459
 Tromboksan A2
 neden olduğu vazokonstriksiyon, 451
 trombosit agregasyonu ve, 452
 Trombomodulin, 456-457
 Tromboplastin, kimyasal yapısı, 826
 Trombosit faktörü, 3, 455
 Trombosit tıkaç oluşumu, 451 - 452, 452ş
 Trombositler, 423, 424, 451 - 452
 eksikliği, 458
 endotelial yüzey ve, 452, 457
 intrinsik pıhtılaşma yolu ve, 455
 pıhtı bütüşmesi ve, 454
 pıhtıda, 452, 452ş, 454
 üzerinde protein reseptörleri, 453
 yaşam süresi, 425
 yoğunluğu, kanda, 423
 Trombositopeni, 458
 Trombositopenik purpura, 458
 Trombostenin, 451, 454
 Trombus, 459. Ayrıca bkz. Koroner tromboz.
 Tropikal şupru, 801
 Tropomiyozin, iskelet kasında, 75-76, 75ş
 Troponin
 iskelet kasında, 75-76, 75ş
 kalmodulin ve, 891
 kalp kasında, 103
 TSH. Bkz. Tiroid uyarıcı hormon (TSH; tirotropin).
 Tuber sineryum, 897
 Tuz alımı, Ayrıca bkz. Sodyum; Sodyum klorür
 basınç diürezisi ve, 217-218. Ayrıca bkz. Basınç diürezisi
 renin - anjiyotensin sistemi ve, 222, 222ş, 228
 Tuz çözeltileri
 izotonik, 291-292, 293, 293f
 neden olduğu sıvı değişimleri ve ozmolariteler, 293-294, 293ş
 Tuz duyarlılığı, 216, 372
 esansiyel hipertansiyon ve, 226, 226ş
 Tuz iştahı, 360
 Tuzlu tat, 645, 646, 646t
 Tüberküloz, 520
 bakteriyel savunmalar, 426
 Tübüler bezler, 773, 777f. Ayrıca bkz. Oksintik (gastrik) bezler; Pilorik bezler.
 Tübülün, 16
 Tübüloglomerül geribildirim, 195, 319-321, 320ş
 Tükürük bezleri, 773, 774ş, 775
 aldosteron ve, 926
 sinirsel düzenlenmesi, 730-731, 731ş, 734t, 735, 776, 776ş
 ulaşan kan, 776
 Tükürük, 775-776
 ağız hijyeni ve, 776
 günlük hacmi, 775
 iyonlar, 775-776
 lingual lipaz, 792
 ptyalin, 774ş, 775, 790
 proteinler, 775
 Tümör nekroz faktörü (TNF), inflamasyonda, 430, 430ş
 Türbülant kan akımı, 161-162, 161ş
 Tüy hücreleri
 kohleanın, 634-635, 636-638, 636ş, 637ş
 retrograd yolları, 641-642
 vestibüler aygıtın, 675-676, 675ş, 676ş, 677, 677ş
 Tüy(ler)
 olfaktör, 649
 östrojenler, 994
 testosteron, 981
 U
 Ubikinin, 814
 Ubikitin, kas atrofisi ve, 82
 Uçucu olmayan asitler 385, 387, 388, 390
 anyon açığı ve 395
 Ültimobronşiyal bezler, 966
 Ultrafiltrasyon, peritübül kapillerleri içine, 323-324, 325
 Ultrasonik akım-ölçer, 160-161, 161ş
 kalp debisi ölçümü için, 240
 Umami tadı, 646
 Urasil, 30-31t
 Uterus sütü, 995, 1004

- Uterus, 987, 987ş, 988ş. Ayrıca bkz.
İmplantasyon; Doğurma.
doğum ve, 1011-1013, 1012f
kasılması, oksitosin ve, 905
kontraktilitesi, 1011, 1012
hipotalamus ve, 716
küçülmesi, doğumdan sonra, 1013-1014
progesteron ve, 994
üzerine östrojenin etkileri, 993
Utrikül, 674-675, 675ş, 676-677
Uvula, beyinciğin, 678
Uyaran yoğunluğu için güç yasası, 579, 580ş
işitsel, 638
Uyarı odağı dalgaları, düz kasın 96
Uyarı odağı
gastrointestinal düz kasın 754
kalbin 118-119
aritmiler ve 143
ektopik 119
paroksizmal taşikardide 148
yapay implant 145, 153
Uyarıcı alan, 565
Uyarıcı postsinaptik potansiyel, 553, 553ş,
554, 554ş
dendritler, 556
birikmesi, 553, 554ş, 555
Uyarıcı presinaptik terminaller, 547
Uyarıcı reseptörler, 547, 549-550
Uyarıcı sinyal, 565
resiprok inhibisyon, 566-567, 567ş
Uyarıcı transmiyer, 548
Uyarılma-kasılma eşleşmesi
iskelet kasında, 87, 88-89, 88ş, 89ş
kalp kasında, 103-104, 104ş
Uyarılmış bölge, 565-566, 565ş
Uyku apnesi, 513
Uyku, 721-725
beyin dalgaları, 723, 724, 725, 725ş
büyüme hormonu salgılanması ve, 901,
901ş
fizyolojik işlevleri, 723-724
hızlı göz hareketleri (REM), 713-713, 721-
722
beyin dalgaları, 725, 725ş
olası nedenleri, 722
yoksunluğu, 723
metabolik hız ve, 864
temel teoriler, 722-723
tiroid hormonları ve, 913
uyanıklık ile arasındaki döngü, 722-723
yavaş-dalga, 721-725
beyin dalgaları, 725, 725ş
Uyum
gözün, 601, 601ş
otonom kontrolü, 631-632, 735
pupilla reaksiyonu, 632
mekanoreseptörlerin, 562
Uyuma pupilla tepkisi, 632
Uzak görme, 602, 602ş, 603, 603ş
Uzaysal birikme
duysal liflerde, 564, 564ş
işitsel, 638
termal, 593
nöronlarda, 555
Uzatma reaksiyonu 661
Uzay aracı
ağırlıksızlık, 533-534
atmosfer, 533
hareket rahatsızlığı, 533
hızlandırıcı güçler, 531, 532, 532ş
Uzun QT sendromu 147, 148ş
Ü
Üçüncü kalp sesi, 266
Üfürümler, kalpte
açık duktus arteriyozusta 267ş, 270
kalp kapak hastalıklarında 267-268
Ülseratif kolit, 771, 802-803
Üniter (viseral) düz kas, 91, 91ş, 94ş
aksiyon potansiyelleri, 95, 96
gerilmeyle uyarılan, 96
kendiliğinden, 95ş, 96
lif sayısı, 96
Üre geridönüşümü, 353
Üre taşıyıcılar, 328-329, 333-334, 350, 353
Üre
geriemilimi, böbrekte, 328-329, 328ş, 333-
334
idrar yoğunluğu ve, 348t, 350-351, 351ş, 353
karaciğer tarafından oluşturulması, 835,
839-840
için harcanan ATP, 859
kronik böbrek yetmezliği ve, 406
plasental difüzyonu, 1007
terde, 870
yapay böbrek ve, 410
zar kanallarından difüzyon, 47
Üreme, homeostatik işlevi, 6
Üremi, 406
plazma bileşimi, 410t
Üreterler, 307ş, 308-309, 308ş
ağrı duyusu, 309
Üreterorenal refleksi, 309
Üretra bezleri, 973, 979
Üretra, 306, 307ş
arka, 307ş, 308, 308ş
istemli işeme ve, 310
işeme refleksi ve, 309
Ürobilin, 840-841
Ürobilinojen, 840-841, 841ş, 842
Ürogenital diyafram, 307ş, 308
Ürtiker, 443
Üst servikal gangliyon, 631, 631ş
Üşüme, ateş, 876, 876ş
Üzengi, 633-634, 633ş, 635, 635ş, 636
iletim sağrılığı ve, 642
V
Vagal refleksi, paroksizmal taşikardiyi
durdurmak için, 148
Vagovagal refleksler
mide salgıları ve, 779
mide kas tonusu ve, 766
Vagus sinirleri
aortik baroreseptörler ve, 205
aortik cisimler ve, 508ş, 509
arteryel basınç ve, 206, 736
bronkokonstrüksiyon ve, 473
duodenal muköz bezler ve 786
gastrointestinal inervasyon, 756-757
refleksler ve, 757
gıda alımı ve, 846ş, 848
kalbe etkileri
atriyoventriküler blok, 144
bradikardi, 144
kalpte düzenleme ve, 111, 111ş, 119-120,
210, 202ş
atriyal gerilme ve, 208-209
duysal sinyaller ve, 203
vazomotor merkez ve, 203, 208
koroner kan akımı ve, 247
mide salgıları ve, 779, 780, 780ş
pepsinojen, 779
ülserler ve, 801
pankreas salgıları ve, 782
parasempatik lifler, 730, 731ş
safra kesesi boşalması ve, 785
solunumsal kontrol ve, 506
tat sinyalleri ve, 647
tarafından gastrointestinal düzenleme,
mide boşalması ve, 767
vazovagal senkopta, 204
yutma ve, 764ş, 765
Vajina, 987, 987ş, 988ş
üzerine östrojenik etkiler, 993
Valvulae conniventes, 793, 793ş
van den Bergh reaksiyonu, 841-842
van't Hoff yasası, 291
Variköz venler, 174
Variköziteler
düz kas sinir uçlarının, 94f, 95
postgangliyonik sinir uçlarının, 732
Vas deferens, 973, 973ş, 975-976
Vater papillası 780-781
tıkanması 801
Vaza rekta, 306, 307f
kan akımı, 317
zıtakım alışverişi, 348, 351-352, 352ş
Vazoaktif intestinal peptit
mide salgısı ve, 780
penil ereksiyon ve, 978-979
Vazodilatasyon
etkisiyle iyonlar, 200
karbondioksit artışı tarafından, 200
kutanöz, ısı düzenlemesi için, 872, 875, 877
septik şokta, 280
yerel kan akışı kontrolünde, 191, 192-193,
194, 196-197
doku faktörleri ve, 97
nitrik oksit ve, 195-196, 196ş
Vazodilatör ajanlar, 199-200
anjina pektoris için, 252
esansiyel hipertansiyon için, 226
gastrointestinal kanalda, 761
iskelet kasında, 243-244
kalp kasında, 247
sınırlı uzun erimli etkisi, 200
Vazodilatör alan, medullanın, 202ş, 203
Vazodilatör sistem, sempatik, 204, 204ş
Vazokonstriksiyon
deride, sıcaklık düzenlemesi için, 872, 875,
876
doku kan akımı ve, 165ş, 166, 166ş
etkisiyle iyonlar, 200
yaralı damarın, 451
Vazokonstriktör ajan(lar), 199
olarak anjiyotensin II, 199, 221
nitrik oksit ve, 196
olarak antidiüretik hormon, 199, 905
olarak endotelin, 196
sınırlı uzun erimli etkisi, 200
Vazokonstriktör alan, medullada, 202, 202ş,
203
baroreseptör sinyaller ve, 206
Vazokonstriktör sistem, sempatik, 201-204,
202ş
adrenal medulla ve, 204
hipotalamus ve, 204
serebral iskemi ve, 209
Vazokonstriktör tonus, sempatik, 203, 203ş
Vazomasyon, prekapiller damarların, 178-
179, 193
Vazomotor dalgalar, 210-211, 210ş
Vazopresin. Bkz. Antidiüretik hormon
(ADH; vazopresin)
Vazovagal senkop, 204
VEGF (damar endotelial büyüme hormonu),
198
Vektörkardiyogram, 134, 134ş
Venler
arteryel basıncın sinirsel kontrolünde, 205
hipovolemik şokta, 274
egzersizle ilişkili kasılması, 244-245
gerilebilirliği, 167-168, 168ş
işlevleri, 157, 171, 173-174, 175
kan hacmi, 157, 158
kan yedeği olarak, 175
sempatik inervasyonu, 201, 202f
sıcaklık reseptörleri, 872
Venöz basınçlar, 172-175. Ayrıca bkz. Kan
basıncı.
için referans düzeyleri, 174-175, 174ş
kompresyon noktaları ve, 172, 172ş

- ölçümü, 174-175, 174ş
 yerçekimi ve, 172-173, 173ş, 174-175, 174ş
 Venöz dönüş eğrileri, 234, 235-237
 egzersiz ve, 245, 245ş
 eşzamanlı kalp debisi eğrileri ile, 238-240, 238ş
 kalıplarının bileşimi, 237, 238ş
 kalp yetmezliğinde. Bkz. Kalp yetmezliği, niceliksel grafik değerlendirmesi.
 normal, 235-236, 235ş
 ortalama sistemik dolum basıncı ve, 235, 235ş, 236-237, 236ş, 238ş
 venöz dönüş direnç ve, 237, 237ş, 238ş
 Venöz dönüş
 azalmanın neden olduğu şok, 273, 279, 280
 direnç, 237, 237ş, 238ş
 artmış kan hacmi ve, 238
 egzersiz ve, 245
 sempatik uyarı ve, 238-239
 için basınç farkı, 237
 kalp debisi ve, 110, 112, 229-230
 patolojik durumlarda, 232-234, 233ş
 kalp yetmezliğinde, 256, 257
 ortalama dolum basıncı ve, 236-237, 236ş
 suni solunum ve, 523
 hesaplanması, 237
 Venöz gevşeme akut, kalp debisi ve, 233
 Venöz kapaklar, 173-174, 174ş
 yetersiz, 174
 Venöz karışım, 496, 496ş
 Venöz pleksus, deride, 868, 868ş
 kan deposu olarak, 175
 ısı iletimi ve, 868
 Venöz pompa, 171, 173-174
 Venöz sinüsler, dalağın, 175, 175ş, 427-428, 427ş
 Venöz sistem
 kanın göllenmesi, miyokard enfarktüstten sonra, 250-255
 içine boşalan lenf, 186, 186ş
 hacim-basınç eğrisi, 167-168, 168ş
 Venöz tromboz, femoral, 459
 Ventilasyon, Bkz. Alveol ventilasyonu; Mekanik ventilasyon, Pulmoner ventilasyon.
 Ventilasyon-perfüzyon oranı, 492-494
 anormallikleri, 493-494
 amfizemde, 494, 518
 atelektazi ve, 519
 pnömonide, 518-519, 519ş
 tüberkülozda, 520
 hipoksi ve, 520
 Ventral lateral genikulat çekirdek, 623
 Ventral solunum grubu, 505, 506, 506ş
 Ventrikül içi blok, parsiyel, 145-146, 145ş,
 Ventrikül yırtılması, 251
 Ventrikül basıncı, kardiyak döngü ve, 105, 105ş, 106
 Ventriküler dilatasyon
 harcanan kimyasal enerji ve, 109
 izleyen hasar akımı, 251
 QRS uzaması, 137-138
 Ventriküler fibrilasyon, 149-151, 150ş, 151ş
 yol açan paroksizmal taşikardi, 149
 de dolaşım durması, 281
 miyokard enfarktüsü sonrası, 250-251
 uzun QT sendromlarında, 147
 Ventriküler hacim debi eğrisi, 110, 110ş
 Ventriküler hacim, kalp döngüsü ve, 105, 105ş, 106
 Ventriküler hipertrofi. Ayrıca bkz. Kalp hipertrofisi; Sol ventrikül hipertrofisi.
 QRS uzaması, 137-138
 ve eksen sapması, 135-136, 135ş, 136ş
 ve yüksek voltaj, 136ş, 137
 Ventriküler işlev eğrileri, 110-111, 110ş
 Ventriküler kaçış, 119-120, 145
 Ventriküler paroksizmal taşikardi, 148-149, 149ş
 Ventriküler taşikardi, paroksizmal, 148-149, 149ş
 Ventriküller, kalbin
 birlikte kasılması, 119
 impuls iletimi, 118, 118ş
 pompa olarak, 106
 Ventriküllerin ortalama elektriksel eksen
 134-137, 137ş,
 değişmesine neden olan koşullar 135-137
 Venüller, 177, 178ş
 işlevi, 157
 Vermis, serebellar, 681-682, 682ş, 684, 686
 Vertebra kırığı, neden olan hızlandırıcı güçler, 531, 532-533
 Vestibuloserebellar yollar, 670, 683, 683ş
 Vestibuloserebellum, 686-687
 Vestibulospinal yollar, 670, 672ş, 674, 674ş, 678, 678ş
 Vestibüler aygıt, 674-676, 675ş, 676ş. Ayrıca bkz. Denge.
 baş rotasyonu ve, 676, 677, 677ş
 doğrusal hızlanma ve, 676-677
 hareket hastalığı ve 804
 merkezi sinir sistemi ile bağlantılar, 678, 678ş, 694
 statik denge ve, 676, 678
 Vestibüler çekirdekler, 673ş, 674, 678, 678ş
 giden motor lifler, 670
 kusma ve, 804
 serebellar girdi, 683, 684
 Vestibüler sinir, 676, 678, 678ş
 Vestibüler zar, 634-635
 Vezikointestinal refleks, 772
 Veziköüretal reflü, 309, 403-404
 Veziküler foliküller, 989
 Veziküler kanallar, kapiller endotelde, 178
 Villüsler, bağırsak. Ayrıca bkz. Enterositler. arasındaki çukurlar. Bkz. Lieberkühn kriptaları.
 damarları, 761, 761ş
 zıt-akım, 761-762
 emilim, su ve elektrolitlerin, 786-787
 epiteli, 786
 gluten enteropatisi ve, 801
 kasılmaları, 769
 merkezi lenf damarı, 793ş, 794
 yapısı, 793-794, 793ş
 Villüsler, plasental, 1005, 1006ş
 glikoz difüzyonu ve, 1007
 Virchow-Robin aralığı, 743, 743ş
 Virüsler, 17-18, 18ş
 nötralizasyonu, komplemanla, 439
 Viserler
 ağrıya duysız, 589
 kontrolü. Bkz. Otonom sinir sistemi.
 sıcaklık reseptörleri, 872
 Viseral ağrı, 588-590, 589ş
 Viseral duyular, 571
 Viseral düz kas, 91. Ayrıca bkz. Üniter (viseral) düz kas.
 Viseral refleksler, 729
 Viskozite. Bkz. Kan viskozitesi.
 Vital kapasite, 469, 469ş
 Vitamin(ler), 852-855. Ayrıca bkz. Özgül vitaminler.
 eksiklikleri
 açlıkta, 852
 B vitaminlerinin, vazodilasyonda, 194
 kombine, 854
 fetüste, 1020
 günlük gereksinimleri, 852, 853t
 tiroid hormonları ve, 912
 vücutta depolanması, 852-853
 Vitroz humor, 606, 606ş
 VKEV'ler, ventrikül kaynaklı erken kasılmalar, 146-147, 147ş
 refrakter dönem ve, 103, 103ş
 VLDL'ler (çok düşük yoğunluklu lipoproteinler), 820ş, 821
 Vokalizasyon, 474-475
 Volley ilkesi, 638
 Voltaj klempli, 62-63, 62ş
 Voltajla açılıp kapanan kanallar, 47, 48, 49ş.
 Ayrıca bkz. Kalsiyum iyon kanalları, voltajla açılıp kapanan; Sodyum iyon kanalları, voltajla açılıp kapanan.
 sinir zarının, 61-63, 61ş, 62ş
 von Willebrand faktörü, trombositler ve, 452
 von Willebrand hastalığı, 458
 Vurgun. Bkz. Dekompresyon hastalığı.
 Vücudun uzaysal koordinatları
 arka pariyetal korteks ve, 692, 699, 699ş
 prefrontal korteks ve, 700
 Vücut dışı dolaşım, kalp cerrahisinde, 271-272
 Vücut kütle indeksi (BMI), 850
 W
 W gangliyon hücreleri, 619, 630
 Warfarin, 459-460
 Weber-Fechner ilkesi, 579
 Wernicke afazisi, 703, 704
 Wernicke alanı, 699-700, 699, 701, 701ş
 görsel bilgi ve, 701, 702, 704ş, 705
 hemisferik baskınlık ve, 701, 702, 705
 ilişkili afazi, 703, 704
 işitsel alanlar ve, 702, 704-705, 704ş
 seslerin anlamı ve, 641
 Willis poligonu, 743
 X
 X gangliyon hücreleri, 619, 624, 625
 Y
 Y gangliyon hücreleri, 619, 624, 625, 626, 630
 Yabancı kimyasallar, böbrekler tarafından atılması, 303, 311-312, 330
 Yağ asitleri
 [beta]-oksidasyonu, 822, 822ş, 839
 amino asite dönüşümü, 835
 emilimi, 797
 safra tuzları, 785
 en sık görülen üç tip, 819
 enerji kaynağı olarak, 822-825, 822ş
 düzenlenmesi, 825-826
 kalp kası için, 248
 karbonhidrat yokluğunda, 823-825
 kortizol, 929
 esterleşmemiş, 820
 glikozun dönüşümü, 817
 insülin, 942
 glukagon, 948
 karaciğerde parçalanması, 821-822
 kimyasal yapıları, 819
 kolesistokinin serbestlenmesi, 783
 mitokondriyuma taşınması, 822
 plasentadan difüzyonu, 1007
 plazma
 büyüme hormonu, 899, 900, 901
 kortizol, 929
 proteine bağlanması, 312, 820, 821
 taşınması, 820-821, 822
 tipleri, 820
 sentezi
 insülin, 943
 karaciğer, 824, 824ş
 karbonhidrat fazlalığından, 825
 serbest. Bkz. Serbest yağ asitleri
 şilomikron serbestlenmesi, 819-820, 820ş
 trigliserit hidrolizinden, 789, 792
 trigliserit sentezi, bağırsak epitelinde, 797, 819
 Yağ çizgileri, 827-828

Yağ hücreleri. Bkz Adipositler (yağ hücreleri).
Yağlar. Bkz Lipitler; Trigliseritler.
besinlerde
enerji olarak, 843-844
metabolik kullanımı, 844-845
besinsel
safra taşları, 786
tipleri, 79111-792
depolanması, 821-822. Bkz Adipoz doku.
östrojen, 994, 1031
depolanması, 850. Bkz Adipoz doku.
açlıkta azalması, 852, 852ş
insülin, 943
emilimi, 797
safra tuzları, 785
emülsifikasyonu, 792, 792ş
enerji kaynağı olarak. Bkz Trigliseritler, enerji yapımı.
büyüme hormonu, 899
diyabetes mellitusta, 951
hormonal düzenlenmesi, 825
insülin, 943-944, 944ş, 947
karaciğer, 821-822
sporcular için, 1035, 1035ş
yüksek yağlı beslenme ile, 824
gaytada, 798
glikoz sentezi, 817
glikozun depolanması, 817
ısı izolatörü olarak, 868
malabsorpsiyon, 802
metabolizması, karaciğerde, 839
mide boşalması, 768
sindirimi, 789, 792-793, 791ş
midede, 792
pankreas enzimleri, 781, 783ş
safra asitleri, 783
safra kesesi boşalması, 785
safra tuzları, 785
yenidoğanda kullanımı, 1025, 1026
Yağlı karaciğer hastalığı, alkolik olmayan, 838
Yakın görürlük 602-603, 602ş, 603ş
Yanıklar
plazma kaybı, 729
su kaybı, 285
Yanıt ögesi. Bkz. Hormon yanıt ögesi.
Yansımalı devreler, 567-568, 567ş, 568ş
odaksal epilepside, 726
ve ritmik çıktı, 568
ve sürekli çıktı, 568, 568ş
Yansıyan ağrı, 588, 588ş
başağrısı olarak, 591
iç organlardan, 588, 589, 589ş
Yapay böbrek. Bkz Diyaliz, renal.
Yararlanma katsayısı, 499
Yardımcı T hücreleri, 436, 437, 440-441, 441ş
siklosporin, 449
Yarık bağlantılar, 546
gastrointestinal düz kasta, 753
görme yolu, 617, 617ş
kalp kasında, 101-102, 117
tek birimli düz kasta, 91
Yarık porlar, glomerüler kapillerlerin, 312-313, 313ş
Yavaş ağrı, 583
Yavaş dalgalar, gastrointestinal düz kasların, 753-754, 754ş, 755
ince bağırsakta, 769
midede, 766

Yavaş ejeksiyon, dönemi, 106
Yavaş etkili anafaksi maddesi, 443, 444
astımda, 520
neden olduğu bronşiyol kasılması, 473
Yavaş kalsiyum kanalları, 64
kalp kasında, 102-103
Yavaş kas lifleri, 79
Yavaş kasılan kas lifleri, 1036, 1036t
Yavaş kronik ağrı yolu, 584-585, 585ş, 586
Yavaş sodyum-kalsiyum kanalları, kalp kasında, 66, 115
sinüs düğümü aksiyon potansiyeli ve, 116
ventrikül aksiyon potansiyeli ve, 115-116
Yaygın intravasküler koagülasyon, 459
septik şokta, 280
Yeniden girişi, 149-150
fibrilasyon ve, 150
Yenidoğan Ayrıca bkz Bebek
bağıışıklığı 1025-1026
beslenmesi 1023, 1025, 1026
böbrek işlevi 1024
dolaşımı
özgül sorunları 1024, 1024ş
yeniden düzeltilmesi 1022-1023
karaciğer işlevleri 1025
kilo kaybı 1023
özgül işlevsel sorunları 1023-1026
sarılığı 1024, 1024ş
sıcaklık düzenlenmesi 873, 1025, 1025ş
prematürite ve 1027
solunumu 1021-1022, 1021ş, 1024, 1026
Yenidoğanın sıkıntılı solunum sendromu 468, 519, 1022, 1026
Yer çekimi basıncı
arter basıncı, 174
referans düzeyi, 174-175, 174ş
venöz basınç, 172-173, 173ş, 174
Yer çekimi. Bkz Vestibüler aygıt.
ağırlıksızlık, 533-534
beyin sapı çekirdekleri, 673-674
hızlandırıcı güçler, 531-533, 531ş, 532ş
Yerel kan akımının düzenlenmesinin
vazodilatör teorisi, 192-193
Yer ilkesi 638
Yoğun cisimcikler, düz kasta, 92, 92ş
Yorgunluk
iskelet kasında, 80-81
sinapslarda, 667
stabilize edici etkisi, 569-570, 569ş
yansıyan devrede, 567-568
sinir-kas bağlantısında, 85-86
Yosunsu lifler 684-685, 684ş
Yönlendirilmiş kök hücreleri, 414, 415, 423-424
Yulaf kepeği 829
Yumurtalık döngüsü 988-991. Ayrıca bkz.
Kadın hormonları, menstrüal döngü.
baskılanması, emzirme sırasında 1015
folliküler fazı 989-990, 989ş, 990ş
gonadotropik hormonlar ve 988-989
hipotalamo-hipofizer hormonlar ve 996-998, 996ş, 997ş
hormonların plazma düzeyleri 988, 988ş
luteal fazı 990-991
ovülasyon ve 990, 990ş
özet 991
Yutma merkezi, 764, 764ş, 765
Yutma refleksi, 764, 765

Yutma, 763-765, 764ş
bozuklukları, 799
yemek borusu salgıları ve, 776-777
Yuvarlak pencere, 635, 635ş
Yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL'ler), 821
ateroskleroz, 829
Yüksek enerjili fosfat bileşikler. Bkz Adenozin trifosfat (ATP); Fosfokreatinin.
Yüksek irtifa
aklimatizasyon, 510
alveoler PO₂, 527, 528, 530
iş kapasitesi, 530, 530t
akut hipoksi, 528
alveol PCO₂'si, 527, 528t, 529
alveol PO₂'si, 499, 527, 528t
aklimatizasyon, 529-530, 530ş
aklimatizasyon, zaman içinde, 528-529
saf oksijen soluma, 528, 528t
alveol ventilasyonu, 510
arteryel oksijen saturasyonu, 527, 528ş, 528t
barometrik basınçlar, 527, 528t
dağ hastalığı
akut, 530
kronik, 5430-531
doku vaskülaritesi artışı, 197-198
eritrosit yapımı, 416
iş kapasitesi, 530, 530t
polisitemi, 421
Yüksek yağlı beslenme, adaptasyon, 824
Yürüme hareketleri, 664
Yüz tanıma alanları, 700-701, 700ş
Yüzey gerilimi, alveollerde, 467-468
prematüre bebeklerin, 468

Z

Z diski, iskelet kasının, 72, 72ş, 73, 73ş
kasılma mekanizması ve, 74, 74ş, 75, 76
Zar Bkz. Hücre zarı
Zar potansiyeli Ayrıca bkz Aksiyon Potansiyeli,
Reseptör potansiyeli, Dinlenim zar potansiyeli
difüzyon potansiyeli 57-58, 57ş
dinlenme zar potansiyeli ve 60, 60ş
olfaktör hücrelerin 650
ölçümü 58-59, 59ş
osiloskopta 69, 69ş
Zardan taşınma 45-46 Ayrıca bkz, Aktif taşıma,
Difüzyon
için ATP enerjisi 22-23, 22ş
temel mekanizmaları 45-46, 46ş
Zarsı labirent 674, 675ş
Zedelenme potansiyeli: bkz: zedelenme akımı
Zehirli sarmaşık, 443
Zeka 701
Zıt taşıma, 54, 55, 55ş
böbrek tübüllerinde, 326, 326ş
Zona fasikülata, 921ş, 922
Zona glomeruloza, 921-922, 921ş
Zona pellusida, döllenme ve, 977, 1033
Zona retikularis, 921ş, 922
Zona, 590
Zorlu ekspiratuar vital kapasite (FVC), 517, 517ş